

## اثربخشی ۱۲ هفته ورزش استقامتی و مقاومتی بر سطح استیل کولین و آستانه درد موش‌های نر آلزایمری

آزاده نادری<sup>۱</sup>، عباس صارمی<sup>۲\*</sup>، محمدرضا آفرینش خاکی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

**مقدمه:** آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو است که با اختلالات شناختی، تغییرات رفتاری همراه است. انجام ورزش می‌تواند به‌عنوان راهکاری مهم در بهبود عوارض آلزایمر باشد، هر چند سازوکارهای فیزیولوژیک آن به‌خوبی روشن نیست؛ لذا هدف از این مطالعه مقایسه دوازده هفته ورزش استقامتی و مقاومتی بر سطح استیل کولین و آستانه درد موش‌های نر آلزایمری است.

**روش بررسی:** در این تحقیق تجربی ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به ۴ گروه (کنترل آلزایمری، سالم، مقاومتی، استقامتی) تقسیم شدند. جهت القای آلزایمر، ۸ میلی‌گرم، تری متیل تین کلراید به ازای هر کیلوگرم وزن موش‌ها به‌صورت درون صفاقی تزریق شد. تمرینات استقامتی به‌صورت شنا در آب بود. تمرین مقاومتی به‌صورت بالا رفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبان انجام گرفت. بعد از ۱۲ هفته تمرین، سطح استیل کولین با روش الایزا و آستانه درد با روش تیل فیلیک و هات پلیت ارزیابی شد. داده‌ها توسط آزمون آنوای یک‌سویه و تست تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 تحلیل شدند.

**نتایج:** نتایج نشان داد پس از دوره مداخله سطح استیل کولین در گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه تمرین مقاومتی ( $P=0.02$ )، گروه کنترل آلزایمری ( $P=0.002$ ) و گروه کنترل سالم ( $P=0.05$ ) است. هم‌چنین افزایش آستانه درد در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل آلزایمری ( $P=0.06$ ) و گروه کنترل سالم ( $P=0.05$ )، گروه تمرین مقاومتی ( $P=0.06$ )، معنادار بود.

**نتیجه‌گیری:** ما دریافتیم در هر دو نوع تمرین استقامتی و مقاومتی سطح استیل کولین و آستانه درد در موش‌های نر آلزایمری افزایش می‌یابد، هر چند افزایش آستانه درد و سطح استیل کولین در برنامه تمرین استقامتی مشهودتر است.

**واژه‌های کلیدی:** ورزش، آستانه درد، استیل کولین، آلزایمر

**ارجاع:** نادری آزاده، صارمی عباس، آفرینش خاکی محمدرضا. اثربخشی ۱۲ هفته ورزش استقامتی و مقاومتی بر سطح استیل کولین و آستانه درد موش‌های نر آلزایمری. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۹): ۹۴۰۹-۱۸.

۱- دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

\* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۸۶۳۲۶۲۰۰۰۰، پست الکترونیکی: a-saremi@ araku.ac.ir، صندوق پستی:

## مقدمه

آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های پیش رونده عصبی است که با اختلالات شناختی، تغییرات رفتاری و در نهایت مرگ سلول‌های عصبی همراه است (۱). این بیماری بر برخی از عملکردهای عصبی از جمله درد نیز تأثیر می‌گذارد (۲). یکی از مهم‌ترین سیستم‌های نورولوژیک درگیر در آلزایمر، سیستم کولینرژیک است که نقش بارزی در پردازش حافظه، یادگیری و تنظیم درد دارد. بیماری آلزایمر با کاهش شدید عملکرد سیستم کولینرژیک مشخص می‌شود (۳). نورون‌های کولینرژیک که اصلی‌ترین منبع عصب‌دهی کولینرژیک قشر مغز محسوب می‌شوند، یکی از اولین ساختارهای آسیب‌دیده در این بیماری هستند (۱). رابطه پیچیده‌ای بین تجمع آمیلوئید بتا ( $A\beta$ ) و اختلال سیستم کولینرژیک وجود دارد (۴). آمیلوئید بتا می‌تواند مستقیماً با انتقال دهنده کولین واکنش داده و آزادسازی استیل کولین را مختل نماید (۵). مطالعات تغییرات کولینرژیک قابل‌توجهی را در بیماری آلزایمر از جمله کاهش ۵۰٪ در تراکم پایانه‌های عصبی کولینرژیک بر اثر افزایش آمیلوئید بتا را در قشر مغز را نشان می‌دهد (۵). این تغییرات حتی قبل از تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی کامل رخ می‌دهند (۶). استیل کولین نقش پیچیده‌ای در تنظیم درد دارد (۶). فعال‌سازی مستقیم گیرنده‌های کولینرژیک یا افزایش عمل استیل کولین از طریق مهار آنزیم استیل کولین‌استراز، درد را در جوندگان و انسان کاهش می‌دهد (۷). مطالعه مروری نشان داده است که اختلال در ادراک درد در آلزایمر ممکن است به دلیل تغییرات فیزیولوژیک گیرنده‌های کولینرژیک انتقال درد در سطح نخاعی باشد (۸). از سوی دیگر، ورزش به‌ویژه تمرینات استقامتی و مقاومتی، به‌عنوان راهکاری غیردارویی برای بهبود عملکرد عصبی - عضلانی و شناختی در مدل‌های حیوانی و انسانی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند محتوای استیل کولین و تراکم گیرنده‌های آن را در عضلات و اعصاب محیطی موش‌ها افزایش دهد و به بازآرایی سودمند محل‌های اتصال عصبی - عضلانی منجر شود (۹). ورزش استقامتی آزادسازی بتا آندورفین و دیگر

پپتیدهای اپیوئیدی را تحریک می‌کند که پس از فعالیت‌های شدید ترشح این مواد افزایش می‌یابند که موجب افزایش آستانه حس درد می‌شود (۹). همچنین افزایش پپتیدهای اپیوئیدی درون‌ریز پس از تمرین نیز می‌تواند دلیلی برای بالا رفتن تحمل درد بین ورزشکاران باشد (۱۰). همچنین مطالعات افزایش فاکتورهای رشد عصب (Nerve growth factor) را در اثر ورزش در بیماران مبتلا به آلزایمر و پارکینسون نشان داده اند که باعث بالا رفتن آستانه درد می‌شود (۱۱). با این‌حال، شواهد درباره برتری نسبی نوع ورزش و شیوه تمرینی، به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک آلزایمر و بر شاخص‌های درد، هنوز ناکافی و بعضاً متناقض است (۱۲). همچنین در مورد شدت و پروتکل ورزشی موثر بر شرایط پاتولوژیکی آلزایمر در مراحل مختلف بیماری ابهام زیادی وجود دارد. لذا هدف این مطالعه مقایسه دوازده هفته ورزش استقامتی و مقاومتی بر سطح استیل کولین و آستانه درد موش‌های نر آلزایمری می‌باشد.

## روش بررسی

در این تحقیق تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده با گروه شاهد از ۴۰ سر رت نر از نژاد ویستار با سن ۱۰-۸ هفته‌ای با میانگین وزنی  $230 \pm 30$  گرم استفاده شد. معیار ورود رت‌ها به مطالعه جنس نر و سن ۱۰-۸ هفته بود. و معیار خروج ابتلا به بیماری عفونی در طول برنامه بود. تمامی حیوانات در طی دوره پژوهش در محیطی با دمای ۲۰-۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات بود. همه گروه‌ها تحت رژیم غذایی یکسان و استاندارد (مجموع کالری غذا ۷۵ کیلو کالری و درصد کالری غذا از چربی ۳/۲ درصد و از پروتئین ۷ درصد) قرار گرفتند (۱۳). رت‌ها از مرکز حیوانات دانشکده تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف، ساخت شرکت رازی نگهداری شدند. آلاینده‌های هوا با توجه به شاخص‌های استاندارد در وضعیت سالم قرارداداشت. همچنین برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه تهویه هوا بدون صدا استفاده

به‌عنوان حلال ترکیب شد و به‌صورت تک‌دوز به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۵). پس از گذشت مدت زمان ۳ روز، علایم رفتاری که ناشی از تخریب ناحیه هیپوکمپ اتفاق افتاد و برخی نشانه‌های رفتاری آلزایمر مشاهده گردید. این نشانه‌های کلینیکی شامل: لرزش عضلات، بالارفتن درجه حرارت بدن، حالت تهوع، تشنج، پیچش دم، رفتارپر خاشگرانه، خودگاز گرفتن بوده است این نشانه‌ها با مشاهده مستقیم رفتار رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت (۱۶).

**نمونه خون و اندازه‌گیری متغیرهای آزمایشگاهی:** ۴۸ ساعت پس از پایان برنامهٔ تمرینی، موش‌ها توسط گازپنتوباربتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریج بی‌هوش شدند. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی نمونه خونی مستقیماً از قلب به مقدار ۵ سی‌سی جمع‌آوری شد و به لوله‌های ژل‌دار منتقل گردید. سپس سرم توسط سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا شده و در میکروتیوب به فریزر -۲۰- درجه انتقال داده شد. برای سنجش استیل‌کولین از کیت الیزا ساخت شرکت zellBio محصول کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-Ac-96 و میزان حساسیت یک میکروگرم در میلی‌لیتر طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد. تمام سرم جمع‌آوری‌شده تا زمان تجزیه و تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

#### اندازه‌گیری آستانه درد

**آزمون تیل‌فلیک:** پس از پایان مداخله برای اندازه‌گیری تغییر آستانه درد حرارتی از آزمون تیل‌فلیک استفاده شد. در این آزمون به ثلث میانی دم حیوان به مدت ۱۰ ثانیه اشعه نوری تابانده شده و ایجاد حرارت در دم می‌کند. حیوان در اثر احساس گرما دم خود را از مسیر نور خارج می‌کند و نور به چشم الکترونیکی دستگاه برخورد کرده و باعث توقف زمان می‌شود. زمان پاسخ بین شروع محرک و عکس‌العمل حیوان به‌عنوان معیاری برای سنجش درد در آزمون تیل‌فلیک محسوب می‌شود. درد ایجاد شده در این آزمون درد کوتاه و زودگذر است و چنانچه حیوان تا مدت ۱۰ ثانیه پس از تابش

شد، پس از آشنایی با رت‌ها با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی با قرار گرفتن در محیط تمرین، رت‌ها به‌صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی، به شرح مقابل تقسیم شدند: (مقاومتی که تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته را انجام دادند، کنترل آلزایمری که هیچ تمرینی انجام نمی‌دادند، سالم، استقامتی که تمرین استقامتی را به مدت ۱۲ هفته انجام دادند).

**برنامه تمرین:** تمرین استقامتی به‌صورت شنا در آب در استخر ویژه موش به ابعاد ۵۰×۵۰×۸۰ سانتی‌متر، دارای موج ساز آب و آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد انجام شد. دوره تمرین به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته اول زمان تمرین با ۱۵ دقیقه شروع شد، از هفته دوم تا پنجم در هر هفته ده دقیقه به زمان تمرین شنا افزوده گردید (هفته دوم ۲۰ دقیقه، هفته سوم ۳۰ دقیقه، هفته چهارم ۴۰ دقیقه، هفته پنجم ۵۰ دقیقه). از هفته ششم تا هفته نهم مدت زمان تمرین ۶۰ دقیقه یک‌بار در روز بود. از هفته دهم تا دوازدهم تمرین شنا به مدت ۶۰ دقیقه و دو بار در روز در داخل استخر اجرا گردید (۱۴). تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته و به‌صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام گرفت. وزنه متصل به دم هر حیوان در هفته اول و دوم ۵۰ تا ۶۰ درصد، هفته سوم تا پنجم ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ششم تا هشتم ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته نهم و دهم ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد، و هفته یازدهم و دوازدهم ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن بود. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری بود، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود (۱۵). مدت و شدت ورزش در هر دو برنامه تمرین استقامتی (۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و تمرین مقاومتی (۸۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل آزادی) تقریباً ایزوکالریک و یکسان بود (۱۵).

**روش القای آلزایمر:** یک هفته بعد از قرارگرفتن در محیط، در رت‌های مورد مطالعه القای آلزایمر به‌صورت ذیل اعمال گردید: مقدار ۸ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تری متیل تین کلراید به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین

استیل کولین در گروه تمرین استقامتی به طور معنی داری بیش تر از گروه تمرین مقاومتی ( $P=0/02$ )، گروه کنترل آلزایمری ( $P=0/002$ ) و گروه کنترل سالم ( $P=0/05$ ) بود (نمودار ۱). نتایج و مقایسه بین گروهی آستانه درد با تست تیل فیلک در نمودار ۲ آمده نتایج و مقایسه بین گروهی تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های مورد بررسی اختلاف معنادار وجود دارد ( $F=24/75$ ,  $P=0/001$ ) سپس نتایج توکی نشان داد که پس از دوره مداخله زمان تأخیر در آزمون تیل فیلک در گروه ورزش استقامتی ( $P=0/001$ ) اختلاف معناداری با گروه کنترل آلزایمری ( $P=0/06$ ) داشتند و گروه آلزایمری شده با تمرین قدرتی ( $P=0/06$ ) اختلاف معناداری با گروه آلزایمری شده نداشت. (نمودار ۲). نتایج و مقایسه بین گروهی آستانه درد با تست هات پلیت در نمودار ۳ آمده نتایج و مقایسه بین گروهی تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های مورد بررسی اختلاف معنادار وجود دارد ( $F=23/75$ ,  $P=0/001$ ) سپس نتایج توکی نشان داد که پس از دوره مداخله زمان تأخیر در آزمون هات پلیت در گروه آلزایمری شده با ورزش استقامتی ( $P=0/002$ ) اختلاف معناداری با گروه آلزایمری ( $P=0/07$ ) داشتند و گروه آلزایمری شده با تمرین مقاومتی ( $P=0/06$ ) اختلاف معناداری با گروه آلزایمری شده نداشت. (نمودار ۳).

نور سوزان، دم خود را نکشد، به منظور جلوگیری از آسیب بافتی محرک قطع می شود (۱۷).

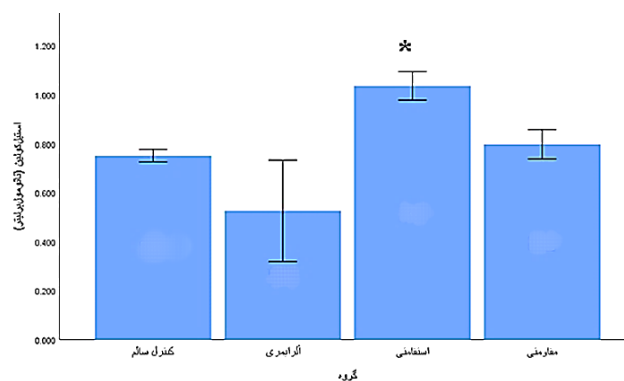
**آزمون هات پلیت:** دستگاه هات پلیت در واقع یک صفحه است که به وسیله جریان الکتریسیته داغ می شود. موش ها به صورت جداگانه در صفحه داغ در دمای  $55 \pm 0/2$  درجه سانتی گراد قرار گرفتند و زمان لیسیدن پنجه های عقب یا تلاش برای پریدن از داخل لیوان به عنوان دوره تأخیر ثبت شد. زمان قطع ۶۰ ثانیه بود تا از آسیب دیدن بافت جلوگیری شود (۱۸).

### تجزیه و تحلیل آماری

برای آمار توصیفی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد و جهت آمار استنباطی و بررسی فرضیات پژوهش از آزمون آنوای یک سویه و برای مقایسات درون گروهی از آزمون تعقیبی تی سه دانت و توکی استفاده گردید. تمام تجزیه و تحلیل ها تحت نرم افزار SPSS version 16 و در سطح معنی داری  $P < 0/05$  انجام شدند.

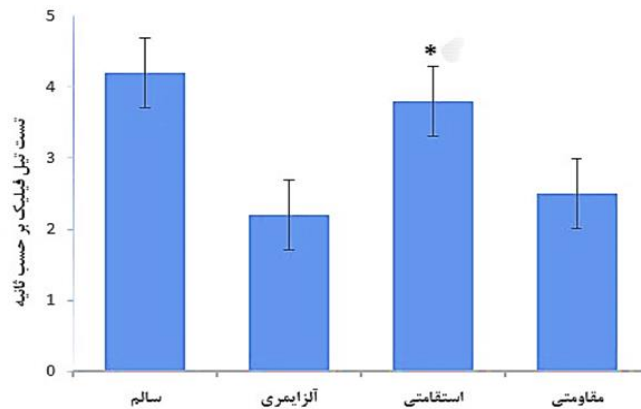
### نتایج

نتایج و مقایسه بین گروهی متغیر استیل کولین در نمودار ۱ آمده است. نتایج بین گروهی و مقایسه بین گروهی آنالیز واریانس یک راهه نشان داد که بین گروه های مورد بررسی اختلاف معنی دار وجود دارد ( $F=41/25$ ,  $P=0/001$ ). سپس نتایج تی سه دانت نشان داد پس از دوره مداخله سطح



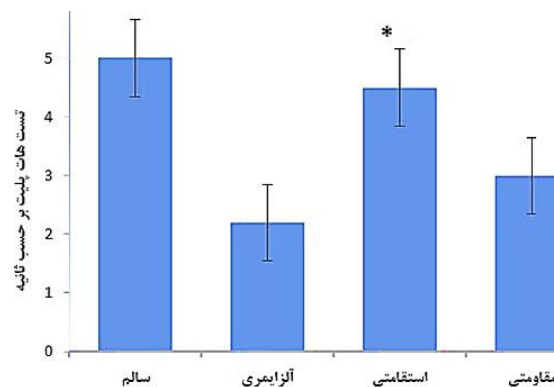
نمودار ۱: سطح سرمی استیل کولین در گروه های مورد مطالعه. اختلاف میانگین ها در سطح کم تر از ۰/۰۵ معنی دار است.

\*: تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل آلزایمری



نمودار ۲: آستانه درد با تست تیل فلیک گروه‌های مورد مطالعه. اختلاف میانگین‌ها در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار است.

\*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل آزایمیری



نمودار ۳: آستانه درد با تست‌های پلایت گروه‌های مورد مطالعه. اختلاف میانگین‌ها در سطح کم‌تر از ۰/۰۵ معنی‌دار است.

\*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل آزایمیری

تیل فلیک) مشخص گردید آزایمر القا شده توسط تزریق درون صفاقی تری متیل تین کلراید (TMT) آستانه درد را به‌طور معناداری کاهش داد و با نتایج برخی پژوهش‌ها همسو بود (۲۰، ۱۹) که این افت می‌تواند به علت استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری باشد که مانع سنتز ATP لازم برای ساخت استیل‌کولین می‌شود (۲۱). تجمع پلاک‌های آمیلوئید و نوروفیبریل‌های تائو در بیماری آزایمر باعث تخریب برگشت‌ناپذیر نورون‌ها و کاهش استیل‌کولین می‌شود (۲۲). همچنین آسیب به مناطقی از مغز که مسئول پردازش درد هستند، در بیماری آزایمر بی‌تأثیر نیستند فعالیت بدنی موجب آزادسازی میانجی‌های عصبی معینی در مغز می‌شود که درد

## بحث

آزایمر بیماری عصبی پیش‌رونده است که بر اثر انباشت پلاک‌های آمیلوئید تخریب سلول‌های عصبی را سبب می‌شود که تغییرات آستانه درد و کاهش انتقال دهنده‌های عصبی از عوارض این بیماری است (۱۸). یافته‌های این مطالعه نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش آستانه درد و افزایش سطح استیل‌کولین در موش‌های آزایمری شد، که افزایش میزان استیل‌کولین در گروه استقامتی معنی‌داری بیشتری را به گروه تمرین قدرتی نشان داد و از طرفی افزایش آستانه درد در گروه قدرتی معنی‌دار نبود. در این مطالعه با بررسی‌های انجام شده در پایان هر دو تست (هات‌پلایت،

است. تمرین استقامتی باعث افزایش جریان خون مغزی می‌شود، به‌ویژه تمرین در آب نسبت به تمرینات زمینی جریان خون مغزی بیشتری ایجاد می‌کند و ورزش استقامتی سطوح نشانگرهای التهابی را در موش‌های آلزایمری کاهش می‌دهد این کاهش التهاب نقش مهمی در بهبود آستانه درد دارد، زیرا التهاب مزمن یکی از عوامل کلیدی در تشدید درد نوروپاتی است (۲۹). در مطالعه ای که توسط جعفر زاده و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد. اعلام کردند هشت هفته تمرین مقاومتی در موش‌های آلزایمری باعث بهبود معنی‌دار آستانه درد شده است (۳۰). که با مطالعه حاضر ناهمسو است چرا که دوازده هفته تمرین مقاومتی در مطالعه حاضر تاثیر معناداری بر آستانه درد موش‌های آلزایمری نداشت. که این همسویی می‌تواند به علت ماهیت تمرین و نوع نژاد موش‌ها و جنسیت موش‌ها و نوع آزمون سنجش درد در موش‌های آلزایمری باشد به علت شدت یا مدت تمرین و نوع آزمون سنجش درد در موش‌های آلزایمری باشد. این مطالعه مانند هر مطالعه دیگری با محدودیت‌هایی روبه‌رو بود از جمله آنها نوع آزمودنی‌ها بود با توجه به اینکه این مطالعه بر روی رت‌ها انجام شده است که ممکن است تعمیم نتایج تحقیق به انسان را تحت‌تاثیر قرار دهد، مدت مطالعه نیز از محدودیت‌های دیگر بود. استفاده از مدت‌زمان طولانی‌تر ممکن است نتایج متفاوتی را حاصل کند. هم‌چنین کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته و یا تغییر مدت و شدت تمرینات ورزشی در هر جلسه تمرین نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار باشند.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های این بررسی نشان داد که ورزش استقامتی و مقاومتی به‌خصوص تمرین استقامتی فزاینده نقش مؤثری در افزایش عوامل کولینرژیک از جمله استیل‌کولین و آستانه درد موش‌های آلزایمری دارد؛ چرا که افزایش آستانه درد می‌تواند کیفیت زندگی افراد مبتلا به آلزایمر را بهبود بخشد بنابراین ورزش به‌عنوان یک مداخله مهم و کم‌هزینه می‌تواند نقش مهمی در بهبود کیفیت زندگی سالمندان ایفا کند؛ لذا تحقیقات پژوهشگران آینده بایستی که این محدودیت‌ها را در بررسی‌های

جسمانی و ذهنی را تخفیف و تسکین می‌دهند. مشخص شده است که اثرات ورزش بر روی مغز از طریق مکانیسم‌های متعددی شامل: نورون‌زایی و رهایی آندورفین اعمال می‌شود (۲۳). از طرفی مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت بدنی منظم، به‌ویژه تمرین‌های استقامتی و مقاومتی، می‌تواند کاهش سطوح استیل‌کولین و اختلالات کولینرژیک مرتبط با بیماری آلزایمر را تعدیل کند (۲۴). در مطالعه که فرضی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند اعلام کردند هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش استیل‌کولین استراز و افزایش استیل‌کولین می‌شود که این افزایش در گروه مقاومتی نسبت به گروه استقامتی کمتر بود (۱۸). در مطالعه دیگری که هوتالا و همکاران در سال ۲۰۰۶ انجام دادند در گروه هوازی کاهش استیل‌کولین استراز و افزایش استیل‌کولین را مشاهده کردند که با نتایج مطالعه حاضر همسو است (۲۵). که می‌تواند به دلیل تحریک طولانی‌مدت جریان خون مغزی، افزایش فاکتور رشد نورونی (NGF)، کاهش استیل‌کولین استراز، ایجاد نورون‌ژنز، بازسازی نورون‌ها، افزایش استیل‌کولین و بهبود حافظه فضایی در اثر تمرین استقامتی باشد (۲۴). از طرف دیگر باز و همکاران در سال ۲۰۱۹ تغییر معناداری را در میزان استیل‌کولین پلاسمایی سالمندان بعد از دوازده هفته تمرین مقاومتی مشاهده نکردند (۲۶). که با نتایج حاصل از این مطالعه ناهمسو است. در مطالعه حاضر بعد از دوازده هفته افزایش استیل‌کولین در گروه مقاومتی معنادار بود که این ناهمسویی می‌تواند به دلیل شدت تمرین، نوع تمرین و تناوب تمرین و نوع آزمودنی‌ها باشد هم‌چنین می‌تواند به این دلیل باشد که اثر تمرین مقاومتی خستگی محیطی ناشی از کاهش استیل‌کولین بیشتر از اثر مرکزی باشد (۲۷). از طرف دیگر تحقیقات نشان می‌دهند که ورزش تاثیر قابل‌توجهی بر آستانه درد در موش‌های آلزایمری دارد. این یافته‌ها اهمیت خاصی در زمینه مدیریت درد در بیماری آلزایمر دارد. در مطالعه‌ای که توسط الماسی و همکاران در سال ۲۰۲۵ بر روی موش‌های آلزایمری انجام شد، تمرین استقامتی به صورت معنی‌داری آستانه درد را در آزمون‌های تیل فیلک، و فرمالین افزایش داد (۲۸). که همسو با مطالعه حاضر

## ملاحظات اخلاقی

در تمامی مراحل مطالعه حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات شماره IR.IAU.B.REC.1402.022 پیروی شده است.

## مشارکت نویسندگان

عباس صارمی در ارائه ایده، محمد رضا آفرینش خاکی در طراحی مطالعه، آزاده نادری در جمع‌آوری داده‌ها و در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

خود مدنظر قرار دهند. تحقیقات آینده می‌توانند بر تعیین پروتکل‌های بهینه ورزشی و ارزیابی اثرات طولانی‌مدت تمرینات بر آستانه درد در بیماران آلزایمری متمرکز شوند.

## سپاس‌گزاری

با تشکر از همه عزیزانی که در انجام این طرح یاری‌گر ما بودند.

**حامی مالی:** مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان  
**تعارض در منافع:** تعارض منافی وجود ندارد.

## References:

- 1-Tavakoli R, Jalili S. *The Predictors of Omega-3 Supplements Consumption Based on the Constructs of the Health Belief Model in the Elderly Alzheimer Prevention*. Toloobehdasht 2022; 20(6): 100-15.
- 2-Samadi Taherghorabi M, Shakerini I. *Effectiveness of Neurofeedback on Working Memory and Cognitive Flexibility in Patients with Mild Depression: A Clinical Trial*. JGUMS 2022; 30(4): 290-303.
- 3-Mokhtarkia S, Edalatmanesh MA. *Effect of Trans-Cinnamic Acid on Cognitive Deficit, Cell Density of CA1/CA3 Regions, and Cholinergic Activity of Hippocampus in Trimethylettin Model of Alzheimer's Disease*. J Ilam Uni Med Sci 2023; 31(1): 1-12. [Persian]
- 4-Yeganeh Hashemi, Sarmi Abbas. *Study of the Effect of 12 Weeks of Resistance Training with Sumac Supplementation on Inflammatory Indicators and Apoptosis of Male Alzheimer's Mice*. Scientific Research Monthly of the University of Medical Sciences of Shahid Saduki Yazd 2025; 32(12): 45-54. [Persian]
- 5-Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. *Exercise Benefits on Alzheimer's Disease: State-of-the-Science*. Ageing Res Rev 2020; 62: 101108.
- 6-Kaeidi A, Rahmani MR, Hassanshahi J. *The Protective Effect of Carvacrol and Thymol as Main Polyphenolic Compounds of Thyme on Some Biologic Systems in Disease Condition: A Narrative Review*. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences 2020; 19(1): 81-96.
- 7-Haratian Z, Valizadegan F, Seyedalipour B. *Protective Effects of "Ziziphus Jujuba" Fruit Extract on Morphine-Induced Hippocampal Oxidative Stress and Spatial Memory Impairment in Rats*. Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology) 2020; 33(3): 244-56.

- 8-Koltyn KF. *Analgesia Following Exercise: A Review*. Sports Med 2000; 29(2): 85-98.
- 9-Janal MN, Colt EW, Clark WC, Glusman M. *Pain Sensitivity, Mood and Plasma Endocrine Levels in Man Following Long-Distance Running: Effects of Naloxone* 1984; 19(1): 13-25.
- 10-Smith MA, Yancey DL. *Sensitivity to the Effects of Opioids in Rats with Free Access to Exercise Wheels:  $\mu$ -Opioid Tolerance and Physical Dependence*. Psychopharmacology 2003; 168(4): 426-34.
- 11-Ganji F, Barari A, Abdi A. *Effects of Ganoderma Extraction and Eight-Week Endurance Exercises on Plasma Values Neurotrophic Factors Based on Brain and Nerve Growth in Men with Parkinson's*. RJMS 2021; 27(12): 120-30.
- 12-Sadeqpur M, Ghazanfari F, Rezaei F. *Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCs) on Pain Intensity, Anxiety and Depression in Patients with Rheumatoid Arthritis*. The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences 2025; 32(12): 8534-48.
- 13-Yu F. *Guiding Research and Practice: A Conceptual Model for Aerobic Exercise Training in Alzheimer's Disease*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias 2011; 26(3): 184-94.
- 14-Yeganeh Hashemi A, Saremi A, Afarinesh Khaki M. *The Effect of a Period of Endurance Training Along with Sumac Extract Supplementation on Inflammatory and Apoptotic Factors in Alzheimer's Male Rats*. Cell and Tissue Journal 2024; 15(2): 97-112.
- 15-Zare M, Edalatmanesh MA, Zar A. *Effect of Eight Weeks of Endurance Training on Hippocampal Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha Female Rats with Alzheimer's Disease*. Pars Journal of Medical Sciences 2022; 13(4): 57-62.
- 16-Malekzadeh S, Edalatmanesh MA, Mehrabani D, Shariati M. *Drugs Induced Alzheimer's Disease in Animal Model*. Galen Medical Journal 2017; 6(3): 185-96.[Persian]
- 17-Ness T, Gebhart G. *Centrifugal Modulation of the Rat Tail Flick Reflex Evoked by Graded Noxious Heating of the Tail*. Brain Res 1986; 386(1-2): 41-52.
- 18-Farzi MA, Sadigh-Eteghad S, Ebrahimi K, Talebi M. *Exercise Improves Recognition Memory and Acetylcholinesterase Activity in the Beta Amyloid-Induced Rat Model of Alzheimer's Disease*. Ann Neurosci 2019; 25(3): 121-25.
- 19-Koltyn KF. *Analgesia Following Exercise*. Sports Med 2000; 29(2): 85-98.
- 20-Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. *Comparative Analysis of the Protective Effects of Melatonin and Vitamin E on Streptozocin-Induced Diabetes Mellitus*. J Pineal Res 2002; 32(4): 225-30.
- 21-Kingwell BA, Tran B, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. *Enhanced Vasodilation to Acetylcholine in Athletes Is Associated with Lower Plasma Cholesterol*. Am J Physiol 1996; 270(6 Pt 2): H2008-13.
- 22-Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. *Long-Term Treadmill Exercise Inhibits the Progression of Alzheimer's Disease-Like Neuropathology in the*

- Hippocampus of APP/PS1 Transgenic Mice*. Behav Brain Res 2013; 256: 261-72.
- 23- Naderi A, Alaei H, Sharifi M, Hoseini M. *The Comparison between Effect of Short-Term and Mid-Term Exercise on the Enthusiasm of the Male Rats to Self-Administer Morphine*. Iranian Journal of Basic Medical Sciences 2007; 4(9): 272-80.
- 24- Fecik MJ, Nunes PT, Vetreno RP, Savage LM. *Voluntary Wheel Running Exercise Rescues Behaviorally-Evoked Acetylcholine Efflux in the Medial Prefrontal Cortex and Epigenetic Changes in Chat Genes Following Adolescent Intermittent Ethanol Exposure*. PLoS 2024; 19(10): e0311405.
- 25- Hautala AJ, Rankinen T, Kiviniemi AM, Makikallio TH, Huikuri HV, Bouchard C, et al. *Heart Rate Recovery after Maximal Exercise is Associated with Acetylcholine Receptor M2 (CHRM2) Gene Polymorphism*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006; 291(1): H459-66.
- 26- Paz JC, West MP. *Acute care handbook for physical therapists e-book*. Elsevier Health Sciences; 2019 Oct 12.
- 27- Hall JM, Savage LM. *Exercise Leads to the Re-Emergence of the Cholinergic/Nestin Neuronal Phenotype Within the Medial Septum/Diagonal Band and Subsequent Rescue of both Hippocampal Ach Efflux and Spatial Behavior*. Exp Neurol 2016; 278: 62-75.
- 28- Almasi E, Heidarianpour A, Keshvari M. *The Interactive Effects of Different Exercises and Hawthorn Consumption on the Pain Threshold of TMT-Induced Alzheimer Male Rats*. J Physiol Sci 2024; 74(1): 36.
- 29- Habibi A, Taheri A, Habibi S. *Attenuation of Some Inflammatory Markers by Endurance Training in the Spinal Cord of Rats with Diabetic Neuropathic Pain*. Contrast Media Mol Imaging 2022; 12(3): 349.
- 30- Jafarzadeh G, Shakerian S, Farbood Y, Ghanbarzadeh M. *Effects of Eight Weeks of Resistance Exercises on Neurotrophins and Trk Receptors in Alzheimer Model Male Wistar Rats*. BCN 2021; 12(3): 349-60

## 12 Weeks of Endurance and Resistance Exercise on Acetylcholine Levels and Pain Threshold of Male Alzheimer Rat

Azadeh Naderi<sup>1</sup>, Abbs Saremi<sup>1,2</sup>, Mohammad Reza Afarinesh Khaki<sup>3</sup>

### Original Article

**Introduction:** Alzheimer's is among the most prevalent neurodegenerative diseases associated with cognitive disorders, and behavioral changes. Exercise can be an important approach to enhance Alzheimer's complications, although its physiological mechanisms remain largely unclear. The aim of this study was to compare twelve weeks of endurance and resistance exercise on acetylcholine levels and pain thresholds in male Alzheimer's mice.

**Methods:** In this experimental study, 40 male Wistar Rat heads were randomly divided into 4 groups for Alzheimer's induction, with 8 mg of trimethyltin chloride administered via injection into the peritoneum for each kilogram of weight of the mouse. Endurance training involved swimming in water. Resistance training was performed by having the mice climb while weights attached to their tails from the ladder. Following 12 weeks of training, acetylcholine levels and pain thresholds were assessed. The one-way ANOVA test and the Tukey's tracking test were employed to analyze the data at the meaningful level  $P \leq 0/05$  using the SPSS16 software.

**Results:** Findings indicated that following the intervention period, acetylcholine levels in the endurance training group were significantly higher than in the resistance training group ( $P=0/02$ ), the Alzheimer's control group ( $P=0/02$ ) and the healthy control group ( $P=0/05$ ). The pain threshold was significant in the endurance training group compared to the Alzheimer's control group ( $P=0/05$ ) and the healthy control group ( $P=0/05$ ), as well as the resistance training group ( $P=0/06$ ).

**Conclusion:** It was observed that in both endurance and resistance training, acetylcholine levels and pain thresholds increase in male Alzheimer's rats, although improvement and effectiveness are more evident in the endurance training program.

**Keywords:** Exercise, Pain Threshold, Acetylcholine, Alzheimer.

**Citation:** Naderi A, Saremi A, Afarinesh Khaki M.R. 12 Weeks of Endurance and Resistance Exercise on Acetylcholine Levels and Pain Threshold of Male Alzheimer Rat. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 33(9): 9409-18.

<sup>1</sup>Department of Physical Education, Bo.C., Islamic Azad University, Borujerd, Iran

<sup>2</sup>Department of Excercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

<sup>3</sup>Center of Neuroscience Research, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

\*Corresponding author: Tel:08632620000, email: a-saremi@araku.ac.ir