

# Investigating the Relationship between Neuromuscular Junction Preservation and Regeneration Factors and Hippocampal Inflammatory Factors under the Influence of Swimming Exercise in Alzheimer's Model Rats

Mohammad Soleimani Farsani<sup>1</sup>, Mohammad Fathi<sup>2</sup>, Zahra HematiFarsani<sup>3</sup>, Zinab GorginKaraji<sup>4</sup>

1. PhD student, Dept. of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran
2. Associate Prof. of Physical education, Dept. of Sport Sciences, Faculty of Human Sciences, Lorestan University, Khorramabad, Iran
3. Assistance Prof of Physical education, Department of Sport Sciences, Ardakan University, Ardakan, Iran
4. PhD of Physical education, Dept. of Physical education, Farhangian University of Kermanshah Province, Kermanshah, Iran

Received: 2023/10/11

Accepted: 2024/01/06

## Abstract

**Introduction:** Exercise is a promising non-pharmacological option to potentially delay the onset or slow the progression of Alzheimer's disease. Therefore, this research seeks to find the possible mechanism of the connection between muscle and hippocampus under the influence of swimming exercise in rats with Alzheimer's disease. The significance level was 0.05.

**Materials and Methods:** Thirty-two 6-week-old rats were randomly divided into four groups: sham (SH), Alzheimer's control (AC), training (T) and Alzheimer's training (AT). Alzheimer's was induced by injecting beta-amyloid into the hippocampus. The training program consisted of 20 swimming training sessions with increasing time. After the end of the intervention, the tissue of the Gastrocnemius muscle and hippocampus was removed and the expression of the desired proteins was measured by immunohistofluorescent staining method. A correlation test was used to check the changes of the studied indicators.

**Results:** The results showed that the expression of neuron cell adhesion molecule, SEMA3A and profilins proteins had a significant positive relationship with NACHRa7 ( $P=0.001$ ) and a significant inverse relationship with NLRP1 ( $P\geq 0.05$ ) and Dead Cells ( $P\geq 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that the induction of Alzheimer's causes the destruction of the neuromuscular junction and motor neurons. It can be effective in increasing hippocampus inflammation, on the other hand, swimming exercises is an effective intervention to improve axonal regeneration and neuron plasticity in motor neurons, and therefore it can be an effective intervention to prevent and control the complications of Alzheimer's disease in old age.

**\*Corresponding Author:** Mohammad Fathi

**Address:** Lorestan University, Khorramabad, Lorestan, Iran.

**Tel:** 33120097

**E-mail:** fathi.m@lu.ac.ir

**Keywords:** Neuron Cell Adhesion Molecule, Profilins, Nicotinic Acetylcholine Receptor A7, Dead Cells.

**How to cite this article:** Mirzavand Z., Fathi M., Bahrami M. Investigating the Effect of an Aerobic Exercise Course on Malondialdehyde, Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Heart Tissue of Male Rats with Diabetes, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(2):234-248.

## Introduction

Physical problems, such as reduced strength and slow walking speed, are present in older adults with cognitive impairment and dementia. Body composition changes are also associated with dementia and Alzheimer's disease (AD). Burns et al. found reduced fat-free mass in newly diagnosed AD subjects and this was associated with brain atrophy. Some studies have shown that weight loss occurs before the diagnosis of AD and that it is associated with faster clinical progression of AD. A pathological study showed a significant negative correlation between body mass index (BMI) and AD pathology. Therefore, in AD, the destruction of the central nervous system and muscle atrophy are related, one of the important factors in this relationship is the neuron cell adhesion molecule (NCAM). It is involved in various aspects of neural development, including cross-talk, the association of axons with pathways and targets, and signals that alter the levels of neurotransmitter enzymes and neuromuscular interactions. SEMA3A has been implicated in both the degeneration of CNS neurons in Alzheimer's disease and in muscular atrophy. Another molecule that has a significant physiological role in preventing muscle atrophy is profilins (Pfn). On the other hand, we investigated the relationship of these three molecules in the muscle with three molecules that play a role in the inflammatory pathway in the hippocampus, namely nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs), Dead Cells, and NLRP1.

Conversely, exercise is a strong positive modulator of hippocampal neurogenesis and also has cognitive-enhancing effects in both animal models and human subjects. In animal models of AD, exercise has been shown to reduce AD pathology by reducing A $\beta$  load and tau hyperphosphorylation as well as cognitive decline. However, to date, there has been little focus on the effects of exercise on the

association of hippocampal inflammatory factors and muscle atrophy factors in AD models. Therefore, this research seeks to answer the question of whether swimming exercise affects the relationship between factors related to inflammation in the hippocampus (nAChR, NLRP1, and dead cells) and effective factors of muscle atrophy in the soleus muscle (NCAM, SEMA3A, and Pfn1) of rats with Alzheimer's. Or not?

## Methodology

Thirty-two 6-week-old male Wistar rats weighing 200-250 grams were sourced from Pasteur Laboratory Animal Care Center for this research. The animals were randomly distributed into 4 groups, each comprising eight rats: healthy-control (HC), Alzheimer control (AC), Alzheimer training (AT), and Sham (Sh). In this study, Alzheimer's disease was induced in the animals using beta-amyloid 42-1 (Ab1-42). Initially, beta-amyloid (from Sigma Aldrich) was incubated at 37 °C for 4 days to precipitate, following which it was injected into the animals' hippocampi using a stereotaxic device.

The swimming training protocol is detailed in Table 1. The training program consisted of two phases: a 4-day adaptive phase and a 16-day main phase. During the adaptive period, on the first day, the rats underwent two 30-second swimming sessions separated by a two-hour interval. On the second day, they engaged in two 2-minute swimming sessions with a similar interval. The third day comprised three 10-minute swimming sessions with 5-minute breaks in between, and finally, on the fourth day, two 15-minute swimming sessions were conducted with 5-minute breaks. Subsequently, from the 5th day to the 20th day, the rats swam for 30 minutes each day as part of the main training phase.

**Table 1. swimming training protocol**

Phase	Phase Adaptation				Phase Main
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5–20
Days	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5–20
Time	2	2	3	2	1
Repetition	30 s	2 min	10 min	15 min	30 min
Interval between swimming	2 h	2 h	5 min	5 min	no interval

Forty-eight hours after the last intervention, the animals were anesthetized by intraperitoneal injection of ketamine (90 mg/kg) and xylazine (10 mg/kg), and the tissue of the hippocampus and the Gastrocnemius muscle were isolated under sterile conditions. Tissue samples were placed in labeled microtubes. Some of the samples were immediately fixed in 10% formalin for immunofluorescent study. The other part was promptly placed in liquid nitrogen (at -96 °C) and frozen at -80 until the laboratory protocols were implemented. Immunohistofluorescence staining was carried out to examine the expression of the studied proteins. Pearson's correlation test was utilized to check the correlation between the indicators, considering the normal distribution of data. Statistical analysis and graphing were performed using SPSS software version 25 and Prism GraphPad version 9.

## Results

The results of the present study showed that the expression of NCAM, SEMA3A, and Pfn1 proteins had a significant positive relationship with NACHRa7 ( $P=0.001$ ) and a significant inverse relationship with NLRP1 ( $P\geq 0.05$ ) and Dead Cells ( $P\geq 0.05$ ).

## Discussion

No research was found whose variables were the same as the present study, so we refer to the studies that have discussed the relationship between muscle and hippocampus in Alzheimer's samples and discuss the reasons for observing the correlation in the present study. The results of the present study were consistent with the results of Rae and O'Malley (2016), Pen et al. (2022), Moon et al. (2019), Filardi et al.

(2022), and Chen et al. (2022). Sports activity has many beneficial effects on brain health and helps reduce the risks of dementia and plays a role in restoring and maintaining cognitive function and metabolic control. The fact that exercise is sensed by the brain indicates that factors secreted by the muscle enable a direct connection between muscle and brain function.

Previous studies have revealed that muscle atrophy is observed in AD, which points to the connection between muscle and neuron or hippocampus. This emphasizes the significance of neuronal excitability and neuromuscular junction (NMJ) signaling in the regulation of muscle contraction, as well as the impact of retrograde signaling from muscles to motoneurons.

Interestingly, muscle atrophy is commonly associated with AD patients with a decrease in motor neuron proteins potentially initiating this process. The reduction of motor neuron proteins may also have implications for regulating oxidative stress and inflammatory responses in microglia, the primary immune cells of myeloid origin in the brain. Following exposure to stress factors like oxidative stress and inflammation, microglial cells undergo morphological changes leading to increased cell proliferation, migration, and macrophage activity. This can stimulate the NLRP3 inflammasome and the production of proinflammatory mediators. Ultimately, inflammation may reduce the expression of  $\alpha 7nAChRs$  in the brain, which is linked to  $\beta$ -amyloid accumulation and the development of Alzheimer's disease.

## Conclusion

Based on the findings of the present study, it appears that the onset of Alzheimer's disease

leads to the degradation of the neuromuscular junction and motor neurons. This process may contribute to increased hippocampal inflammation. Conversely, swimming exercises have shown to be a beneficial intervention for enhancing axonal regeneration and neuronal plasticity in motor neurons. Therefore, swimming could potentially serve as an effective strategy for preventing and managing the complications of Alzheimer's disease in the elderly. It is recommended that future studies investigate

the communication between brain and muscle tissues following swimming training.

### **Acknowledgments**

This study is the result of a doctoral dissertation and has been done in collaboration with the deputy of Research and Technology of Lorestan University.

**Conflict of Interest:** This study has not received any financial support and therefore there is no conflict of interest.

# بررسی ارتباط فاکتورهای حفظ و بازسازی کننده پیوندگاه عصبی - عضلانی با فاکتورهای التهابی هیپوکامپ تحت تأثیر تمرین ورزشی شنا در موش های مدل آلزایمری

محمد سلیمانی فارسانی<sup>۱</sup>، محمد فتحی<sup>۲\*</sup>، زهرا همتی فارسانی<sup>۳</sup>، زینب گرگین کرچی<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم آباد، ایران
۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی و اجتماعی، دانشگاه اردکان، اردکان، ایران
۴. دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه فرهنگیان، دانشگاه فرهنگیان کرمانشاه، پردیس شهید صدوقی، کرمانشاه، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۹

## چکیده

\* نویسنده مسئول: محمد

فتحی

**نشانی:** دانشگاه لرستان،

دانشکده علوم انسانی خرم آباد،

لرستان، ایران

تلفن: ۳۳۱۲۰۰۹۷

رایانامه: fathi.m@lu.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-

0001-8082-9174

شناسه ORCID نویسنده اول:

0000-0002-2113-365X

## کلیدواژه‌ها:

مولکول چسبندگی سلول

عصبی، سمافورین 3A

پروپیلین، گیرنده استیل کولین

نیکوتین،  $\gamma$ ، NLRP1

**زمینه و هدف:** ورزش یک گزینه غیردارویی امیدوارکننده برای به تأخیر انداختن بالقوه شروع یا کند کردن پیشرفت آلزایمر است از این رو این پژوهش درصدد یافتن مکانیسم احتمالی ارتباط عضله و هیپوکامپ تحت تأثیر تمرین ورزشی شنا در رت‌های مبتلا به آلزایمر است.

**مواد و روش‌ها:** ۳۲ سر رت ۶ هفته‌ای به صورت تصادفی به چهار گروه شم (SH)، کنترل آلزایمری (AC)، تمرین (T) و تمرین آلزایمری (AT) تقسیم شدند. آلزایمر از طریق تزریق بتا آمیلوئید در هیپوکامپ القا شد. برنامه تمرین شامل ۲۰ جلسه تمرین شنا با زمان فزاینده بود. پس از دوره تطبیقی، رت‌ها از روز پنجم تا روز بیستم به مدت ۳۰ دقیقه شنا کردند. پس از پایان مداخله، بافت عضله دوقلو و هیپوکامپ برداشته شد و با روش رنگ آمیزی ایمونوهیستوکیوشن بیان پروتئین‌های مورد نظر اندازه‌گیری شد. از آزمون همبستگی برای بررسی تغییرات شاخص‌های مورد مطالعه استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ بود.

**یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که بیان پروتئین‌های مولکول چسبندگی سلول عصبی، سمافورین 3A و پروپیلین ارتباط مثبت معنی‌دار با گیرنده استیل کولین نیکوتینی ( $P= ۰/۰۰۱$ ) و ارتباط معکوس معنی‌دار با NLRP1 ( $P \leq ۰/۰۵$ ) و Dead Cells ( $P \leq ۰/۰۵$ ) داشتند.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد چون القای آلزایمر موجب تخریب پیوندگاه عصبی - عضلانی و نرون‌های عصبی حرکتی می‌شود می‌تواند در افزایش التهاب هیپوکامپ مؤثر باشد از طرف مقابل تمرینات شنا مداخله‌ای مؤثر در راستای بهبود بازسازی آکسونی و شکل‌پذیری نورونی در نرون‌های حرکتی می‌شود و از این رو می‌تواند یک مداخله مؤثر در جهت پیشگیری و کنترل عوارض بیماری آلزایمر در سالمندی باشد.

## مقدمه

افراد تحمیل می‌کند. عوامل ایجاد AD عبارتند از افزایش رسوب آمیلوئید بتا<sup>۲</sup> ( $A\beta$ ) و تاو فسفریله، نقص میتوکندری، افزایش التهاب عصبی، کاهش اتصالات سیناپسی، کاهش فاکتورهای رشد عصبی و افزایش Dead Cells (۱). از دست دادن حافظه، عامل اصلی

بیماری آلزایمر<sup>۱</sup> (AD) یک بیماری پیشرونده عصبی است که در افراد مسن با زوال عقل، از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی شدید مشخص می‌شود و هزینه‌های پزشکی زیادی را بر

2. Amyloid Beta

1. Alzheimer's Disease

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۱، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۳، ص ۲۴۸-۲۳۴

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

PFN1 یک پروتئین متصل به مونومر اکتین است که برای تنظیم پویایی اسکلت سلولی در همه انواع سلول ضروری است و از آتروفی عصبی جلوگیری می‌کند (۱۴).

در بیماری آلزایمر، ممکن است بین فاکتورهای التهابی مغز و آتروفی عصبی در اتصالات عصبی عضلانی<sup>۷</sup> (NMJ) ارتباط وجود داشته باشند. بسیاری از عوامل مانند اختلال عملکرد میتوکندری، استرس اکسیداتیو، التهاب و تغییر در عصبدهی فیبرهای عضلانی احتمالاً نقش مهمی در انحطاط NMJ و کاهش توده عضلانی و قدرت در اواخر عمر دارند، که ممکن است منجر به اختلال عملکرد NMJ با افزایش سن شود (۱۵). آتروفی عصبی در NMJ به انحطاط و از بین رفتن سلول‌های عصبی که با رشته‌های عضلانی متصل می‌شوند، اشاره دارد. عوامل التهابی در مغز می‌توانند با گسترش آسیب سلولی و تداخل در ارتباط بین اعصاب و عضلات به این روند کمک کنند. آتروفی عصبی در اتصالات عصبی عضلانی ممکن است منجر به کاهش عملکرد و ضعف عضلات شود. این مسئله می‌تواند به فعال شدن فرآیندهای التهابی در مغز منجر شود. فاکتورهای التهابی مغزی نیز به واکنش بدن در برابر التهاب و تخریب سلول‌های عصبی در مغز ارتباط دارند (۱۶). از طرفی خود سالمندی با سطوح بالای التهاب در خون و بافت‌ها مانند اینترلوکین<sup>۸</sup> (IL-6)، اینترلوکین<sup>۹</sup> (IL-1)، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا<sup>۱۰</sup> (TNF-alpha) و پروتئین واکنشی C<sup>۱۱</sup> (CRP) مشخص می‌شود. التهاب می‌تواند یک فاکتور خطر در کاهش سریع توده عضلانی و قدرت با افزایش سن باشد (۱۷). علاوه بر این، بیماری‌هایی که با التهاب مزمن آشکار مشخص می‌شود، اغلب باعث تحلیل‌رفتن و ضعف عضلانی می‌شود (۱۶). افزایش فاکتورهای پیش‌التهابی در سالمندی ممکن است بر عملکرد و حفظ عضلات در بدن تأثیر بگذارد؛ برای مثال، سالمندی سلول شوان با بیان بیش‌ازحد IL-6 مرتبط است که نشان‌دهنده نقش التهاب است (۱۵). بنابراین از آنجایی که در بیماری آلزایمر ممکن است آتروفی عصبی در NMJ و فاکتورهای التهابی مغز با یکدیگر تعامل داشته باشند و نقشی در پیشرفت بیماری ایفا کنند (۱۷) بین برخی پروتئین‌های مؤثر در مسیر آتروفی عصبی در NMJ و فاکتورهای التهابی مغز ارتباط‌سنجی شد.

مداخلاتی مانند محدودیت کالری و ورزش ممکن است از طریق کاهش التهاب در مغز بر NMJ تأثیر مثبت بگذارد و اختلال پیش‌رونده مرتبط با سن در عملکرد حرکتی را کاهش دهد (۱۵).

شکایت در مبتلایان به آلزایمر است. در این بیماری، حافظه همزمان با آسیب به هیپوکمپ دچار اختلال می‌شود (۲) تا جایی که اختلال شناختی در این بیماری به حدی شدید خواهد شد که فرد بیمار حتی برای انجام امور عادی زندگی نیز نیازمند کمک دیگران می‌شود (۲). گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین<sup>۱</sup> (nAChRs) می‌تواند یادگیری و حافظه را تعدیل کند، نقصان این گیرنده می‌تواند موجب اختلال در حافظه شود (۳). داده‌های تجربی نشان می‌دهد که nAChRها ممکن است به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های عصبی در فرایندهای ارتباطی در مغز عمل کنند (۴). همچنین به‌تازگی بیان نابه‌جای پروتئین‌های مربوط به اینفلامازوم‌ها در مغز مبتلایان به آلزایمر، توجه محققان را به خود جلب کرده است (۵). افزایش بتا‌آمیلوئید در مغز مبتلا به آلزایمر می‌تواند اینفلامازوم‌هایی مانند پروتئین گیرنده شبه-<sup>۲</sup> NOD-1 (NLRP1) را فعال کند (۶). فعال شدن NLRP1 در نهایت ترشح سایتوکین‌های پیش‌التهابی و مرگ سلولی را به دنبال دارد (۷). مرگ سلولی و تخریب عصبی و افزایش Dead Cells یکی دیگر از عوامل مهم در اختلال شناختی در آلزایمر به حساب می‌آید (۸). افزایش سطوح Dead Cells را می‌توان به افزایش فاکتورهای التهابی نسبت داد (۹).

بیماری آلزایمر علاوه بر تخریب مغز می‌تواند تخریب NMJ و فاکتورهای مرتبط با رشد عصبی عضلانی را به همراه داشته باشد. یکی از فاکتورهای مهم در NMJ که می‌تواند در بیماری آلزایمر متأثر شود، مولکول چسبندگی سلول عصبی<sup>۳</sup> (NCAM) است. این مولکول در جنبه‌های مختلفی از رشد عصبی، از جمله ارتباطات متقابل، ارتباط آکسون‌ها با مسیرها و اهداف، و سیگنال‌هایی که سطح آنزیم‌های انتقال‌دهنده عصبی را تغییر می‌دهد و برهمکنش‌های عصب-عضله شرکت می‌کند (۱۰). از مولکول‌های دیگر موردبررسی در عضله بیان سَمافورین 3A<sup>۴</sup> (SEMA3A) است. SEMA3A در سالمندی باعث تخریب و از بین رفتن آکسون در تقاطع عصبی-عضلانی می‌شود و در نتیجه از عوامل مرتبط با آتروفی عضلانی است (۱۱). SEMA3A هم بر تخریب نورون‌های سیستم عصبی مرکزی در آلزایمر و هم در آتروفی عضلانی نقش دارد (۱۲). مولکول دیگری که نقش فیزیولوژیکی بسیار مهمی در جلوگیری از آتروفی عضلانی دارد، پروفیلین‌ها<sup>۵</sup> (Pfn) است. اولین ژن Pfn که در پستانداران مشخص شده است، به نام پروفیلین-۱<sup>۶</sup> (PFN1)، مربوط به پروتئین Pfn جداشده از تیموس است (۱۳).

7. Neuromuscular Junction  
6. Interleukin 6  
7. Interleukin 1  
8. Tumour Necrosis Factor alpha  
11. C-reactive protein

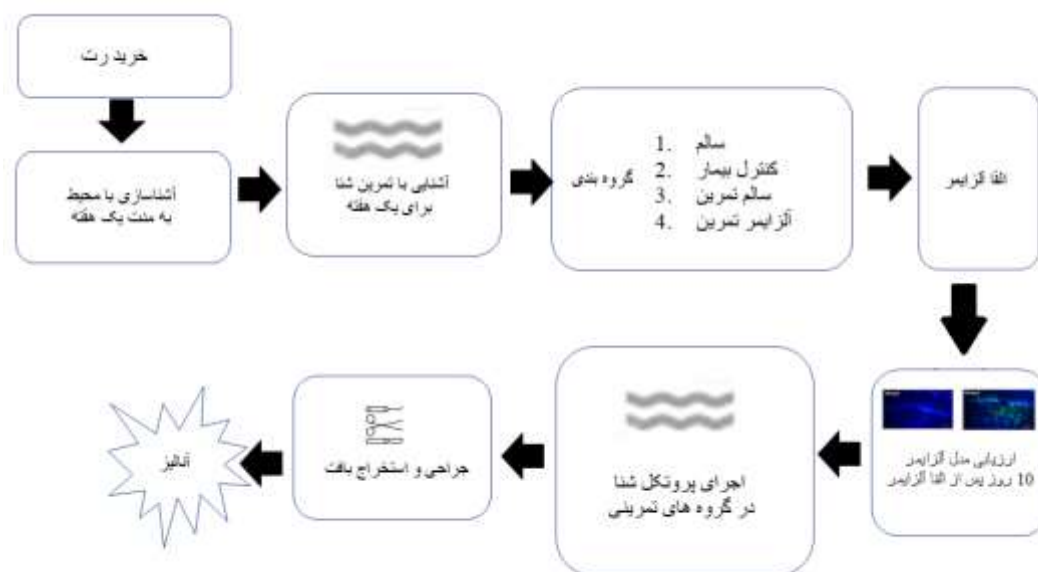
1. Nicotinic Acetylcholine Receptor  
2. NOD-Like Receptor Protein 1  
3. Neural Cell Adhesion Molecule  
4. Semaphorin 3A  
5. Profilin  
6. Profilin-1

ارتباط فاکتورهای التهابی هیپوکمپ و فاکتورهای آتروفی عضلانی در مدل‌های AD صورت گرفته است (۲۵) از این رو این پژوهش درصدد پاسخ به این پرسش است که آیا ورزش شنا بر ارتباط فاکتورهای مربوط به التهاب در هیپوکمپ (NLRP1, NACHRa7, Dead Cells) و فاکتورهای مؤثر آتروفی عضلانی در عضله دوقلو (Pfn1 و SEMA3A, NCAM) موش‌های مبتلا به آلزایمر تأثیر دارد یا خیر؟

## ۲. مواد و روش

پژوهش حاضر از نوع تجربی، بنیادی و کاربردی است که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. کلیه مراحل پژوهش مورد تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه لرستان است (LU.ECRA.2019.16). ۳۲ سر رت شش هفته‌ای نر ویستار با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم برای نمونه پژوهش از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاه پاستور خریداری شد و در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۲۴-۲۲ درصد مطلوب با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. همچنین حیوانات در گروه‌های چهارتایی در قفس‌ها نگهداری شدند. بر اساس راهنمای شورای پژوهش ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی تلاش بر این بود که هر گونه استرس غیرضروری به حیوانات حذف گردد. در ادامه، رت‌ها به دو گروه (بدون تمرین و تمرین استقامتی) تقسیم شدند؛ سپس هر کدام از آن دو گروه به دو زیرگروه تقسیم شدند؛ به طوری که در هر زیرگروه ۸ سر رت قرار گرفت. گروه بدون تمرین به دو زیرگروه شم (SH) و کنترل-آلزایمری (AC) تقسیم شدند. در رت‌های گروه شم، جراحی بدون القای آلزایمر و نیز قطع عصب انجام شد، این گروه هیچ‌گونه فعالیت ورزشی انجام ندادند. رت‌های کنترل بیمار از طریق تزریق بتا آمیلوئید در هیپوکمپ آلزایمری شدند و قطع عصب انجام شد و هیچ‌گونه برنامه تمرینی اجرا نشد. همچنین، در گروه تمرین، دو زیرگروه تمرین-سالم (T) و تمرین-آلزایمر (AT) قرار گرفتند. رت‌های زیرگروه تمرین-سالم یک دوره تمرین شنا انجام دادند. رت‌های زیرگروه تمرین-آلزایمر پس از القای آلزایمر یک دوره تمرین شنا انجام دادند. جزئیات پروتکل در شکل ۱ قابل مشاهده می‌باشد.

ورزش تأثیرات مفید بسیاری بر سلامت مغز دارد و به کاهش خطرات زوال عقل، افسردگی و استرس کمک می‌کند و در بازیابی و حفظ عملکرد شناختی و کنترل متابولیک نقش دارد. این واقعیت که ورزش توسط مغز حس می‌شود، نشان می‌دهد که عوامل ترشح‌شده از عضله به خون، ارتباط مستقیم بین عملکرد عضله و مغز را امکان‌پذیر می‌کند (۱۸) به طوری که نشان داده شده است، مشکلات جسمانی مانند کاهش قدرت گرفتن و سرعت کم راه رفتن، در افراد مسن مبتلا به اختلال شناختی و زوال عقل وجود دارد. تغییرات ترکیب بدن نیز با زوال عقل و AD مرتبط است (۱۹). برنزا<sup>۱</sup> و همکاران کاهش توده عضلانی را در افراد تازه مبتلا به AD یافتند که این کاهش با آتروفی مغز مرتبط بود (۲۰). برخی از مطالعات نشان دادند که کاهش وزن (عضله) قبل از تشخیص AD رخ داده است (۲۱، ۲۲) و این با پیشرفت بالینی سریع‌تر AD همراه است (۱۹). یک مطالعه پاتولوژیک، همبستگی منفی معنی‌داری را بین کاهش وزن بدن ناشی از آتروفی عضلانی و آسیب‌شناسی AD نشان دادند. در این مطالعه، متعاقب بیماری آلزایمر، آتروفی عضلانی افزایش و وزن بدن (وزن بدون چربی) افزایش یافت (۲۳). از طرفی، ورزش یک تعدیل‌کننده مثبت قوی نوروتزن هیپوکمپ و همچنین دارای تأثیرات تقویت شناختی در هر دو مدل حیوانی و افراد انسانی است. در مدل‌های حیوانی AD، نشان داده شده است که ورزش با کاهش بار  $A\beta$  و هیپرفسفروریلاسیون تاو، آسیب‌شناسی AD را کاهش می‌دهد و همچنین زوال شناختی را کاهش می‌دهد. پیش از این محققان نشان دادند ورزش می‌تواند با افزایش میزان بیان ژن و پروتئین NACHRa7 و همچنین کاهش بیان ژن و پروتئین NLRP1 (به عنوان یک فاکتور تقویت‌کننده التهاب) به کاهش اختلال حافظه در رت‌های مبتلا به آلزایمر کمک کند (۹). از طرفی، محققان پژوهش حاضر، در تحقیقی مشابه نشان دادند اگرچه آلزایمر میزان بیان پروتئین SEMA3A افزایش و میزان بیان پروتئین‌های NCAM و Pfn1 را کاهش می‌دهد، اما ورزش با کاهش میزان بیان پروتئین SEMA3A و افزایش میزان بیان پروتئین‌های NCAM و Pfn1 به در رت‌های مبتلا به آلزایمر نقش مثبتی را ایفا می‌کند (۲۴). با این حال، هنوز درباره ارتباط این عوامل بر یکدیگر و تأثیرگذاری فاکتورهای مربوط به التهاب در هیپوکمپ با فاکتورهای مؤثر آتروفی عضلانی، در هاله‌ای از ابهام قرار دارد و تا به امروز، تمرکز کمی روی تأثیرات ناشی از ورزش بر



شکل ۱. فلوچارت مطالعه

برای مشاهده پلاک‌های آمیلوئیدی، ۱۰ روز پس از جراحی از مغز چند حیوان، لام پاتولوژیک تهیه و مدل آلزایمر ارزیابی شد (۲۶).

### ارزیابی مدل آلزایمر

علاوه بر ۳۲ موش صحرایی در گروه‌های اصلی، در مرحله اول، ده روز پس از تزریق، چهار حیوان برای انجام آنالیزهای بافت‌شناسی برای ارزیابی مدل آلزایمر مورد سنجش قرار گرفتند. برای ارزیابی مدل آلزایمر، سطوح بتا آمیلوئید هیپوکمپ رت‌ها با استفاده از روش ایمونوفلورسنت مورد سنجش قرار گرفت.

### پروتکل تمرین

در پژوهش حاضر، تمرین استقامتی مطابق با تحقیق گرگین و همکاران (۲۰۲۳) و بر اساس جدول ۱ اجرا گردید (۹). بدین‌صورت که گروه‌های تمرین به مدت ۲۰ روز در معرض شنا قرار گرفتند. ابتدا در طول مرحله آشناسازی، به‌منظور آشنایی با پروتکل تمرین، رت‌ها دو دوره ۳۰ ثانیه‌ای شنا با فاصله زمانی دو ساعته در مدت دو روز اجرا کردند. برنامه تمرینی به دو فاز ۴ روزه (تطبیقی) و ۱۶ روزه (اصلی) تقسیم شد. در دوره تطبیقی، در روز اول، دو دوره ۳۰ ثانیه‌ای شنا با فاصله زمانی دو ساعته بین دوره‌های شنا؛ در روز دوم، دو دوره ۲ دقیقه شنا و یک فاصله دو ساعته؛ روز سوم، سه دوره ۱۰ دقیقه شنا با فاصله ۵ دقیقه و روز چهارم، دو دوره ۱۵ دقیقه شنا با فاصله زمانی ۵ دقیقه اجرا شد. پس از دوره تطبیقی، رت‌ها از روز پنجم تا روز

### تغذیه و نگهداری حیوانات

تمامی رت‌ها در اتاقی در محل نگهداری حیوانات شرکت فناوران بافت و ژن پاسارگاد (هیستوژنیک) نگهداری شدند. رت‌ها در محیطی با میانگین دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ به ۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه رت، دسترسی آزاد داشتند. غذای حیوانات از شرکت خوراک دام به‌پرور تهیه شد. در تمام مراحل پژوهش، رت‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند و آب موردنیاز حیوان به‌صورت آزاد در اختیار آن‌ها قرار داده شد.

### القای آلزایمر

در پژوهش حاضر از بتا آمیلوئید ۴۲-۱ ( $A\beta_{1-42}$ ) برای القای آلزایمر در حیوانات استفاده شد. ابتدا بتا آمیلوئید (Sigma) به‌منظور رسوب به مدت ۴ روز، درون انکلباتور ۳۷ درجه قرار خواهد گرفت، سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسی به درون هیپوکمپ حیوانات تزریق شد (قاسمی و همکاران، ۲۰۱۴). برای این منظور ابتدا حیوانات توسط تزریق درون صفاقی کتامین ( $75\text{mg/kg}$ ) و زایلازین ( $10\text{mg/kg}$ ) بیهوش شدند و سپس درون دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. بعد از تراشیدن موهای روی سر و سوراخ کردن جمجمه، بتا آمیلوئید توسط سرنگ همیلتون متصل به پمپ انفوزیون به منطقه CA1 در هیپوکمپ پشتی ( $A - 4.2, L \pm$ ) نفوزیون به منطقه CA1 در هیپوکمپ پشتی ( $A - 4.2, L \pm$ ) بر اساس اطلس پاکسینوس تزریق شد.



سانتی‌متر، عرض ۲۵ سانتی‌متر و ظروف پلاستیکی به ارتفاع ۴۵ سانتی‌متر) قرار داده شدند (۱۵).

بیستم به مدت ۳۰ دقیقه شنا کردند. موش‌ها در جعبه‌ای حاوی آب ۴۰ سانتی‌متری با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد (طول ۴۵

جدول ۱. پروتکل تمرین شنا

فاز اصلی	فاز سازگاری			فاز	
روز ۲۰-۵	روز چهارم	روز سوم	روز دوم	روز اول	روز
یک	دو	سه	دو	دو	تکرار
۳۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	۱۰ دقیقه	۲ دقیقه	۳۰ ثانیه	زمان
بدون فاصله	۵ دقیقه	۵ دقیقه	۲ ساعت	۲ ساعت	فاصله بین هر شنا

نرم‌افزار spss نسخه ۲۵ و گراف پد پریزم نسخه ۹ برای آنالیز آماری و رسم نمودارها استفاده شد.

### ۳. یافته‌ها

تغییرات وزن گروه‌های پژوهش در جدول ۲ قابل مشاهده است. نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده ارتباط مثبت معنی‌دار بین NACM با NACHRa7 ( $R=0.0813$ ,  $P=0.001$ ) و ارتباط معکوس معنی‌دار با NLRP1 ( $R=-0.734$ ,  $P=0.007$ ), Dead Cells ( $R=-0.736$ ,  $P=0.006$ ) بود. همچنین، ارتباط مثبت معنی‌دار بین Profilin با NACHRa7 ( $R=0.815$ ,  $P=0.001$ )، و ارتباط معکوس معنی‌دار با NLRP1 ( $R=-0.736$ ,  $P=0.001$ )، و ارتباط معکوس معنی‌دار بین Semaphorin با NACHRa7 ( $R=-0.885$ ,  $P=0.0001$ ) و ارتباط مثبت معنی‌دار با NLRP1 ( $R=0.827$ ,  $P=0.001$ ) مشاهده شد (شکل ۲).

### تأیید مدل آلزایمر

۱۰ روز پس از القای پاتولوژی بیماری آلزایمر، به‌دست‌آوردن مدل آلزایمر توسط مطالعه ایمونوفلورسانس تأیید شد. بین میانگین بیان پلاک‌های  $A\beta$  (آمیلوئید  $\beta$ ) در گروه‌های سالم کنترل و کنترل بیمار، تفاوت معنی‌دار وجود داشت ( $p=0.001$ ,  $t=28.64$ ).

جدول ۲. تغییرات وزن رت‌ها برحسب گرم از پیش‌آزمون تا پس‌آزمون

گروه	پیش‌آزمون (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	پس‌آزمون (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
شم	۲۴۰/۹۶ $\pm$ ۳/۰۶	۳۵۸/۸۵ $\pm$ ۱۲/۲۴
کنترل آلزایمری	۲۴۳/۲۶ $\pm$ ۲/۱۵	۲۹۷/۵۰ $\pm$ ۱۲/۴۸
تمرین	۲۴۲/۸۵ $\pm$ ۲/۲۱	۲۷۰/۶۶ $\pm$ ۱۰/۱۳
تمرین آلزایمری	۲۳۲/۷۳ $\pm$ ۲/۳۶	۲۷۱/۵۰ $\pm$ ۱۲/۱۵

### جراحی و بافت‌برداری

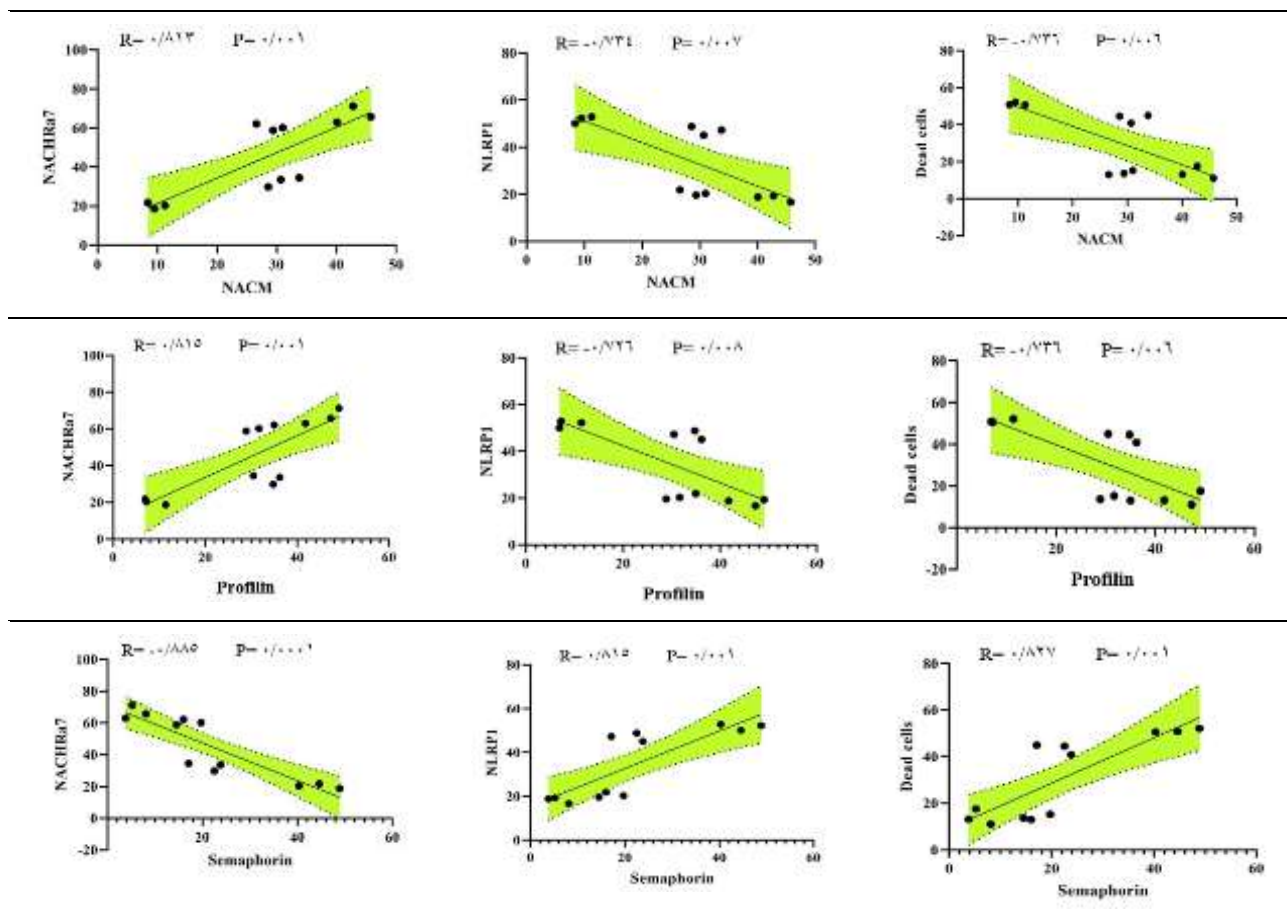
۴۸ ساعت پس از انجام آخرین مداخله، حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و عضله دوقلو و هیپوکمپ در شرایط استریل جدا شد. نمونه‌های بافت در میکروتیوب‌های نشانه‌گذاری شده قرار داده شدند. بخشی از نمونه‌ها پس از جداسازی بلافاصله در فرمالین ۱۰ درصد به‌منظور مطالعه ایمونوفلوروسنت فیکس شدند. بخشی دیگر بلافاصله در نیروژن مایع (دمای منفی ۹۶ درجه) قرار داده شدند و تا زمان اجرای پروتکل‌های آزمایشگاهی در دمای منفی ۸۰ فریز شدند.

### ارزیابی ایمونوهیستوشیمی به‌منظور ارزیابی پروتئین‌ها

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای بررسی بیان پروتئین‌های Dead و NCAM, SEMA3A, Pfn1, NACHRa7, NLRP1 Cells انجام شد. پس از ثبوت بافتی در محلول بوئن به مدت ۴۸ ساعت، مراحل پاساژ بافتی ادامه یافت و نمونه‌ها در پارافین قالب‌گیری شدند و پس از آن با استفاده از میکروتوم دوار برش‌های ۵ میکرونی تهیه شد. برای حذف کردن پارافین از گزین (زایلن) و برای آب‌دهی از الکل اتیلیک با درجات نزولی استفاده شد. برای رنگ‌آمیزی زمینه نیز از همتوکسیلین استفاده شد. سپس اسلایدها با میکروسکوپ نوری مطالعه شد (۲۷).

### آنالیز آماری

با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون همبستگی پیرسون به‌منظور بررسی همبستگی بین شاخص‌ها استفاده شد. از



شکل ۲. نمایش همبستگی بین شاخص‌های پژوهش

جدول ۳. نتایج همبستگی بین شاخص‌های پژوهش

شاخص	(cells/mm <sup>2</sup> )NACHRa7	(cells/mm <sup>2</sup> )NLRP1	(cells/mm <sup>2</sup> ) Dead cell
(cells/mm <sup>2</sup> ) NACM	R= ۰/۸۱۳ P= ۰/۰۰۱	R= -۰/۷۳۴ P= ۰/۰۰۷	R= -۰/۷۳۶ P= ۰/۰۰۶
Profilin (cells/mm <sup>2</sup> )	R= ۰/۸۱۵ P= ۰/۰۰۱	R= -۰/۷۲۶ P= ۰/۰۰۸	R= -۰/۷۳۶ P= ۰/۰۰۶
Semaphorin (cells/mm <sup>2</sup> )	R= -۰/۸۸۵ P= ۰/۰۰۰۱	R= ۰/۸۱۵ P= ۰/۰۰۱	R= ۰/۸۲۷ P= ۰/۰۰۱

ارتباط عضله و هیپوکمپ در نمونه‌های آلزایمری پرداخته‌اند می‌توان گفت نتایج پژوهش حاضر با نتایج رائه و اومالی<sup>۱</sup> (۲۰۱۶)، پن<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۲۲)، مون<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۱۹)، فیلاردی<sup>۴</sup> و همکاران (۲۰۲۲) و چن<sup>۵</sup> و همکاران (۲۰۲۲) همسو بود (۲۸-۳۲).

#### ۴. بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بیان پروتئین‌های NCAM، SEMA3A و Pfn1 ارتباط مثبت معنی‌دار با NACHRa7 (P= ۰/۰۰۱) و ارتباط معکوس معنی‌دار با NLRP1 (P≤ ۰/۰۵) و Dead Cells (P≤ ۰/۰۵) داشتند. با مطالعه پژوهش‌هایی که

4. Filardi  
5. Chen

1. Rae & O'Malley  
2. Pan  
3. Moon

که کاهش پروتئین‌های نورون حرکتی می‌تواند از عوامل شروع‌کننده آتروفی عضلانی باشد. همچنین کاهش پروتئین‌های نورون حرکتی می‌تواند استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی را در میکروگلیا تنظیم کند (۴۵). میکروگلیاها سلول‌های ایمنی اولیه با منشأ میلوئیدی در مغز هستند. سلول‌های میکروگلیال پس از مواجهه با عامل استرس‌زا (استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی)، دچار تغییرات مورفولوژیکی می‌شود که منجر به افزایش تکثیر سلولی، مهاجرت، فعالیت ماکروفاژیک، تحریک التهاب NLRP3 و در نهایت واسطه‌های پیش‌التهابی می‌شود (۴۶) و در نهایت التهاب می‌تواند بیان  $\alpha 7nAChRs$  را در مغز کاهش دهد که این امر با انباشت بتا آمیلوئید و توسعه بیماری آلزایمر همراه است (۳۰).

پژوهش حاضر نشان داد که کاهش فاکتورهای التهابی در مغز با کاهش آتروفی تقاطع عصبی عضلانی پس از تمرینات ورزشی با هم ارتباط داشتند که شاید بتوان چنین توجیه کرد که تمرین هوازی با شدت متوسط جریان خون و جذب اکسیژن به بافت‌های محیطی را افزایش می‌دهد، این امر می‌تواند سایتوکاین‌های التهابی (۳۳) و متعاقباً سطوح اینفلامازوم‌ها (۳۴) را کاهش دهد و در نتیجه با کاهش سطح التهاب سلولی، سیستم ایمنی را تقویت کند (۳۴). همچنین کاهش فاکتورهای التهابی در مغز را به تغییرات سطوح  $A\beta$  پس از انجام تمرینات ورزشی نسبت داد. پیش‌تر نشان داده شد که ورزش می‌تواند سطوح  $A\beta$  را کاهش دهد (۳۵)، در شرایط عادی، سطح پایین  $A\beta$  با اتصال به  $\alpha 7nAChR$  و تشکیل مجتمع‌های  $A\beta-\alpha 7nAChR$ ، جریان  $PI3K/MAPK/ERK$  را راه‌اندازی می‌کند و در نهایت افزایش CREB، محافظت عصبی را به دنبال دارد (۳۶). از طرفی در شرایط عادی  $\alpha 7nAChR$  می‌تواند با مهار NLRP1 مانع از تشکیل  $IL-1\beta$  و  $IL-18$  شود و به این ترتیب از آسیب‌های وابسته به التهاب پیشگیری کند (۳۷) همان‌طور که در تحقیق گرگین و همکاران (۲۰۲۳) دیده شد تمرین ورزشی با افزایش بیان  $\alpha 7nAChR$  و کاهش بیان NLRP1 باعث ارتقای حافظه در رت-های مدل آلزایمر شده است (۹). می‌توان گفت که احتمالاً تمرین ورزشی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر می‌تواند میزان التهاب را کاهش دهد. از طرفی بر اساس تحقیقات گذشته می‌دانیم، التهاب احتمالاً در انحطاط NMJ، کاهش توده عضلانی و تخریب قدرت در اواخر عمر تأثیر دارد و می‌تواند به تخریب منجر NMJ شود (۱۵). با توجه به نتایج تحقیقات گذشته و نیز نتایج حاصل از تحقیق حاضر مبنی بر ارتباط معنادار فاکتورهای مربوط

تأثیرپذیری فاکتورهای موردسنجش در این پژوهش، تحقیقات پیشین تأیید شده است (۹ و ۲۴). پیش‌تر تحقیقات نشان دادند Pfn1 از طریق مسیر IGF-1<sup>1</sup>/PI3K/Akt/mTOR نقش مهمی در رشد عضلات اسکلتی دارد. به‌طور خاص، Pfn1 در بازسازی اسکلت سلولی و انتقال سیگنال‌های درون‌سلولی برای تنظیم تمایز میوژنیک عمل می‌کند و بیان Pfn1 را برای مهار آتروفی عضلات اسکلتی تنظیم می‌کند و مسیر سیگنالینگ  $cAMP^2$  را فعال می‌کند که برای کنترل و حفظ عملکرد انقباضی، ضروری است و مسئول افزایش سنتز پروتئین در عضله است (۲۹) و SEMA3A در با میزان فعالیت عصبی عضلانی ارتباط دارد (۴۴). مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که زوال NMJ و نبودتعادل در محور PI3K-AKT-mTOR ممکن است به‌طور هم‌افزایی برای القای کاهش عضلانی مرتبط با سن عمل کند (۳۲). و ضعف عضلانی در AD ممکن است ناشی از کاهش توده عضلانی یا نقص در NMJ باشد (۴۲). بیماری آلزایمر از یک سو میزان بیان NCAM و Pfn1 را کاهش می‌دهد و از سوی دیگر موجب افزایش بیان پروتئین SEMA3A می‌شود که این عوامل، نقصان عملکرد NMJ و تخریب عضلانی را به دنبال دارد (۲۴). علاوه بر این، برخی از محققان، افزایش Dead Cells به دنبال بیماری آلزایمر را تأیید کرده‌اند. یکی از علل مهم افزایش Dead Cells فعال‌شدن کاسپازهاست. فعال‌شدن کاسپازها می‌تواند ناشی از عوامل التهابی مانند NLRP1 باشد که در نهایت منجر به افزایش Dead Cells می‌شود. افزایش Dead Cells می‌تواند باعث اختلال حافظه شود. همچنین محققان پیش از این اعلام کرده‌اند که آزادسازی بیش‌ازحد AChE و پس از آن، کاهش سطح استیل کولین، یکی از علل اصلی اختلال حافظه فضایی است. در نتیجه کاهش بیان  $\alpha 7nAChR$ ، افزایش بیان NLRP1 و فعال‌شدن Dead Cells می‌تواند منجر به اختلال شناختی و کاهش حافظه فضایی ناشی از القای آلزایمر شود (۹).

در این پژوهش، ارتباط بین فاکتورهای التهابی در مغز رت-های به آلزایمر با عوامل آتروفی عصبی عضلانی در این رت‌ها تأیید شد. در همین راستا پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که آتروفی عضلانی در AD مشاهده می‌گردد که به ارتباط عضله با نورون یا هیپوکمپ اشاره می‌کند. این نه‌تنها بر نقش تحریک‌پذیری عصبی و سیگنال‌دهی NMJ در تنظیم انقباض عضلانی تأکید می‌کند، بلکه تأثیر سیگنال‌دهی رتروگراد از عضلات به نورون‌های حرکتی را نیز برجسته می‌کند. جالب توجه است آتروفی عضلانی اغلب در بیماران مبتلا به AD همراه است

1. Insulin-like growth factor 1
2. Cyclic adenosine monophosphate

به ACh<sup>2</sup> به AChR<sup>۳</sup> های نیکوتینی متصل می‌شود و در نهایت منجر به انقباض عضلانی می‌شود پس واضح است که حفظ توده عضلانی و عملکرد آن، نیاز به عصب‌دهی کافی و فعال‌سازی منظم NMJ دارد. بنابراین، ناهماهنگی در هریک از این عناصر ممکن است بر سلامت عضلات تأثیر بگذارد (۴۳). NMJ با تنظیم محور PI3K-AKT-mTOR<sup>4</sup> در تعدیل سنتز و رشد پروتئین عضلات همکاری می‌کنند. محور PI3K-AKT-mTOR باعث سنتز پروتئین عضلانی و کاهش پروتئولیز می‌شود بنابراین منجر به تقویت و رشد عضلات می‌شود. در زمان سالمندی و استرس اکسیداتیو، محور PI3K-AKT-mTORC1 همچنین می‌تواند از طریق افزایش سیگنال‌دهی AKT باعث تخریب پروتئین عضلانی شود. AKT یک پروتئین کیناز سرین ترئونین است که گردش سلولی، پروتئوساز و آپوپتوز را از طریق فسفوریلاسیون تنظیم‌کننده‌های رونویسی مانند پروتئین (FoxO<sup>۵</sup>) و کاهش بیان آژورن‌ها تنظیم می‌کند. مورفولوژی NMJ بخش‌بندی شده و نشانگرهای عصب‌زدایی فیبر، مانند بیان بالاتر مولکول NCAM نیز در مدل‌های موشی با کاهش سیگنال‌دهی mTORC1 شناسایی شده‌اند (۴۳). به‌طور کلی به نظر می‌رسد فعالیت بدنی با تأثیر بر مسیر التهابی در مغز موجب افزایش بیان  $\alpha 7nAChR$ ، کاهش بیان NLRP1 و همچنین کاهش Dead Cells می‌شود و (۹) عملکرد مغزی را بهبود می‌بخشد. همچنین ورزش می‌تواند در رت‌های مبتلا به آلزایمر بیان پروتئین‌های NCAM و Pfn1 را افزایش و میزان بیان پروتئین SEMA3A را کاهش دهد (۲۴). با توجه به نشان دادن همبستگی معنادار این عوامل با یکدیگر می‌تواند این‌طور توجه کرد که ورزش می‌تواند هم بر عملکرد مغز و هم عضله، تأثیر مثبت بگذارد و این بهبود ارتقای عملکرد مغز و عملکرد عضله احتمالاً با هم‌افزایی، یکدیگر را تقویت می‌کنند.

با توجه به نتایج پژوهش حاضر به‌نظر می‌رسد چون القای آلزایمر موجب التهاب، تخریب پیوندگاه عصبی-عضلانی و نرون‌های عصبی حرکتی می‌شود، از طرف مقابل، تمرینات شنا مداخله‌ای مؤثر در راستای بهبود بازسازی آکسونی و شکل‌پذیری نوروئی در نوروئ‌های حرکتی و کاهش التهاب می‌شود و از این‌رو می‌تواند یک مداخله مؤثر برای پیشگیری و کنترل عوارض بیماری آلزایمر در سالمندی باشد. توصیه می‌شود مطالعات آینده به بررسی ارتباط بین بافتی (مغز و عضله) به دنبال تمرین شنا بپردازند.

به التهاب در هیپوکمپ با فاکتورهای مؤثر آتروفی عضلانی در عضله دولو، می‌توان گفت ورزش احتمالاً با کاهش سطوح فاکتورهای مربوط به التهاب در مغز از آسیب NMJ جلوگیری کند، هرچند تأیید این نظریه به پژوهش‌های بیشتری نیاز دارد. ورزش، نوروژنز هیپوکمپ را افزایش می‌دهد (۳۸). این موضوع در تحقیقات گذشته تأیید شده است (۳۴، ۳۹). سانگ<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند ورزش می‌تواند مرگ سلول عصبی و آپوپتوز در قشر مغزی را سرکوب کند و اختلالات حرکتی ناشی از التهاب مغز را کاهش دهد (۴۰). ورزش با کاهش التهاب مزمن وابسته به سن، می‌تواند موجب کاهش خطر ابتلا به آلزایمر شود (۴۱).

از طرف دیگر می‌توان گفت ورزش با تغییراتی که در NMJ و عضله ایجاد می‌کند، احتمالاً می‌تواند به بهبود عملکرد مغز بیانجامد. یعنی تغییرات مثبت عصبی عضلانی متعاقب ورزش (در افراد سالم و در مبتلایان به آلزایمر) در نهایت می‌تواند عملکرد مغزی را هم بهبود بخشد. این ارتباط می‌تواند از طریق عوامل مترشح از عضله در حین فعالیت بدنی تقویت شود. این واقعیت که ورزش توسط مغز حس می‌شود، نشان می‌دهد که عوامل مترشح از عضله، ارتباط مستقیم بین عملکرد عضله و مغز را امکان‌پذیر می‌کند (۱۸). پس عضلات به عنوان یک اندام درون‌ریز عمل می‌کنند و مایوکاین‌های متعددی از جمله سیتوکین‌ها (مانند IL-6)، پپتیدها (مانند FNDC5 / آیریزین) و فاکتورهای رشد (مانند BDNF و IGF1) را بیان و ترشح می‌کنند. بسیاری از این مایوکاین‌ها را می‌توان با انقباض عضلانی در ورزش تنظیم کرد و بدین صورت نقش مهمی در تنظیم عملکرد شناختی ایفا کرد. مشخص است که انقباض عضلانی به عملکرد مناسب NMJs نیاز دارد (۴۲). پس NMJ به‌عنوان رابط بین سیستم عصبی (عصب حرکتی) و عضلات اسکلتی (میوفیبر) عمل می‌کنند. NMJها نقش مرتبطی در اختلالات اسکلتی عضلانی مرتبط با سن دارند. هماهنگ‌کردن حرکت توسط مغز مستلزم آن است که نوروئ‌های حرکتی بالایی قشر حرکتی از طریق یک پتانسیل عمل به نوروئ‌های حرکتی تحتانی ناحیه خلفی نخاع سیگنال دهند. این تکانه از سلول عصبی حرکتی، از طریق آکسون آن به NMJ منتقل می‌شود. ورود یک پتانسیل عمل به عنصر پیش‌سیناپسی، کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ را باز می‌کند و منجر به انتشار ACh با واسطه کلسیم در شکاف سیناپسی می‌شود. در اینجا،

## تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان نامه مقطع دکتری در دانشگاه لرستان است بدین وسیله نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از مسئولان پژوهشی دانشگاه لرستان را به عمل آورند.

## تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچگونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

## ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با مجوز کد اخلاق LU.ECRA.2019.16 از دانشگاه لرستان صورت گرفت.

## سهیم نویسندگان

تمام نویسندگان در اجرای این پژوهش سهیم بودند.

## حمایت مالی

ندارد.

## References

- [1]. Pahlavani HA. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023; 15: 1243869, doi: 10.3389/fnagi.2023.1243869.
- [2]. Rosenberg RN, Lambrecht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer disease: a review. *JAMA neurology*. 2016;73(7):867-74. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0301
- [3]. Shen J, Wu J. Nicotinic cholinergic mechanisms in Alzheimer's disease. *International review of neurobiology*. 2015 Jan 1;124:275-92. doi: 10.1016/bs.irm.2015.08.002
- [4]. Nordberg A. Nicotinic receptor abnormalities of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Biological psychiatry*. 2001 Feb 1;49(3):200-10. doi: 10.1016/S0006-3223(00)01125-2
- [5]. Liu L, Chan C. The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2014;15:6-15. Doi:10.1016/j.arr.2013.12.007
- [6]. Masters SL, O'Neill LA. Disease-associated amyloid and misfolded protein aggregates activate the inflammasome. *Trends in molecular medicine*. 2011;17(5):276-82. Doi:10.1016/j.molmed.2011.01.005
- [7]. Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase - 1 - induced pyroptotic cell death. *Immunological reviews*. 2011;243(1):206-14. Doi:10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x
- [8]. Krstic D, Madhusudan A, Doehner J, Vogel P, Notter T, Imhof C, et al. Systemic immune challenges trigger and drive Alzheimer-like neuropathology in mice. *Journal of neuroinflammation*. 2012;9(1):151. <http://www.jneuroinflammation.com/content/9/1/151>
- [9]. Gorgin Karaji Z, Fathi M, Mirnasori R, van der Zee EA. Swimming exercise and clove oil can improve memory by molecular responses modification and reduce dark cells in rat model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*. 2023 Jun 15;177:112192. doi: 10.1016/j.exger.2023.112192
- [10]. Rutishauser U, Acheson A, Hall AK, Mann DM, Sunshine J. The neural cell adhesion molecule (NCAM) as a regulator of cell-cell interactions. *Science*. 1988 Apr 1;240(4848):53-7. DOI: 10.1126/science.3281256
- [11]. Venkova K, Christov A, Kamaluddin Z, Kobalka P, Siddiqui S, Hensley K. Semaphorin 3A signaling through neuropilin-1 is an early trigger for distal axonopathy in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2014 Jul 1;73(7):702-13. doi: 10.1097/NEN.0000000000000086
- [12]. Good PF, Alapat D, Hsu A, Chu C, Perl D, Wen X, Burstein DE, Kohtz DS. A role for semaphorin 3A signaling in the degeneration of hippocampal neurons during Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*. 2004 Nov;91(3):716-36. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02766.x
- [13]. Alkam D, Feldman EZ, Singh A, Kiaei M. Profilin1 biology and its mutation, actin (g) in disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2017 Mar;74:967-81. doi: 10.1007/s00018-016-2372-1
- [14]. Tanaka Y, Nonaka T, Suzuki G, Kametani F, Hasegawa M. Gain-of-function profilin 1 mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis cause seed-dependent intracellular TDP-43 aggregation. *Human molecular genetics*. 2016 Apr 1;25(7):1420-33. doi: 10.1093/hmg/ddw024
- [15]. Gonzalez-Freire M, de Cabo R, Studenski SA, Ferrucci L. The neuromuscular junction: aging at the crossroad between nerves and muscle. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014 Aug 11;6:208. Doi:10.3389/fnagi.2014.00208
- [16]. Degens H. The role of systemic inflammation in age - related muscle weakness and wasting. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2010;20(1):28-38. Doi:10.1111/j.1600-0838.2009.01018.x
- [17]. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005;105(6):2294-9. DOI 10.1182/blood-2004-07-2599
- [18]. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019 Jul;15(7):383-92, doi: 10.1038/s41574-019-0174-x
- [19]. Ogawa Y, Kaneko Y, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Hanyu H. Sarcopenia and muscle functions at various stages of Alzheimer disease. *Frontiers in neurology*. 2018 Aug 28;9:710. doi:10.3389/fnerv.2018.00710
- [20]. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Archives of neurology*. 2010 Apr 12;67(4):428-33. doi:10.1001/archneurol.2010.38
- [21]. Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of neurology*. 2005 Jan 1;62(1):55-60. doi:10.1001/archneur.62.1.55
- [22]. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2006 Sep 1;63(9):1312-7. doi:10.1001/archneur.63.9.1312
- [23]. Kim H, Hirano H, Edahiro A, Ohara Y, Watanabe Y, Kojima N, Kim M, Hosoi E, Yoshida Y, Yoshida H, Shinkai S. Sarcopenia: Prevalence and associated factors based on different suggested definitions in community - dwelling older adults. *Geriatrics & gerontology international*. 2016 Mar;16:110-22. doi: 10.1111/ggi.12723
- [24]. Farsani MS, Fathi M, Farsani ZH, Karaji ZG. Swimming alters some proteins of skeletal muscle tissue in rats with Alzheimer-like phenotype. *Archives of Gerontology and*

- Geriatrics. 2024;117:105260. doi:10.1016/j.archger.2023.105260
- [25]. Ryan SM, Kelly AM. Exercise as a pro-cognitive, pro-neurogenic and anti-inflammatory intervention in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Ageing research reviews*. 2016 May 1;27:77-92. doi: 10.1016/j.arr.2016.03.007.
- [26]. Limón D, Díaz A, Hernandez M, Fernandez-G JM, Torres-Martínez AC, Pérez-Severiano F, Rendón-Huerta EP, Montañón LF, Guevara J. Neuroprotective effect of the aminoestrogen prolame against impairment of learning and memory skills in rats injected with amyloid- $\beta$ -25-35 into the hippocampus. *European journal of pharmacology*. 2012 Jun 15;685(1-3):74-80. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.04.020.
- [27]. Bancroft JD, Gamble M, editors. *Theory and practice of histological techniques*. Elsevier health sciences; 2008.
- [28]. Rae MG, O'Malley D. Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules. *Journal of neurophysiology*. 2016 Sep 1;116(3):1304-15. doi: 10.1152/jn.00248.2016.
- [29]. Pan JX, Lee D, Sun D, Zhao K, Xiong L, Guo HH, Ren X, Chen P, Lopez de Boer R, Lu Y, Lin H. Muscular Swedish mutant APP-to-Brain axis in the development of Alzheimer's disease. *Cell Death & Disease*. 2022 Nov 10;13(11):952. doi: 10.1038/s41419-022-05378-4
- [30]. Moon Y, Moon WJ, Kim JO, Kwon KJ, Han SH. Muscle strength is independently related to brain atrophy in patients with Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2019 Jul 16;47(4-6):306-14. doi: 10.1159/000500718.
- [31]. Filardi M, Barone R, Bramato G, Nigro S, Tafuri B, Frisullo ME, Zecca C, Tortelli R, Logroscino G. The relationship between muscle strength and cognitive performance across Alzheimer's disease clinical continuum. *Frontiers in Neurology*. 2022 May 12;13:833087. doi:10.3389/fneur.2022.833087
- [32]. Chen CY, Chao YM, Cho CC, Chen CS, Lin WY, Chen YH, Cassar M, Lu CS, Yang JL, Chan JY, Juo SH. Cerebral Semaphorin3D is a novel risk factor for age-associated cognitive impairment. *Cell Communication and Signaling*. 2023 Dec;21(1):1-6. doi: 10.1186/s12964-023-01158-5.
- [33]. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Ageing (Albany NY)*. 2012;4(3):166. Doi:10.18632/ageing.100444
- [34]. Khakroo Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex in young men. *Medicina*. 2019;55(4):105. doi:10.3390/medicina55040105
- [35]. Alkadhi KA, Dao AT. Exercise decreases BACE and APP levels in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2018;86:25-9. Doi:10.1016/j.mcn.2017.11.008
- [36]. Parri HR, Hernandez CM, Dineley KT. Research update: Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mechanisms in Alzheimer's disease. *Biochemical pharmacology*. 2011;82(8):931-42. Doi:10.1016/j.bcp.2011.06.039
- [37]. Tan M-S, Yu J-T, Jiang T, Zhu X-C, Wang H-F, Jia C-D, et al. Amyloid- $\beta$  Induces NLRP1-Dependent Neuronal Pyroptosis in Alzheimer's Disease (Pt. 239). *Neurology*. 2014;82(10 Supplement):P1. 239. Doi:10.1038%2Fccdis.2014.348
- [38]. Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: A randomized controlled pilot trial. *PloS one*. 2017;12(2):e0170547. Doi:10.1371/journal.pone.0170547
- [39]. Mejias-Peña Y, Estébanez B, Rodríguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. *Ageing (Albany NY)*. 2017;9(2):408. Doi:10.18632/aging.101167
- [40]. Song S-H, Jee Y-S, Ko I-G, Lee S-W, Sim Y-J, Kim D-Y, et al. Treadmill exercise and wheel exercise improve motor function by suppressing apoptotic neuronal cell death in brain inflammation rats. *Journal of exercise rehabilitation*. 2018;14(6):911. Doi:10.12965/2Fjer.1836508.254
- [41]. Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lönnroos E. Physical activity and Alzheimer's disease: a systematic review. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2017 Jun 1;72(6):733-9. Doi:10.1093/gerona/glw251
- [42]. Wu MY, Zou WJ, Lee D, Mei L, Xiong WC. APP in the Neuromuscular Junction for the Development of Sarcopenia and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Apr 25;24(9):7809. doi: 10.3390/ijms24097809
- [43]. Arosio, B., Calvani, R., Ferri, E., Coelho-Junior, H. J., Carandina, A., Campanelli, F., . . . Picca, A. (2023). Sarcopenia and Cognitive Decline in Older Adults: Targeting the Muscle-Brain Axis. *Nutrients*, 15(8), 1853. doi.org/10.3390/nu15081853.
- [44]. Ghadiri Hormati L, Aminaei M, Dakhili AB. The effect of high-intensity exercise training on gene expression of semaphorin 3A in extensor digitorum longus muscles of aged C57bl/6 mice. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2017 May 15;25(1):92-102. doi: 10.29252/sjimu.25.1.92
- [45]. Ando S, Osanai D, Takahashi K, Nakamura S, Shimazawa M, Hara H. Survival motor neuron protein regulates oxidative stress and inflammatory response in microglia of the spinal cord in spinal muscular atrophy. *Journal of pharmacological sciences*. 2020 Dec 1;144(4):204-11. doi: 10.1016/j.jphs.2020.09.001
- [46]. Chavda V, Singh K, Patel V, Mishra M, Mishra AK. Neuronal glial crosstalk: specific and shared mechanisms in Alzheimer's disease. *Brain Sciences*. 2022 Jan 3;12(1):75. doi: 10.3390/brainsci12010075