



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

Sport Physiology

Journal homepage: <https://spj.ssric.ac.ir>



Original Article

The Effect of Exercise on Hepatic Amyloid β Levels and Serum LRP1 Levels in Animal Models of Alzheimer's Disease: The Role of Cognitive Motor Activity

Mohsen Salamat Tometri ¹, Vahid Talebi *², Mohammad Nasri ³

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shahid Madani University of Azerbaijan, Tabriz, Iran
2. Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, University of Maragheh, Maragheh, Iran
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Received: 22-Aug-2025 | Accepted: 11-Oct-2025 | Online Published: 16-Oct-2025

*Corresponding Author: Vahid Talebi, E-mail: vahidtalebi99@maragheh.ac.ir

How to Cite: Salamat Tometri, M; Talebi, V; Nasri, M (2025). The Effect of Exercise on Hepatic Amyloid β Levels and Serum LRP1 Levels in Animal Models of Alzheimer's Disease: The Role of Cognitive Motor Activity. *Sport Physiology*, 17(66):70-86. (In Persian). Doi: [10.22089/spj.2025.18408.2393](https://doi.org/10.22089/spj.2025.18408.2393)

Extended Abstract

Background and Purpose

Alzheimer's disease is the most common cause of incurable dementia in the elderly, accounting for approximately 60–80% of cases. Impaired clearance of amyloid beta ($A\beta$) and its accumulation in the brain and other tissues, such as the liver, may be a key factor in the pathophysiology of Alzheimer's disease. There are several pathways for $A\beta$ to exit the brain into the environment, among which the transport across the blood–brain barrier via low-density LRP1 is of particular importance. Previous studies have shown that physical activity, especially complex motor exercises, has significant positive effects on cognitive function and reduces the risk of Alzheimer's disease. This study was designed to enhance cognitive function by increasing motor and environmental challenges and to investigate the effect of exercise on hepatic amyloid-beta levels and serum LRP1 levels in animal models of Alzheimer's disease, considering the role : The role of cognitive motor activity.

Materials and Methods

In this experimental study, 40 male Wistar rats (4–6 weeks old) were randomly divided into 4 groups after adaptation to standard conditions (temperature 24°C, humidity 55%, light cycle 12:12 h). 1- healthy control (no intervention), 2- Alzheimer's disease control (disease induction without



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC- ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

exercise), 3- healthy complex exercise (exercise without disease), and 4- Alzheimer's disease complex exercise (disease + exercise). The Alzheimer's disease model was induced by intraventricular injection of streptozotocin (STZ; 3 mg/kg in 5 μ l distilled water) under anesthesia (ketamine 60 mg/kg + xylazine 8 mg/kg) and its validity was confirmed by the transport box test (significant reduction in time spent in the dark room; $p \leq 0.001$). The exercise groups had unlimited access to a complex running wheel equipped with 22 irregular bars (changing the arrangement every 2 weeks to prevent adaptation) for 8 weeks, and daily distance was recorded with a pedometer (mean: 324-400 m/day). After the end of the period, the animals were deeply anesthetized (ketamine 50 mg/kg + xylazine 5 mg/kg) and blood serum (from the heart) and liver tissue samples were collected. The levels of hepatic beta amyloid (A β 40) and soluble LRP1 protein (sLRP1) in serum were measured using proprietary ELISA kits from Zelbio and Antibodies Co, respectively. Data were analyzed using SPSS version 24 software and Shapiro-Wilk tests (normality test), Levine (homogeneity of variance), one-way ANOVA with Tukey's post hoc test (comparison of group means) and ANCOVA (weight changes with control for pre-test effect) (significance level $p \leq 0.05$).

Results

The findings of this study showed that the time spent in the dark compartment of the shuttle box test was significantly lower in the Alzheimer's group compared to the healthy group ($p=0.001$), which confirms the validity of disease induction in the patient groups in the study. The results of this study also showed that the level of amyloid beta in the complex exercise group (Wheel-C) was significantly reduced compared to the healthy control and Alzheimer's control groups. These results showed a significant difference between the groups in a one-way analysis of variance to compare the level of amyloid beta among the study groups ($F=33.089$, $p=0.001$). Tukey's post hoc analysis also showed that the level of amyloid beta in the Wheel-Control group was significantly different from the control, Alzheimer's, and Wheel-Alzheimer's groups ($p=0.001$). The Wheel-Alzheimer group also showed a significant difference compared to the Alzheimer's group. However, this difference was not significant compared to the healthy control group. Overall, this study showed that running on a rotating wheel with irregular patterns significantly reduced amyloid beta levels in the brain and liver in an animal model of Alzheimer's disease. Analysis of sLRP levels using one-way ANOVA also showed a significant difference between groups ($F = 17.103$, $p = 0.001$). Tukey's post hoc analysis also showed that sLRP levels in the Alzheimer's group were significantly different from those in the healthy control, wheel control, and Alzheimer's wheel groups ($p = 0.001$) and that there was also a significant difference between the wheel control and Alzheimer's wheel groups ($p = 0.041$). The results of the paired t-test showed a significant increase in the subjects' weight in the post-test compared to the pre-test ($p=0.001$), and the results of ANCOVA also showed a significant difference in weight between the research groups.

Conclusion

The results of this study showed that the effects of exercise training are likely directly related to the activation of neurotrophic pathways, increased synaptic plasticity, improved mitochondrial function, and enhanced A β clearance mechanisms, particularly through the LRP1 receptor pathway in the liver and blood-brain barrier. Therefore, running on a rotating wheel with irregular patterns, by simultaneously engaging cognitive and motor systems, acts as an effective intervention that affects the brain-liver axis in the pathophysiology of Alzheimer's disease and slows the progression of the disease. Among the limitations of this study are the use of an animal

model (rats) and a specific type of exercise (running on a complex wheel), which may limit the generalizability of the findings to humans. In addition, only a limited number of pathways related to A β clearance and cognitive function were investigated. It is recommended that future studies investigate the long-term effects of complex exercise, gender differences, more detailed assessment of A β -degrading enzymes, other neurobiological pathways such as tau protein phosphorylation or changes in neurogenesis, and the use of human or cellular models to increase the external validity of the results.

Key Words: Amyloid Beta, Liver, Physical Activity, LRP1, Alzheimer's Disease

Article Message

Cognitive motor activity (such as running on a rotating wheel with an irregular bar pattern) by simultaneously stimulating both motor and cognitive systems significantly reduces A β levels in the brain and liver of animal models of Alzheimer's disease and increases serum levels of the A β clearance protein (sLRP1). These changes facilitate peripheral and central clearance of A β by enhancing neurotrophic pathways, improving mitochondrial function, and activating the LRP1 receptor in the liver and blood-brain barrier. The results suggest that complex exercise has therapeutic potential to slow the pathological process of Alzheimer's disease by modulating brain-liver interactions.

Ethical Considerations

All animal protocols were conducted in accordance with ethical principles, with minimal animal suffering.

Authors' Contributions

Conceptualization: (V.T, M.S)

Data Collection: (V.T, M.N)

Data Analysis: (V.T, M.N)

Manuscript Writing: (M.S, V.T, M.N)

Review and Editing: (V.T, M.N)

Responsible for funding: (V.T, M.S)

Literature Review: (V.T, M.S)

Project Manager: (V.T)

Conflict of Interest

The authors of this study have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We are grateful to all those who paved the way for this research.



Ministry of Science, Research and Technology
Sport Sciences Research Institute

فیزیولوژی ورزشی

وبگاه نشریه: <https://spj.ssric.ac.ir>



مقاله پژوهشی

تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح آمیلوئید بتای کبدی و سطوح سرمی LRP1 در مدل‌های حیوانی آلزایمر: نقش فعالیت شناختی حرکتی

محسن سلامت تومتری^۱، وحید طالبی^{۲*}، محمد نصیری^۳

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

۲. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۳۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۹ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۷/۲۴

*نویسنده مسئول: وحید طالبی، ایمیل: vahidtalebi99@maragheh.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: سلامت تومتری، محسن؛ طالبی، وحید؛ نصیری، محمد. (۱۴۰۴). تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح آمیلوئید بتای کبدی و سطوح سرمی LRP1 در مدل‌های حیوانی آلزایمر: نقش فعالیت شناختی حرکتی. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۶): ۷۰-۸۶.

چکیده

هدف: تجمع آمیلوئید بتا ($A\beta$) و اختلال در پاک‌سازی آن از مغز از ویژگی‌های بارز بیماری آلزایمر است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرینات فعالیت شناختی حرکتی بر سطوح $A\beta$ کبدی و سطوح سرمی LRP1 در مدل‌های حیوانی آلزایمر انجام شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۰ موش صحرایی نر ویستار به صورت تصادفی به چهار گروه شامل کنترل-سالم (Control)، کنترل-آلزایمر (ALZ)، تمرین پیچیده-سالم (Wheel-C)، تمرین پیچیده-آلزایمر (Wheel-ALZ) تقسیم شدند و مدل آلزایمر از طریق تزریق استرپتوزوتوسین به بطن مغز القا شد. گروه‌های تمرینی به چرخ‌های دوار الگوی پیچیده حرکتی دسترسی داشتند. پس از پایان دوره، سطوح آمیلوئید بتا کبدی و sLRP سرمی با روش الایزا سنجش شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد تزریق STZ به طور مؤثر باعث القای علائم شبه آلزایمر شد. سطوح آمیلوئید بتا در گروه تمرین پیچیده به طور معناداری کمتر و سطوح sLRP بیشتر از سایر گروه‌ها بود ($P=0/001$). همچنین تمرین پیچیده در گروه آلزایمری باعث کاهش آمیلوئید بتا نسبت به گروه بدون تمرین شد ($P=0/001$). تفاوت معنی‌دار وزن بین گروه‌ها نیز مشاهده شد ($P=0/001$). نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین پیچیده با تحریک هم‌زمان فرآیندهای شناختی و حرکتی، موجب کاهش معنی‌دار سطوح آمیلوئید β در مغز و کبد و افزایش سطح سرمی sLRP در مدل‌های حیوانی آلزایمر شد. نتیجه گیری: این تغییرات احتمالاً از طریق فعال‌سازی مسیرهای نوروتروفیک، بهبود عملکرد میتوکندری، و تقویت مکانیسم‌های پاک‌سازی محیطی و مرکزی $A\beta$ به‌ویژه از طریق LRP1 حاصل شده‌اند. این یافته‌ها نقش کلیدی تعامل کبد و مغز در پاتوژنز آلزایمر را برجسته کرده و بر پتانسیل درمانی ورزش پیچیده در تعدیل روند بیماری تأکید می‌کنند.

واژگان کلیدی: آمیلوئید بتا، کبد، فعالیت شناختی حرکتی، LRP1، آلزایمر



Copyright: © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND: No Derivatives) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ (AD) به عنوان یک اختلال تخریب کننده پیشرونده سیستم عصبی مرکزی^۲ (CNS) شناخته می شود که با اختلالات عصبی و تغییرات ساختاری و عملکردی مغز همراه است (۱، ۲). AD شایع ترین علت برگشتناپذیر زوال عقل در بیماران مسن است و تخمین زده می شود ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد را تشکیل دهد (۱، ۲). پاتوفیزیولوژی این بیماری شامل استرس اکسیداتیو، تجمع آمیلوئید بتای پاتولوژیک^۳ ($A\beta$) و تشکیل گره های نوروفیبریلاری هیپرفسفریله شده پروتئین تاو و در نتیجه التهاب در قشر مرکزی و سیستم لیمبیک مغز است که منجر به آتروفی عصبی و از بین رفتن سیناپس ها می شود (۳، ۴).

اگرچه آمیلوئیدوژنز یک فرآیند طبیعی در بافت های سالم است، تجمع پاتولوژیک $A\beta$ می تواند در بافت های مختلف در AD رخ دهد و بیماری را به یک اختلال سیستمیک تبدیل کند (۵-۷). شواهد نشان می دهند که کاهش پاکسازی $A\beta$ یکی از فرآیندهای کلیدی بیماری زایی AD است (۸). سطح $A\beta$ در مغز تحت تعادل بین تولید و پاکسازی آن قرار دارد؛ پاکسازی در مغز از طریق فاگوسیتوز میکروگلیال و تخریب پروتئولیتیک توسط آنزیم هایی مانند نپریلیزین^۴ (NEP) و آنزیم تجزیه کننده انسولین^۵ (IDE) انجام می شود (۹). انتقال $A\beta$ از مغز به خون محیطی در مدل های حیوانی و انسان نشان داده شده است (۱۰، ۱۱). مسیرهای خروج $A\beta$ شامل انتقال از سد خونی-مغزی^۶ (BBB) با واسطه گیرنده LRP1^۷ (۱۲)، تخلیه از مایع بینابینی^۸ (ISF) به مایع مغزی-نخاعی^۹ (CSF) (۱۳، ۱۴)، بازجذب از CSF به خون از طریق پرزهای عنکبوتیه (۱۵، ۱۶)، و مسیرهای لنفاوی و منژال (۱۴، ۱۷، ۱۸) می شوند.

با این حال، اینکه آیا $A\beta$ مشتق شده از مغز در بافت ها و اندام های محیطی کاتابولیزه می شود و پتانسیل درمانی پاکسازی محیطی آن برای AD تا چه حد است، هنوز ناشناخته است. کبد به عنوان یکی از اندام های کلیدی در پاکسازی سیستمیک $A\beta$ شناخته می شود، زیرا پروتئین های انتقال دهنده مانند LRP1 در انتقال $A\beta$ از خون به کبد نقش دارند. تجمع غیرطبیعی $A\beta$ در کبد می تواند نشان دهنده اختلال در مسیرهای پاکسازی سیستمیک باشد و مطالعه این فرآیند می تواند بینش های جدیدی درباره مکانیسم های بیماری زایی آلزایمر و پتانسیل درمانی ورزش ارائه دهد (۱۹).

فعالیت بدنی به عنوان یک رویکرد غیر دارویی امیدوارکننده برای کاهش خطر ابتلا به AD نشان داده شده است (۲۰). تمرین بدنی می تواند از کاهش حافظه جلوگیری کند و ظرفیت قلبی-تنفسی با اختلال شناختی، آتروفی مغزی و پیشرفت به زوال عقل رابطه معکوس دارد (۲۱، ۲۲). اگرچه مکانیسم های مولکولی دقیق این اثرات هنوز قطعی نیستند،

1 Alzheimer's Disease (AD)

2 Central Nervous System (CNS)

3 Amyloid- β ($A\beta$)

4 Neprilysin (NEP)

5 Insulin-Degrading Enzyme (IDE)

6 Blood-Brain Barrier (BBB)

7 Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Peptide 1 (LRP1)

8 Interstitial Fluid (ISF)

9 Cerebrospinal Fluid (CSF)

خواص آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی ورزش ممکن است در محافظت عصبی نقش داشته باشند (۲۳). مطالعات نشان داده‌اند فعالیت بدنی منظم استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را در مدل‌های حیوانی مختلف کاهش و در مدل‌های موش تراریخته AD باعث بهبود حافظه، کاهش نشانگرهای التهاب و آپوپتوز، کاهش رسوب آمیلوئید در مغز و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی اکسیدانی می‌شود (۲۴-۳۱).

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با کاهش وابسته به شدت در بار پلاک آمیلوئید مغزی همراه است؛ به‌گونه‌ای که در مدل‌های Tg2576، تمرین شدید نسبت به تمرین سبک کاهش بیشتری در پلاک‌های قشری و هیپوکمپال ایجاد می‌کند (۳۲، ۳۳). همچنین، ورزش داوطلبانه یا تمرین تردمیل با کاهش سطوح آمیلوئید 42 β ، بهبود نقص شناختی و تعدیل عملکرد میکروگلیا در موش‌های مدل آلزایمر همراه بوده است (۳۴، ۳۵). فعالیت بدنی از طریق تقویت سیستم گلیمفاتیک و کاهش فعال‌سازی آستروسیت‌ها و میکروگلیا، مکانیسم‌های پاکسازی آمیلوئید را تسهیل می‌کند (۳۶). مطالعات نشان دادند فعالیت بدنی با افزایش بیان و عملکرد LRP1، انتقال آمیلوئید از مغز به خون و پاکسازی محیطی آن را بهبود می‌بخشد (۳۷، ۳۸)، در حالی که سطوح پلاسمایی sLRP1 در بیماران AD و aMCI کاهش یافته است (۳۹). تمامی این اندازه‌گیری‌ها در بافت مغز انجام شده‌اند و تاکنون مطالعه‌ای درباره تغییرات مشابه در بافت کبد گزارش نشده است.

با این حال، بیشتر مطالعات از تمرینات ساده مانند دویدن و تمرینات مقاومتی استفاده کرده‌اند، که برای مبتدیان مناسب اما نسبتاً یکنواخت هستند (۲۳، ۲۴، ۲۷، ۲۸). تمرینات پیچیده‌تر که به عنوان فعالیت شناختی حرکتی مطرح است، مانند استفاده از چرخ دوآر با سطح نامنظم و تغییر دوره‌ای ترتیب میله‌ها، تحریکات حسی-حرکتی و شناختی بیشتری ایجاد کرده و در ارتقای نوروپلاستیسته و یادگیری حرکتی نقش دارند (۳۱). نوآوری این پژوهش در تمرکز بر نقش کبد به عنوان یکی از مسیرهای محیطی پاکسازی آمیلوئید β و بررسی تأثیر فعالیت شناختی-حرکتی پیچیده بر این فرایند است؛ موضوعی که تاکنون در مطالعات مرتبط با آلزایمر کمتر مورد توجه قرار گرفته است. برخلاف پژوهش‌های پیشین که عمدتاً بر تغییرات مغزی ناشی از تمرینات ساده تمرکز داشته‌اند، این مطالعه با استفاده از مدل تمرینی چندبعدی (چرخ دوآر با تحریکات حسی و حرکتی متغیر)، به بررسی ارتباط میان فعالیت بدنی، محور کبد-مغز و تنظیم گیرنده LRP1 می‌پردازد. این رویکرد می‌تواند درک دقیق‌تری از نقش تمرین در پاکسازی سیستمیک $A\beta$ و سازوکارهای محیطی مؤثر بر پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر فراهم کند و مسیر تازه‌ای را برای طراحی مداخلات چندسیستمی در درمان این بیماری بگشاید. از این رو، مطالعه حاضر به بررسی تأثیر فعالیت شناختی حرکتی روی چرخ دوآر بر سطوح آمیلوئید β کبدی و سطوح LRP1 سرمی در مدل‌های حیوانی آلزایمر پرداخته است، تا نقش فعالیت بدنی در پاکسازی سیستمیک $A\beta$ و اثرات احتمالی آن بر پاتوفیزیولوژی AD روشن شود.

روش پژوهش

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۴-۶ هفته ای) از مرکز انستیتو پاستور تهیه و به آزمایشگاه منتقل شد. پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته جهت سازگاری با محیط جدید، در

قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش، حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند؛ همچنین آب مورد نیاز جوندگان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس آنها قرار داده شد. حیوانات به طور تصادفی در چهار گروه شامل کنترل-سالم (Control)، کنترل-آل‌زایمر (ALZ)، تمرین پیچیده-سالم (Wheel-C)، تمرین پیچیده-آل‌زایمر (Wheel-ALZ) تقسیم شدند. تغییرات وزن موش‌های در دو مرحله قبل از شروع و بعد از دوره تمرینات اختیاری پیچیده ارزیابی شد.

برنامه تمرین

در هر زمان، گروه‌های تمرین می‌توانستند از درون قفسه به داخل چرخ دوار دسترسی داشته باشند و تعداد دورهای طی شده توسط دورسنج ثبت می‌شد. هر دور کامل برابر با یک متر بود، بنابراین مسافت روزانه بر اساس تعداد دورهای طی شده مشخص می‌شد. سطح محیطی چرخ دوار پیچیده از ۲۲ میله با ترتیب قرارگیری نامنظم با استفاده از سه الگوی یک جای خالی در برابر میله، یک جای خالی در برابر دو میله و یک جای خالی در برابر سه میله، به طور تصادفی چیدمان شد (۴۰). این ترتیب در هر دو هفته تغییر کرد تا حیوانات با الگوی منظم مواجه نباشند.

مدل آل‌زایمر

حیوانات بوسيله ترکیبی از کتامین و زایلازین (۶۰ و ۸ میلی گرم بر کیلوگرم به ترتیب) بیهوش شدند. ابتدا موهای سر حیوان کاملاً تراشیده شد. سپس درون دستگاه استریوتاکسی جهت انجام جراحی مغز قرار گرفتند. نحوه قرارگیری حیوان در دستگاه استریوتاکسی بدین صورت است که یک Ear Bar ثابت و دیگر متحرک است. Ear Bar ها طوری در گوش حیوان قرار گرفتند که آسیبی به گوش وارد نشود و عدد مربوط به دو Ear Bar با همدیگر برابر باشد. سپس سر حیوان داخل دستگاه ثابت گردید. سپس مقدار ۳ میلی گرم بر کیلوگرم استرپتوزوسین^۱ (STZ) در حجم ۵ میکرولیتر آب مقطر استریل در ناحیه بطن مغز تزریق شد (۴۱، ۴۲).

آزمون شاتل باکس

جهت اطمینان از ایجاد مدل آل‌زایمر، پس از دو هفته از القای مدل، حیوانات آزمون شاتل باکس استفاده شد، تا اطمینان از القای آل‌زایمر حاصل شود. آزمون شاتل باکس به وسیله دستگاهی به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی متر که دارای یک قسمت محفظه‌ی روشن (ناحیه امن) و یک قسمت محفظه‌ی تاریک (ناحیه ناامن) با دیوارهای سیاه رنگ است (دستگاه استیمولاتور خاص، شرکت برج صنعت) اجرا گردید. این دو محفظه به وسیله دریچه‌ای به یکدیگر مرتبط هستند که به واسطه یک درب کشویی از یکدیگر جدا می‌گردند. کف محفظه قسمت تاریک، میله‌هایی تعبیه شده که جریان الکتریسته را با شدت یک میلی‌آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز به مدت ۳ ثانیه به بدن حیوان انتقال می‌دهد. روش اجتنابی مهارتی برای بررسی حافظه در موش‌های آزمایشگاهی در ۲ روز پشت سر هم انجام گرفت (۴۳).

1 Streptozotocin (STZ)

خون گیری و جداسازی سرم و بافت برداری کبد

پس از تکمیل طول دوره پژوهش، رت‌ها توسط کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوشی عمیق داده شدند و سپس سینه حیوان شکافته و از قلب خون گرفته شد. سپس یک لب از کبد برداشته شد. ویال‌های حاوی خون بمدت ۳۰ دقیقه بر روی یک یخ قرار گرفت و بمدت ۱۵ دقیقه با دور ۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شده و سرم جدا و در ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. تمام مراحل سنجش sLRP1 سرم بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (Antibodies Co) و آمیلوئید بتا ۴۰ بافت کبد بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت (zelbio Co) با استفاده از روش الایزا انجام شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری

در این مطالعه، جهت بررسی پیش فرض نرمال بودن توزیع داده‌ها در هر چهار گروه از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ استفاده شد. همچنین، برای بررسی متجانس بودن و همگنی واریانس‌های متغیر وابسته بین نمونه‌های مختلف مورد آزمون، از آزمون لوین^۲ و برای بررسی تفاوت میانگین گروه‌ها از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از آزمون تی مستقل نیز به منظور بررسی نتایج حاصل از تست شاتل باکس استفاده شد. تغییرات وزن با آزمون آنکوا و آزمون بن فرونی استفاده شد. کلیه آزمون‌های آماری در سطح معنی‌داری ($P < 0.05$) و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام شد.

نتایج

یافته‌های حاصل شده با استفاده از شاخص‌های توصیفی میانگین و انحراف استاندارد متغیرها در گروه‌های چهارگانه در جدول ۱ گزارش شده است.

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای مورد مطالعه در گروه‌های پژوهش

Table 1 - The mean and standard deviation of the studied variables in the research groups

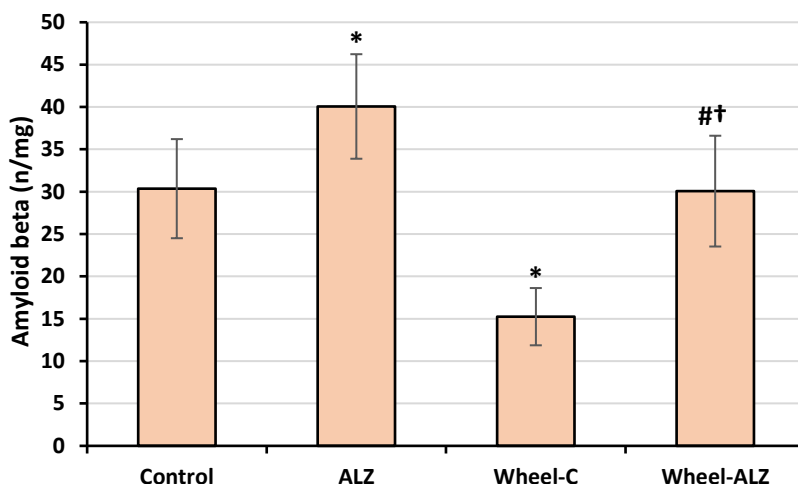
Wheel-ALZ	Wheel-C	ALZ	Control	متغیر Variable
213.5±14.6	219.1±9.9	206.7±21.2	207.2±19.7	وزن اولیه (gr) Initial Weight
302.9±8.6	279.2±41.2	327.0±26.8	268.3±35.5	وزن نهایی (gr) Final Weight
324.6±9.4	400.2±11.8	-	-	کل مسافت طی شده (m) Total Distance

در این مطالعه، پیش از آغاز مداخله، به منظور اطمینان از القای صحیح مدل آلزایمر ناشی از تزریق استرپتوزوتوسین (STZ)، عملکرد حیوانات سالم و موش‌های دریافت‌کننده STZ در آزمون شاتل باکس با استفاده از آزمون t مستقل مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج تحلیل آماری نشان داد که زمان ماندگاری در بخش تاریک در موش‌های دریافت‌کننده STZ ($18/06 \pm 96/06$)؛ به طور معنی‌داری کمتر از گروه سالم ($46/53 \pm 14/93$) بود ($t=8/879$, $P=0/001$). این کاهش معنی‌دار در زمان ماندگاری حاکی از اختلال حافظه و یادگیری اجتنابی در موش‌های تزریق‌شده با STZ بوده و در نتیجه صحت القای مدل آلزایمر در این حیوانات را تأیید می‌کند.

1 Shapiro-Wilk

2 Levene

طبق نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه سطوح آمیلوئید بتا در چهار گروه مورد مطالعه نشان داد بین گروه های تفاوت معنی دار وجود دارد ($F=33/089$, $P=0/001$). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی نیز نشان داد سطوح آمیلوئید بتا در گروه Wheel-C در مقایسه با گروه Control ($P=0/001$)، گروه ALZ ($P=0/001$) و گروه Wheel-ALZ ($P=0/001$) تفاوت معنی داری وجود داشت. همچنین گروه Wheel-ALZ با گروه ALZ ($P=0/001$) تفاوت معنی داری داشت اما در مقایسه با گروه Control ($P=0/999$) تفاوت معنی دار مشاهده نشد (شکل ۱).

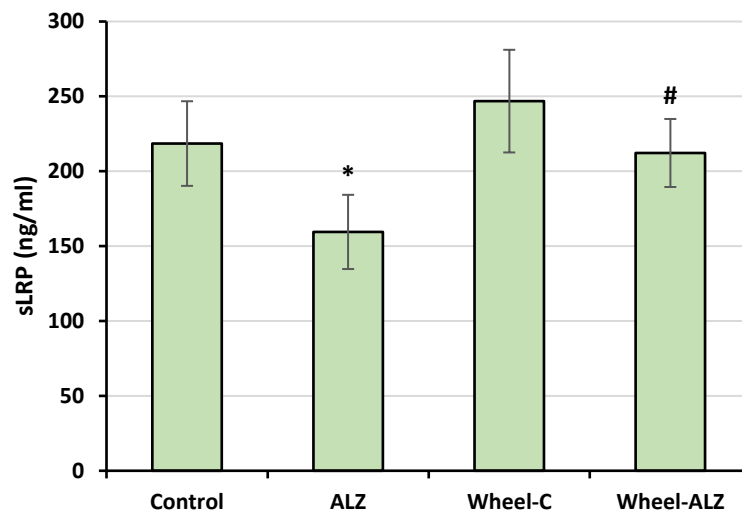


شکل ۱- سطوح آمیلوئید بتا کبد در گروه های پژوهش. * تفاوت معنی دار نسبت به سایر گروه ها، † تفاوت معنی دار نسبت به گروه ALZ، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه Wheel+ALZ

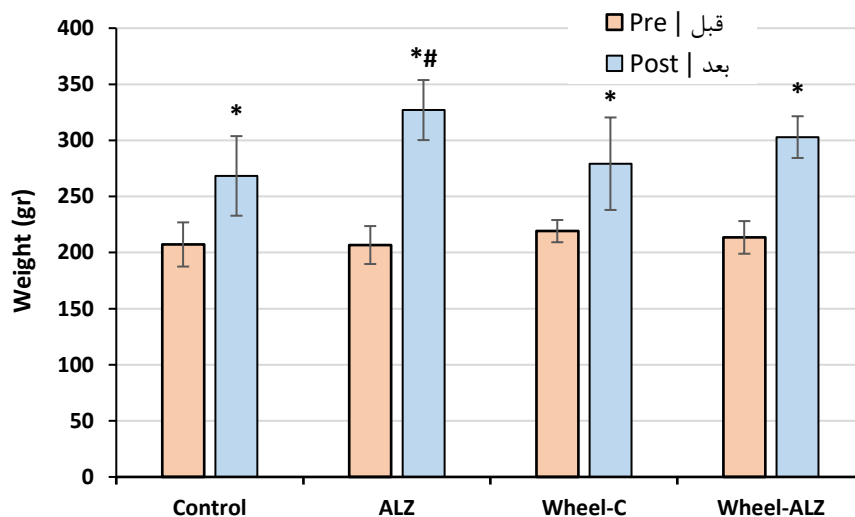
Figure 1 – Hepatic amyloid-beta levels in experimental groups. *Significant difference compared to all other groups; †Significant difference compared to the ALZ group; #Significant difference compared to the Wheel+ALZ group

طبق نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه سطوح sLRP در چهار گروه مورد مطالعه نشان داد بین گروه های تفاوت معنی دار وجود دارد ($F=17/103$, $P=0/001$). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی نیز نشان داد سطوح sLRP در گروه ALZ در مقایسه با گروه Control ($P=0/001$)، گروه Wheel-C ($P=0/001$) و گروه Wheel-H ($P=0/001$) تفاوت معنی داری مشاهده شد. همچنین بین گروه Wheel-C و گروه Wheel-ALZ تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0/041$) ($P<0/05$) (شکل ۲).

نتایج آزمون t زوجی در رابطه با تغییرات وزن نشان داد در پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایش معنی دار داشت ($P=0/001$). نتایج آزمون آنکوا تفاوت معنی داری در پس آزمون بین دو گروه های پژوهش نشان داد ($P=0/001$). همچنین نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بن فرونی نیز نشان داد وزن در گروه ALZ در مقایسه با گروه Control و گروه Wheel-C افزایش داشت. این در حالی است که تغییرات وزن در بین دو گروه Wheel-ALZ و Wheel-C اختلاف معنی دار مشاهده نشد (شکل ۳).



شکل ۲- سطوح sLRP در گروه های پژوهش. * تفاوت معنی دار نسبت به گروه Control، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه Wheel+ALZ
Figure 2 – sLRP levels in experimental groups. *Significant difference compared to the Control group; #Significant difference compared to the Wheel+ALZ group



شکل ۳- تغییرات وزن در گروه های پژوهش. * تفاوت معنی دار نسبت به گروه مرحله پیش آزمون، † تفاوت معنی دار نسبت به گروه ALZ، # تفاوت معنی دار نسبت به گروه Wheel+ALZ و گروه Control.
Figure 3 – Changes of body weight in experimental groups. *Significant difference compared to the pre-test phase; † Significant difference compared to the ALZ group; #Significant difference compared to both the Wheel+ALZ group and the Control group.

بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر سطوح آمیلوئید β کبدی و سطوح LRP1 سرمی در مدل های حیوانی آلزایمر با در نظر گرفتن نقش فعالیت شناختی حرکتی بود. یافته های این مطالعه نشان داد که فعالیت شناختی-حرکتی (دویدن بر چرخ با الگوی نامنظم میله ای) سبب کاهش معنادار سطوح آمیلوئید بتا در بافت کبد

رت‌های آلزایمری شد. این نتایج با مطالعات پیشین که کاهش $A\beta$ در مدل‌های حیوانی پس از ورزش را گزارش کرده‌اند، همسو است (۳۱، ۴۴-۴۷). فعالیت شناختی-حرکتی موجب افزایش تولید BDNF و سایر نوروتروفین‌ها می‌شود که انعطاف‌پذیری سیناپسی را تقویت کرده و مسیرهای تجزیه $A\beta$ مانند نپریلیزین و آنزیم تجزیه‌کننده انسولین را فعال می‌کند (۴۶، ۴۷). همچنین، افزایش جریان خون مغزی و بهبود عملکرد سد خونی-مغزی (BBB) می‌تواند پاکسازی $A\beta$ از مغز به گردش خون را تسهیل کند (۴۵، ۴۸، ۴۹). با این حال، برخی مطالعات کاهش قابل توجهی در سطوح $A\beta$ پس از ورزش مشاهده نکرده‌اند. این اختلاف ممکن است به تفاوت در نوع مدل حیوانی، شدت و مدت تمرین، سن حیوانات یا ناحیه مورد بررسی (مغز در مقابل کبد) مربوط باشد. همچنین، نوع فعالیت بدنی (ورزش هوازی ساده در مقابل فعالیت شناختی-حرکتی پیچیده) می‌تواند اثر متفاوتی بر مسیرهای نوروتروفیک و پاکسازی محیطی $A\beta$ داشته باشد (۳۲، ۳۶، ۵۰).

نتایج نشان داد که سطوح sLRP در گروه فعالیت شناختی-حرکتی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. این یافته با مطالعات پیشین همسو است که بیان کرده‌اند ورزش می‌تواند بیان پروتئین‌های LRP و SLIRP را افزایش دهد و عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد (۵۱-۵۳). فعالیت بدنی موجب افزایش تولید پروتئین‌های SLIRP و LRPPRC و بهبود بیوژنز و عملکرد میتوکندری می‌شود که در نهایت سطح sLRP محلول در گردش خون را افزایش می‌دهد (۵۲، ۵۳). sLRP می‌تواند با اتصال به $A\beta$ ، انتقال آن به مغز را کاهش داده و پاکسازی محیطی آن را تسهیل کند (۵۴-۵۶). با این حال، در برخی پژوهش‌ها، فعالیت بدنی تغییر معناداری در سطح sLRP ایجاد نکرده است. این اختلاف ممکن است ناشی از تفاوت در نوع بافت هدف، مدت زمان تمرین یا گونه جانوری باشد. همچنین، مدل‌های خاص آلزایمر ممکن است به صورت ذاتی تنظیم LRP را تحت تأثیر قرار دهند که پاسخ به ورزش را متفاوت می‌کند (۵۷-۵۹).

علاوه بر این، یکی دیگر از نتایج این مطالعه نشان داد وزن بدن در گروه مبتلا به آلزایمر به‌طور معناداری افزایش یافت؛ یافته‌ای که در نگاه اول ممکن است با روند غالب کاهش وزن در بیماران AD ناسازگار به‌نظر برسد. با این حال، شواهد موجود بیانگر آن است که نوسانات وزنی از جمله افزایش وزن در برخی زیرگروه‌های بیماران، پدیده‌ای مشاهده‌شده و مرتبط با عوامل متعددی نظیر کاهش فعالیت بدنی، بی‌تفاوتی، پرخوری ناشی از اختلال در خودنظارتی، و اثرات داروهای روان‌پزشکی است (۶۰، ۶۱). در گروه حاضر نیز احتمالاً کاهش سطح فعالیت بدنی و کاهش مصرف انرژی، همراه با ثبات یا افزایش دریافت غذایی، عامل اصلی افزایش وزن بوده‌اند (۶۱، ۶۲). اگرچه کاهش وزن همچنان به‌عنوان شاخص شایع‌تر در سیر بیماری آلزایمر مطرح است، اما افزایش وزن در برخی بیماران می‌تواند نشان‌دهنده پاسخ متفاوت به شرایط رفتاری، محیطی یا دارویی باشد. از این‌رو، تفسیر نتایج تغییرات وزن در بیماران آلزایمری باید با در نظر گرفتن ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان، شدت بیماری، نوع مداخلات دارویی و سطح فعالیت بدنی انجام شود. یافته‌های حاضر همچنین بر اهمیت مداخلات حرکتی منظم و کنترل‌شده برای پیشگیری از نوسانات ناسالم وزن و کاهش خطرات متابولیک و شناختی در این جمعیت تأکید دارند (۶۲، ۶۳).

یافته‌های مطالعه نشان داد که فعالیت شناختی-حرکتی با فعال‌سازی مسیرهای نوروتروفیک، بهبود عملکرد میتوکندری و افزایش فعالیت LRP1 در کبد و سد خونی-مغزی، می‌تواند پاکسازی محیطی و مرکزی $A\beta$ را افزایش دهد. این نتایج با بخش عمده‌ای از مطالعات پیشین همسو است و تأکید می‌کند که تمرین‌های دارای مؤلفه شناختی اثرات عمیق‌تری بر تعامل مغز-کبد در آلزایمر دارند. با این حال، محدودیت‌هایی از جمله استفاده از مدل حیوانی خاص، محدودیت نوع تمرین و بررسی محدود مسیرهای نوروبیولوژیکی (مانند فسفریلاسیون تاو و نوروزن) وجود دارد. پژوهش‌های آینده باید مدت زمان طولانی‌تر تمرین، تفاوت‌های جنسیتی، آنزیم‌های تجزیه‌کننده $A\beta$ و مدل‌های انسانی یا سلولی را مدنظر قرار دهند. همچنین، بررسی هم‌زمان سایر پروتئین‌های دخیل در پاکسازی $A\beta$ در بافت‌های محیطی می‌تواند بینش دقیق‌تری نسبت به تعامل کبد-مغز در آلزایمر فراهم کند.

علاوه بر این، یکی دیگر از نتایج این مطالعه نشان داد وزن بدن در گروه مبتلا به آلزایمر به‌طور معناداری افزایش یافت؛ یافته‌ای که در نگاه اول ممکن است با روند غالب کاهش وزن در بیماران AD ناسازگار به‌نظر برسد. با این حال، شواهد موجود بیانگر آن است که نوسانات وزنی از جمله افزایش وزن در برخی زیرگروه‌های بیماران، پدیده‌ای مشاهده‌شده و مرتبط با عوامل متعددی نظیر کاهش فعالیت بدنی، بی‌تفاوتی، پرخوری ناشی از اختلال در خودنظارتی، و اثرات داروهای روان‌پزشکی است (۶۰، ۶۱). در گروه حاضر نیز احتمالاً کاهش سطح فعالیت بدنی و کاهش مصرف انرژی، همراه با ثبات یا افزایش دریافت غذایی، عامل اصلی افزایش وزن بوده‌اند (۶۱، ۶۲). اگرچه کاهش وزن همچنان به‌عنوان شاخص شایع‌تر در سیر بیماری آلزایمر مطرح است، اما افزایش وزن در برخی بیماران می‌تواند نشان‌دهنده پاسخ متفاوت به شرایط رفتاری، محیطی یا دارویی باشد. از این‌رو، تفسیر نتایج تغییرات وزن در بیماران آلزایمری باید با در نظر گرفتن ویژگی‌های پایه شرکت‌کنندگان، شدت بیماری، نوع مداخلات دارویی و سطح فعالیت بدنی انجام شود. یافته‌های حاضر همچنین بر اهمیت مداخلات حرکتی منظم و کنترل‌شده برای پیشگیری از نوسانات ناسالم وزن و کاهش خطرات متابولیک و شناختی در این جمعیت تأکید دارند (۶۲، ۶۳).

پیام مقاله

ورزش پیچیده با تحریک سیستم‌های حرکتی و شناختی، به‌طور معنی‌داری سطوح $A\beta$ را در کبد مدل‌های حیوانی آلزایمر کاهش داده است. همچنین سطح سرمی پروتئین پاک‌کننده $A\beta$ ، (sLRP1) را افزایش می‌دهد. این تغییرات از طریق تقویت مسیرهای نوروتروفیک، بهبود عملکرد میتوکندری، و فعال‌سازی گیرنده LRP1 در کبد و سد خونی-مغزی و پاکسازی محیطی (در بدن) و مرکزی (در مغز) $A\beta$ را تسهیل می‌کند. همچنین تمرینات پیچیده با تعدیل تعامل مغز-کبد، پتانسیل درمانی برای کندکردن روند پاتولوژیک آلزایمر دارد.

ملاحظات اخلاقی

تمام پروتکل‌های مربوط به حیوانات مطابق با اصول اخلاقی، با حداقل درد و رنج حیوانات بوده است. این یافته‌ها به‌عنوان نتایج فرعی از طرح پسادکتری آقای وحید طالبی با شماره طرح ۴۰۰۰۱۹۴ و تحت حمایت صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور به دست آمده است.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: (وحید طالبی، محسن سلامت تومتری)

جمع‌آوری داده‌ها: (وحید طالبی، محمد نصری)

تحلیل داده‌ها: (وحید طالبی، محمد نصری)

نوشتن مقاله: (وحید طالبی، محسن سلامت تومتری، محمد نصری)

بازبینی و ویرایش: (وحید طالبی، محمد نصری)

مرور ادبیات: (وحید طالبی، محسن سلامت تومتری)

مدیر پروژه: (وحید طالبی)

تعارض منافع

نویسندگان این مطالعه هیچ گونه تضاد منافی ندارند.

تشکر و قدردانی

از همه کسانی که زمینه انجام این پژوهش را فراهم کردند، سپاسگزاریم.

منابع

- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021;397(10284):1577-90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- Association As. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2016;12(4):459-509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). Frontiers Media SA; 2015. p. 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00009>
- Tiraboschi P, Hansen L, Thal L, Corey-Bloom J. The importance of neuritic plaques and tangles to the development and evolution of AD. Neurology. 2004;62(11):1984-9. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000129697.01779.0A>
- Pomilio C, Gorjod RM, Riudavets M, Vinuesa A, Presa J, Gregosa A, et al. Microglial autophagy is impaired by prolonged exposure to β -amyloid peptides: evidence from experimental models and Alzheimer's disease patients. Geroscience. 2020;42:613-32. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11357-020-00161-9#citeas>
- Turner RS, Stubbs T, Davies DA, Albeni BC. Potential new approaches for diagnosis of Alzheimer's disease and related dementias. Frontiers in neurology. 2020;11:496. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00496>
- de Vries LE, Huitinga I, Kessels HW, Swaab DF, Verhaagen J. The concept of resilience to Alzheimer's Disease: current definitions and cellular and molecular mechanisms. Molecular neurodegeneration. 2024;19(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00719-7>
- Tavares R, Martins S, Almeida-Santos T, Sousa A, Ramalho-Santos J, da Cruz e Silva O. Alzheimer's disease-related amyloid- β 1-42 peptide induces the loss of human sperm function. Cell and Tissue Research. 2017;369:647-51. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2665-1>
- Wang Y-J, Zhou H-D, Zhou X-F. Clearance of amyloid-beta in Alzheimer's disease: progress, problems and perspectives. Drug discovery today. 2006;11(19-20):931-8. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.08.004>

10. Maness LM, Banks WA, Podlisny MB, Selkoe DJ, Kastin AJ. Passage of human amyloid β -protein 1-40 across the murine blood-brain barrier. *Life sciences*. 1994;55(21):1643-50. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(94\)00331-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00331-9)
11. Roberts KF, Elbert DL, Kasten TP, Patterson BW, Sigurdson WC, Connors RE, et al. Amyloid- β efflux from the central nervous system into the plasma. *Annals of neurology*. 2014;76(6):837-44. <https://doi.org/10.1002/ana.24270>
12. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid- β 1-40 peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *The Journal of clinical investigation*. 2000;106(12):1489-99. <https://doi.org/10.1172/JCI10498>
13. Preston S, Steart P, Wilkinson A, Nicoll J, Weller R. Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid β from the human brain. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2003;29(2):106-17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00424.x>
14. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Science translational medicine*. 2012;4(147):147ra111-ra11. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3003748>
15. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *The Lancet Neurology*. 2003;2(8):506-11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442203004873>
16. Pascale CL, Miller MC, Chiu C, Boylan M, Caralopoulos IN, Gonzalez L, et al. Amyloid-beta transporter expression at the blood-CSF barrier is age-dependent. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2011;8:1-11. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-21>
17. Picken MM. The changing concepts of amyloid. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2001;125(1):38-43. <https://doi.org/10.5858/2001-125-0038-TCCOA>
18. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-41. <https://doi.org/10.1038/nature14432>
19. Yang W, Wei Z, Wang T. Unraveling the Role of LRP1 in Alzheimer's Disease: A Focus on A β Clearance and the Liver-Brain Axis. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2025;75(2):43. <https://doi.org/10.1007/s12031-025-02339-2>
20. Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *the Lancet*. 2011;377(9770):1019-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61349-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61349-9)
21. Vidoni ED, Honea RA, Billinger SA, Swerdlow RH, Burns JM. Cardiorespiratory fitness is associated with atrophy in Alzheimer's and aging over 2 years. *Neurobiology of aging*. 2012;33(8):1624-32. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.03.016>
22. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of applied physiology*. 2006;101(4):1237-42. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00500.2006>
23. M Stranahan A, Martin B, Maudsley S. Anti-inflammatory effects of physical activity in relationship to improved cognitive status in humans and mouse models of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*. 2012;9(1):86-92. <https://doi.org/10.2174/156720512799015019>
24. Cechetti F, Worm PV, Elsner VR, Bertoldi K, Sanches E, Ben J, et al. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. *Neurobiology of learning and memory*. 2012;97(1):90-6. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.09.008>
25. Souza MA, Oliveira MS, Furian AF, Rambo LM, Ribeiro LR, Lima FD, et al. Swimming training prevents pentylene-tetrazol-induced inhibition of Na⁺, K⁺-ATPase activity, seizures, and oxidative

- stress. *Epilepsia*. 2009;50(4):811-23. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2008.01908.x>
26. Palasz E, Gasiorowska-Bien A, Drapich P, Niewiadomski W, Niewiadomska G. Steady Moderate Exercise Confers Resilience Against Neurodegeneration and Neuroinflammation in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(3):1146. <https://doi.org/10.3390/ijms26031146>
 27. Mota BC, Pereira L, Souza MA, Silva LFA, Magni DV, Ferreira APO, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain inflammation and protects against toxicity induced by traumatic brain injury: behavioral and neurochemical approach. *Neurotoxicity Research*. 2012;21:175-84. <https://doi.org/10.1007/s12640-011-9257-8>
 28. Rafie F, Khaksari M, Amiresmaili S, Soltani Z, Pourranjbar M, Shirazpour S, et al. Protective effects of early exercise on neuroinflammation, and neurotoxicity associated by traumatic brain injury: a behavioral and neurochemical approach. *International Journal of Neuroscience*. 2024;134(7):700-13. <https://doi.org/10.1080/00207454.2022.2144294>
 29. Talebi M, Ayatollahi SA, As'Habi MA, Kobarfard F, Khoramjouy M, Boroujeni FN, et al. Investigating the neuroprotective effects of *Dracocephalum moldavica* extract and its effect on metabolomic profile of rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2025;11(3). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e42412>
 30. Souza LC, Filho CB, Goes AT, Fabbro LD, de Gomes MG, Savegnago L, et al. Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β -amyloid 1-40 peptide. *Neurotoxicity research*. 2013;24:148-63. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12640-012-9373-0>
 31. Talebi V, Alamdari KA, Patel DI. Simple and complex wheel running effect on depression, memory, neuroinflammation, and neurogenesis in Alzheimer's rat model. *Medicine and science in sports and exercise*. 2024;56(6):1159-67. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003394>
 32. Thomas R, Zimmerman SD, Yuede KM, Cirrito JR, Tai LM, Timson BF, et al. Exercise training results in lower amyloid plaque load and greater cognitive function in an intensity dependent manner in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Brain sciences*. 2020;10(2):88. <https://doi.org/10.3390/brainsci10020088>
 33. Gross S, Danielyan L, Buechler C, Kubitz M, Klein K, Schwab M, et al. Hepatic amyloid Beta-42-metabolizing proteins in liver steatosis and metabolic dysfunction-associated Steatohepatitis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(16):8768. <https://doi.org/10.3390/ijms25168768>
 34. Francis N, Robison LS, Popescu DL, Michaelos M, Hatfield J, Xu F, et al. Voluntary wheel running reduces amyloid- β 42 and rescues behavior in aged Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;73(1):359-74. <https://doi.org/10.3233/JAD-190810>
 35. Zhang X, He Q, Huang T, Zhao N, Liang F, Xu B, et al. Treadmill exercise decreases A β deposition and counteracts cognitive decline in APP/PS1 mice, possibly via hippocampal microglia modifications. *Frontiers in aging neuroscience*. 2019;11:78. <https://doi.org/10.3233/JAD-190810>
 36. He X-f, Liu D-x, Zhang Q, Liang F-y, Dai G-y, Zeng J-s, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:144. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00144>
 37. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi M, Shahed A, et al. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels. *Neurochemical research*. 2018;43(8):1561-74. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2571-2>
 38. Reza G, Davar K. Amyloid-beta clearance in alzheimer's disease: Does exercise play a role. *Ann Alzheimer's and Dementia Care*. 2020:018-20. <https://doi.org/10.17352/aadc.000013>

39. Wang Y, Li Y, Li Y, Li T, Wang Q, Wang Q, et al. A blood-based composite panel that screens Alzheimer's disease. *Biomarker Research*. 2023;11(1):53. <https://doi.org/10.1186/s40364-023-00485-6>
40. McKenzie IA, Ohayon D, Li H, De Faria JP, Emery B, Tohyama K, et al. Motor skill learning requires active central myelination. *science*. 2014;346(6207):318-22. <https://doi.org/10.1126/science.1254960>
41. Amani M, Zolghadrasab M, Salari A-A. NMDA receptor in the hippocampus alters neurobehavioral phenotypes through inflammatory cytokines in rats with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & behavior*. 2019;202:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.01.005>
42. Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari A-A. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & Behavior*. 2020;223:113003. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113003>
43. Alipour HR, Yaghmaei P, Ahmadian S, Ghobeh M, Ebrahim-Habibi A. A study on alpha-terpineol in Alzheimer's disease with the use of rodent in vivo model, restraint stress effect and in vitro Amyloid beta fibrils. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022 May 6;58:e19090. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19090>
44. Späni C, Suter T, Derungs R, Ferretti MT, Welt T, Wirth F, et al. Reduced β -amyloid pathology in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease lacking functional B and T cells. *Acta neuropathologica communications*. 2015;3(1):71. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0251-x>
45. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's disease pathogenesis and prevention: the brain, neural pathology, N-methyl-D-aspartate receptors, tau protein and other risk factors. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(1):1. <https://doi.org/10.9758/cpn.2017.15.1.1>
46. Xu W, Chi L, Row B, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. *Neuroscience*. 2004;126(2):313-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.03.055>
47. Parmar MS, Jaumotte JD, Wyrostek SL, Zigmond MJ, Cavanaugh JE. The role of ERK1, 2, and 5 in dopamine neuron survival during aging. *Neurobiology of aging*. 2014;35(3):669-79. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.09.031>
48. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023;8(1):248. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01484-7>
49. Almonte AG, Sweatt JD. Serine proteases, serine protease inhibitors, and protease-activated receptors: roles in synaptic function and behavior. *Brain research*. 2011;1407:107-22. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.06.042>
50. Yokoyama H, Okazaki K, Imai D, Yamashina Y, Takeda R, Naghavi N, et al. The effect of cognitive-motor dual-task training on cognitive function and plasma amyloid β peptide 42/40 ratio in healthy elderly persons: a randomized controlled trial. *BMC geriatrics*. 2015;15(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12877-015-0058-4>
51. Pham TCP, Raun SH, Havula E, Henriquez-Olguín C, Rubalcava-Gracia D, Frank E, et al. The mitochondrial mRNA-stabilizing protein SLIRP regulates skeletal muscle mitochondrial structure and respiration by exercise-recoverable mechanisms. *Nature Communications*. 2024;15(1):9826. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54183-4>
52. Lagouge M, Mourier A, Lee HJ, Spähr H, Wai T, Kukat C, et al. SLIRP regulates the rate of mitochondrial protein synthesis and protects LRPPRC from degradation. *PLoS genetics*. 2015;11(8):e1005423. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005423>
53. Xing X, Sun Q, Wang R, Wang Y, Wang R. Impacts of glutamate, an exercise-responsive metabolite on insulin signaling. *Life Sciences*. 2024 Mar 15;341:122471. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122471>

54. Ghiso J, Shayo M, Calero M, Ng D, Tomidokoro Y, Gandy S, et al. Systemic catabolism of Alzheimer's A β 40 and A β 42. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(44):45897-908. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407668200>
55. Tamaki C, Ohtsuki S, Iwatsubo T, Hashimoto T, Yamada K, Yabuki C, et al. Major involvement of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in the clearance of plasma free amyloid β -peptide by the liver. *Pharmaceutical research*. 2006;23:1407-16. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-0208-7>
56. Sehgal N, Gupta A, Valli RK, Joshi SD, Mills JT, Hamel E, et al. Withania somnifera reverses Alzheimer's disease pathology by enhancing low-density lipoprotein receptor-related protein in liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(9):3510-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112209109>
57. Qosa H, Kaddoumi A. Effect of mouse strain as a background for Alzheimer's disease models on the clearance of amyloid- β . *Journal of systems and integrative neuroscience*. 2016;2(2):135. <https://doi.org/10.15761/JSIN.1000123>
58. Höfling C, Morawski M, Zeitschel U, Zanier ER, Moschke K, Serdaroglu A, et al. Differential transgene expression patterns in Alzheimer mouse models revealed by novel human amyloid precursor protein-specific antibodies. *Aging Cell*. 2016;15(5):953-63. <https://doi.org/10.1111/acer.12508>
59. Roddick KM, Roberts AD, Schellinck HM, Brown RE. Sex and genotype differences in odor detection in the 3 $\times$ Tg-AD and 5XFAD mouse models of Alzheimer's disease at 6 months of age. *Chemical Senses*. 2016;41(5):433-40. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw018>
60. Gillette-Guyonnet S, Nourhashémi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Riviére D, et al. Weight loss in Alzheimer disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(2):637S-42S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.2.637s>
61. Morrow CB, Leoutsakos J, Yan H, Onyike C, Kamath V. Weight change and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Associations with cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*. 2023;7(1):767-74. <https://doi.org/10.3233/ADR-230034>
62. Lachowska J, Senior K, Smandek J, Mielczarek M, Sroczyńska P, Sroczyński J. The Effect of Physical Activity on Alzheimer's Disease-Systematic Review. *Quality in Sport*. 2025;37:57782-. <https://doi.org/10.12775/QS.2024.37.57782>
63. Pahlavani HA. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1243869. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869>