



Review Article

Exercise and Brain Health in Aging: The Role of the Muscle-Brain Axis in Improving Cognitive Functions

Hajar Allahverdi¹ , Mohammad Faramarzi^{2*}

1. PhD student in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2. Professor in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

Received: 05/01/2025, **Revised:** 23/02/2025, **Accepted:** 02/03/2025

* Corresponding Author: Mohammad Faramarzi, E-mail: m.faramarzi@spr.ui.ac.ir

How to Cite: Allahverdi, H; Faramarzi, M. (2024). Physical Exercise and Brain Health in Aging: The Role of the Muscle-Brain Axis in Improving Cognitive Functions. *Sport Physiology*, 16(63): 67-94. (In Persian).

Extended Abstract

Background and Purpose

Aging is accompanied by a range of physiological and structural changes within the brain that contribute to a progressive decline in cognitive functions, including memory impairment, deficits in attention, and more severe conditions such as dementia and Alzheimer's disease. Exercise therapy has been demonstrated to exert beneficial effects on cognitive functions; however, the impact of different types and intensities of physical exercise may vary considerably. Moreover, the extent to which aging muscle can effectively stimulate physiological responses capable of eliciting adequate neuroprotective effects remains unclear. Empirical studies have shown that various forms of physical exercise—including aerobic, resistance, and mind-body modalities—positively influence brain health through multiple mechanisms. These mechanisms encompass the upregulation of neurotrophic factors, enhancement of cerebral blood flow, and attenuation of neuroinflammation. Additionally, evidence supports the notion that engaging in both physical and cognitive training synergistically mitigates age-related declines in physical and mental function, thereby underscoring the efficacy of dual-task training in addressing the functional deterioration associated with aging.

One of the principal pathways by which physical exercise exerts its effects on the brain is through activation of the muscle-brain axis, which involves the secretion of myokines such as irisin and cathepsin-B. These myokines traverse the blood-brain barrier, promoting neurogenesis and reducing neuroinflammation. Furthermore, physical exercise plays a critical role in preserving brain health by enhancing mitochondrial quality. Exercise-induced elevations in neurotrophic factors—including brain-derived neurotrophic factor (BDNF), irisin, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF)—facilitate synaptic plasticity and mitigate neuroinflammation via diverse signaling pathways, thereby improving cognitive performance. For example, increased hippocampal BDNF levels, which rise in response to physical exercise, are associated with enhanced memory function and a reduced risk of Alzheimer's disease.



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/>).

Given that cognitive decline represents one of the most pressing health challenges confronting the aging population, the identification and development of effective preventive strategies and interventions assume considerable social importance.

Nonetheless, there remains a lack of clear public health guidelines for prescribing physical exercise optimized to maximize its cognitive-enhancing potential in adults. Consequently, further research is imperative to refine exercise recommendations and address existing methodological limitations and physiological considerations.

The objective of this study was to conduct a narrative review assessing the impact of various types of physical exercise on cognitive functions in older adults, with a particular emphasis on the underlying molecular and cellular mechanisms, especially those mediated by the muscle-brain axis. The review first introduces diverse exercise modalities and their effects on cognitive health, followed by a discussion of key physiological mechanisms such as neurotrophic factor modulation, improved cerebral perfusion, inflammation reduction, and mitochondrial quality control. Additionally, the review explores the role of specific myokines secreted by skeletal muscle in regulating brain function and cognitive health through multiple pathways. It is anticipated that the insights provided by this review will contribute to the development of optimized exercise programs aimed at enhancing cognitive performance in older adults and will serve as a foundation for future research endeavors in this domain.

Materials and Methods

This narrative review involved a comprehensive literature search conducted across multiple databases, including ScienceDirect, Web of Science, Google Scholar, and PubMed, covering publications up to November 2024. The search strategy employed a combination of keywords encompassing terms related to exercise and physical activity (e.g., "exercise," "physical exercise," "exercise training," "aerobic exercise," "resistance training," "strength training," "body-mind exercises"), aging (e.g., "aging," "aged," "elderly," "senescent"), brain health and cognitive function (e.g., "brain," "brain health," "hippocampus," "central nervous system," "neurodegenerative diseases," "cognitive decline," "memory," "learning"), and molecular mechanisms (e.g., "muscle-brain axis," "myokines," "neurotrophic factors," "cerebral blood flow," "neuroinflammation," "mitochondrial quality control"). The search process was designed to capture a broad spectrum of relevant studies addressing the intersection of physical exercise, aging, and cognitive health.

Conclusion

In summary, this review provides novel insights into the effects of physical exercise on cognitive functions during aging, with a particular focus on the role of muscle-secreted myokines. While the evidence underscores the beneficial impact of physical exercise—especially combined exercise modalities—research in this field continues to face limitations. Therefore, additional studies are warranted to determine the most effective types, intensities, and optimal dosages of physical exercise necessary to achieve maximal cognitive benefits in older adults. Future research should also prioritize the investigation of long-term effects associated with various exercise modalities, the identification of optimal intensity and duration parameters, and the exploration of moderating factors such as gender, baseline physical and mental health status, and the presence of chronic diseases in modulating the response to physical exercise. These endeavors will be instrumental in developing personalized exercise regimens tailored to the unique needs of the elderly population.

Keywords: Exercise, Aging, Muscle-Brain Axis, Cognitive Functions

Article Message

Physical exercise constitutes a preventive and efficacious approach to mitigating cognitive decline and age-related neurodegenerative diseases. A synthesis of extant literature suggests that adopting a combined exercise strategy, incorporating diverse physical exercise types—particularly dual-task training—can elicit synergistic improvements in both physical and cognitive performance among older adults. Nevertheless, the optimal intensity and volume of physical exercise required to maximize cognitive benefits remain to be conclusively established, thereby emphasizing the need for further research to formulate evidence-based exercise guidelines in this domain.

Funding

This study received no external funding.

Authors' Contributions

All authors contributed equally to the design, execution, and manuscript preparation of the present review.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgement

The authors express their gratitude to the Sports Sciences Research Institute of Iran and the Journal of Sport Physiology for facilitating the publication of this review article.



فیزیولوژی ورزشی

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



نوع مقاله: مروری

فعالیت ورزشی و سلامت مغز در سالمندی: نقش محور عضله-مغز در بهبود عملکردهای شناختی

هاجر اله وردی^۱، محمد فرامرز^{۲*}

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۶، تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۲/۰۵، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۱۲

*نویسنده مسئول: محمد فرامرز، ایمیل: m.faramarzi@spr.ui.ac.ir

نحوه ارجاع دهی: اله وردی، هاجر و فرامرز، محمد. (۱۴۰۳). فعالیت ورزشی و سلامت مغز در سالمندی: نقش محور عضله-مغز در بهبود عملکردهای شناختی. فیزیولوژی ورزشی، ۱۶(۶۳): ۶۷-۹۴.

چکیده

سالمندی با افزایش خطر زوال شناختی همراه است. فعالیتهای ورزشی نقش مهمی در حفظ و بهبود سلامت شناختی سالمندان دارند. شواهد موجود نشان می‌دهند که فعالیتهای ورزشی مختلف از جمله فعالیت‌های مقاومتی، هوازی و تمرینات ذهن-بدن می‌توانند موجب بهبودی در خور توجهی در حافظه، یادگیری و سایر توانایی‌های شناختی در سالمندان شوند. فعالیتهای ورزشی با افزایش سطوح عوامل رشد عصبی مرتبط هستند که این عوامل در شکل‌پذیری سیناپس‌ها و بقای نورون‌ها نقش کلیدی ایفا می‌کنند. علاوه بر این، محور عضله-مغز به عنوان یک مسیر حیاتی در ارتباط بین فعالیتهای ورزشی و عملکرد شناختی مطرح است. میوکاین‌های ترشحی از عضلات به مغز می‌توانند از طریق بهبود جریان خون مغزی، کاهش التهاب عصبی، افزایش سلامت میتوکندری و تقویت انعطاف‌پذیری عصبی به حفظ و ارتقای عملکردهای شناختی در سنین بالا کمک کنند. این مقاله مروری، تأثیر انواع فعالیتهای ورزشی بر عملکردهای شناختی و برخی سازوکارهای سلولی و مولکولی مربوط را در سالمندان بررسی کرد. در مجموع به نظر می‌رسد که فعالیتهای ورزشی ترکیبی می‌تواند به عنوان رویکردی پیشگیرانه و مؤثر در برابر زوال شناختی و بیماری‌های تخریبی عصب ناشی از سالمندی مؤثر باشد؛ با این حال، هنوز نوع، شدت و حجم بهینه فعالیتهای ورزشی برای دستیابی به حداکثر آثار شناختی مشخص نیست و به انجام تحقیقات بیشتری برای تعیین دستورالعمل‌های ورزشی بهینه نیاز است. علاوه بر این، بررسی عمیق‌تر سازوکارهای سلولی، مولکولی و عصبی مرتبط با اثرات فعالیت ورزشی بر عملکردهای شناختی در سالمندان نیازمند پژوهش‌های بیشتری است تا برنامه‌های ورزشی بهینه به منظور بهبود کیفیت زندگی سالمندان توسعه یابد.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی، عملکرد شناختی، محور عضله-مغز، سالمندی



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

ما در یک جهان رو به سالمندی زندگی می‌کنیم (۱). پیشرفت‌های پزشکی و بهبود شرایط اجتماعی باعث افزایش میانگین امید به زندگی و در نتیجه، افزایش جمعیت سالمندان شده است (۲). طبق چشم‌اندازهای جمعیت جهانی سازمان ملل متحد، درصد افرادی که سن ۶۰ سال یا بیشتر دارند، در سال ۲۰۱۵، ۱۲.۳ درصد گزارش شده است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به ۲۱.۵ درصد جمعیت جهان افزایش یابد (۳). با توجه به تغییر در بافت جمعیتی، آمارها نشان می‌دهند که تعداد افراد سالمند بیشتر از ۶۰ سال در ایران نیز افزایش یافته و ساختار هرم سنی در حال معکوس شدن است (۴). سالمندی فرایند اجتناب‌ناپذیر کاهش تدریجی عملکرد جسمانی و کارکردی از جمله زوال پیوسته عملکردهای شناختی مانند کاهش حافظه و توانایی فضایی است (۵). این کاهش بیشتر به دلیل اختلال در عملکرد قشر پیش فرونتال (پیش پیشانی) است که به‌طور خاصی آسیب‌پذیر است و در سالمندی طبیعی دچار آتروفی زودرس می‌شود (۶). پژوهشگران دریافته‌اند که هیپوکمپ نقش مهمی در کنترل فرایند سالمندی ایفا می‌کند (۷). تغییرات مرتبط با سن در مغز، آسیب‌پذیری در برابر بیماری‌های مختلف را افزایش می‌دهد و به کاهش کیفیت زندگی منجر می‌شوند (۵).

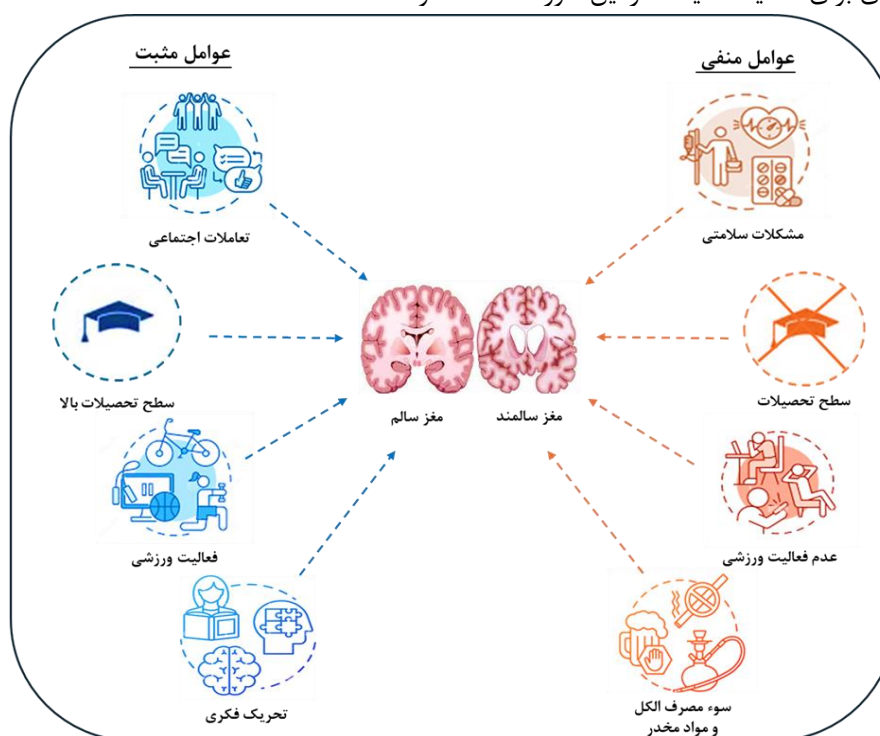
با افزایش طول عمر، چالش پیشگیری و مدیریت اختلال عملکرد شناختی مرتبط با سن افزایش می‌یابد که می‌تواند به بیماری‌های مزمن مانند زوال عقل منجر شود. زوال عقل اصطلاحی است که مرحله پایانی طیف وسیعی از بیماری‌های مغزی را در بر می‌گیرد و باعث اختلال حافظه و کاهش سایر عملکردهای شناختی می‌شود (۸). اختلال شناختی برگشت‌ناپذیر است و مداخلات مؤثر در مرحله زوال عقل محدود هستند (۹). عوامل بسیاری می‌توانند در طول زندگی هم به روش‌های مثبت (سطح بالای تحصیلات، تعامل اجتماعی، تحریک فکری، فعالیت ورزشی) و هم منفی (سطح پایین تحصیلات، عدم فعالیت ورزشی، مشکلات سلامتی، سوءمصرف الکل یا مواد مخدر) بر عملکرد شناختی تأثیر بگذارند (۶) (شکل ۱).

شواهد زیادی نشان داده‌اند، فعالیت ورزشی علاوه بر بهبود سلامت عمومی تأثیر مثبت ویژه‌ای بر سلامت مغز دارد و می‌تواند راه‌کار مؤثری برای پیشگیری و مقابله با بیماری‌های تخریب عصب باشد (۱۱، ۱۰). مطالعات مدل‌های حیوانی به‌طور عمده اطلاعاتی درباره تغییرات سلولی و مولکولی ناشی از فعالیت ورزشی ارائه می‌دهند که با عملکردهای شناختی مرتبط است. این تغییرات شامل سیناپتوژنز^۱، آنژیوژنز^۲، نوروژنز^۳ بزرگسالان و پاسخ التهابی است که با عملکرد شناختی، همان‌طور که توسط وظایف رفتاری متعدد ارزیابی می‌شود، مرتبط است. در مطالعات انسانی، اثرات فعالیت ورزشی بر سیستم عصبی مرکزی^۴ (CNS) و شناخت بیشتر با تغییرات ساختاری مغز و تعدیل در عوامل رشد سرم مرتبط است (۱۲). علاوه بر این، فعالیت ورزشی چندین سازوکار فیزیولوژیک اساسی مانند خواب، اشتها و خلق‌وخو را بهبود می‌بخشد. بررسی ادبیات نشان می‌دهد، شبکه بزرگی از نواحی مغزی، معادل ۸۲ درصد از کل حجم ماده خاکستری با فعالیت ورزشی تغییر یافته است (۱۳). به‌خوبی نشان داده شده است که فعالیت ورزشی باعث بهبود عملکردهای شناختی و همچنین توجه، حافظه، زمان واکنش، زبان، عملکردهای بصری-فضایی و اجرایی می‌شود (۱۴، ۱۵).

در مجموع، فعالیت ورزشی با کاهش خطر ابتلا به اختلال شناختی و به‌طور کلی با بهبودی‌های مرتبط با رفتار در بیماران مبتلا به بیماری‌های تخریب عصب همراه است (۱۱). ترویج موفقیت‌آمیز افزایش فعالیت ورزشی، مانند انجام فعالیت ورزشی هوازی منظم، می‌تواند تعداد افرادی را که به انواع بیماری‌های مرتبط با سن مبتلا می‌شوند، کاهش دهد (۱)؛

1. Synaptogenesis
2. Angiogenesis
3. Neurogenesis
4. Central Nervous System

با این حال، در نظر داشتن این موضوع که برخی جزئیات برنامه‌های ورزشی مانند مدت زمان و شدت فعالیت اثرات متناقضی بر CNS دارند، دارای اهمیت است (۱۲). از طرفی، این موضوع نیز نامشخص است که عضله سالمند تا چه حد می‌تواند محرک‌های فیزیولوژیک را تحریک کند که قادر به القای پاسخ‌های کافی در مغز هستند (۱۳). با توجه به اینکه زوال شناختی به عنوان یکی از دشوارترین مشکلات سلامتی در جمعیت سالمند در حال ظهور است (۱۶)، ارزش اجتماعی شناسایی و توسعه راهبردهای پیشگیرانه و مداخله‌ای مؤثر از اهمیت بسیاری برخوردار است (۱۷). در این مقاله با مرور مطالعات، تأثیر انواع فعالیت‌های ورزشی بر عملکردهای شناختی سالمندان و سازوکارهای مولکولی و سلولی دخیل در این فرایند، به‌ویژه از طریق تقویت محور عضله-مغز که نقش ویژه‌ای در مطالعات اخیر برای آن در نظر گرفته شده، بررسی شده است. ابتدا انواع تمرینات ورزشی و اثرات آن بر سلامت شناختی معرفی می‌شود و سپس به برخی سازوکارهای فیزیولوژیک مؤثر شامل عوامل رشد عصبی، بهبود جریان خون، کاهش التهاب و کیفیت میتوکندری پرداخته خواهد شد. علاوه بر این، درباره تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر برخی میوکاین‌های مترشح از عضله بحث می‌شود که ممکن است در تنظیم عملکرد مغز و سلامت شناختی از طریق فعال‌سازی مسیرهای مختلف نقش داشته باشند. امید است، این مرور بتواند به طراحی برنامه‌های ورزشی بهینه و مؤثرتر برای بهبود عملکرد شناختی سالمندان کمک کند و به عنوان زمینه‌ای برای تحقیقات آینده در این حوزه استفاده شود.



شکل ۱- عوامل اثرگذار سبک زندگی بر عملکرد شناختی

Figure 1- Lifestyle factors and cognitive function

تغییرات ساختاری مرتبط با عملکرد شناختی در سالمندی

زوال شناختی در طول روند سالمندی رخ می‌دهد. این زوال اغلب در دو گروه از افراد مشاهده می‌شود: افراد سالمند مبتلا به اختلال شناختی خفیف^۱ (MIC) و بدعملکردی شناختی و بیماران مبتلا به بیماری‌های تخریب عصب (۱۸). برآورد

1. Mild Cognitive Impairment (MCI)

شده است که شیوع MIC ۲۱.۵-۷۱.۳ در هر ۱۰۰۰ نفر در سال است (۱۹). MIC به عنوان مرحله میانی بین عملکرد شناختی طبیعی و زوال عقل در افراد سالمند شایع است و با افزایش سن فراوانی آن افزایش می یابد (۲۰). تغییرات فیزیولوژیک در مغز سالمند (یعنی سالمندی شناختی) پیچیده و بسیار متغیر است که پیش بینی مسیر زوال شناختی و شناسایی انتقال به حالت های پاتولوژی مانند MIC و زوال عقل را مشکل می کند (۲۱). سالمندی مغز نقش مهمی در اختلال شناختی ایفا می کند و ارتباطی نزدیک با اختلالات تخریب عصب دارد (۵). عملکرد شناختی سیستم پیچیده ای است که شامل فرایندهایی مانند حافظه اپیزودیک، حافظه کاری، عملکرد اجرایی / بازداری، یادگیری فضایی، درک زبان / واژگان، سرعت پردازش و رمزگشایی زبان / خواندن می شود. تصور بر این است که این سیستم توسط اتصالات ارتباطاتی بین مناطق مختلف قشر مغز ایجاد می شود (۱۹). به خوبی نشان داده شده است که سالمندی طبیعی باعث تغییرات آناتومیک و فیزیولوژیک در مغز می شود که بر برخی جنبه های شناخت به ویژه سرعت پردازش، حافظه کاری و عملکردهای اجرایی تأثیر می گذارد (۶). شواهد نشان می دهند، هیپوکمپ و ماده خاکستری در لوب پیشانی تحت تأثیر کوچک شدن (آتروفی) مرتبط با سن قرار می گیرند (۲۲). مشخص شده است، ضخامت قشر مغز و حجم زیرقشری سالانه ۰.۵-۱ درصد کاهش می یابند که نشانه ریخت شناسی کاهش شناخت با تشکیل پلاک ها و تخریب آکسون است (۱۹). علاوه بر این، شواهد روشنی برای آتروفی مغز مرتبط با افزایش سن، ازدست دادن ریزساختار ماده سفید و الگوهای ناکارآمد فعالیت عصبی وجود دارد که احتمالاً همگی به زوال شناختی کمک می کنند (۲۳). کاهش ساختار و عملکرد مغز در سالمندان علت اصلی کاهش عملکرد شناختی آن ها است (۱۸).

نقش فعالیت های ورزشی در عملکرد شناختی در سالمندی

ورزش درمانی اثرات مثبتی بر عملکرد شناختی دارد؛ با این حال، دوز (مقدار) و انواع مختلف فعالیت های ورزشی ممکن است اثرات متفاوتی داشته باشند (۱۸). فعالیت ورزشی به عنوان فعالیت بدنی برنامه ریزی شده، ساختارمند و تکراری تعریف می شود که با هدف بهبود یا حفظ آمادگی جسمانی صورت می گیرد (۲۴). تا به امروز، مطالعات تلاش کرده اند، مؤثرترین نوع فعالیت ورزشی را برای حفظ عملکردهای شناختی شناسایی کرده و شدت، مدت و تکرار بهینه آن را برای ارتقای عملکرد شناختی تعیین کنند. همچنین تلاش شده است، مشخص شود کدام حوزه های شناختی ممکن است بیشترین بهره را از مداخلات ورزشی می برند (۲۵).

انواع فعالیت های ورزشی را می توان به طور کلی به سه دسته تقسیم کرد: ۱) فعالیت های ورزشی هوازی^۱ (مانند پیاده روی، دویدن، حرکات موزون، شنا یا دوچرخه سواری)؛ ۲) فعالیت های ورزشی مقاومتی^۲ (مانند وزنه برداری، تمرین با استفاده از وزن بدن یا کش های الاستیک)؛ ۳) فعالیت های ورزشی ذهن-بدن^۳ (مانند یوگا، تای چی یا چی گونگ). علاوه بر این، رابطه بین فعالیت ورزشی و شناخت هم به عنوان مداخله حاد که شامل یک جلسه فعالیت ورزشی است و هم به عنوان مداخله مزمن که شامل چندین جلسه فعالیت ورزشی در طول هفته ها یا ماه ها است، مطالعه شده است (۲۵)؛ با این حال، به نظر نمی رسد فعالیت ورزشی همه فرایندهای شناختی را به طور یکسان تحت تأثیر قرار دهد و بعید است که عملکرد را در همه آزمون های شناختی تغییر دهد (۲۰).

فعالیت ورزشی هوازی و عملکرد شناختی: فعالیت ورزشی منظم نقش اساسی در حفظ سبک زندگی سالم دارد. گزارش شده است که هم فعالیت حاد، با شدت بالا و هم فعالیت ورزشی هوازی منظم، با شدت متوسط باعث افزایش

-
1. Aerobic Exercise
 2. Resistance Exercise
 3. Mind-Body Exercise

سطوح عوامل رشد عصبی در گردش و تقویت انتقال عصبی می‌شود و اثرات مفیدی بر خلق‌وخو و عملکردهای شناختی در افراد در تمام سنین دارد (۲۶). فعالیت‌های ورزشی هوازی گسترده‌ترین گزینه استفاده‌شده برای مطالعه تأثیر فعالیت بدنی بر کاهش اثرات منفی سالمندی در عملکرد شناختی هستند (۲۷). بیشتر مطالعات بررسی‌شده شدت مداخله تمرین هوازی را با ۶۰-۸۰ درصد حداکثر ضربان قلب، ۴۰-۶۰ درصد ضربان قلب ذخیره یا معادل‌های متابولیکی آن‌ها (بیش از سه مت) کنترل کرده‌اند (۲۸).

فعالیت‌های ورزشی هوازی در افزایش توانمندی‌های شناختی جمعیت سالمند، به‌ویژه در نواحی هدایت‌کننده حافظه، مهار اطلاعات زائد و جابه‌جایی بین وظایف مفید هستند. این توانمندی‌ها بیشتر توسط لوب‌های پیشانی مغز به دست می‌آیند. توسعه مویرگی در مغز و افزایش طول و تعداد سیناپس‌های دندریتی بین نوروها از جمله فرایندهای درگیر هستند (۲۹). تأثیر مثبت فعالیت ورزشی طولانی‌مدت با به تأخیر انداختن شروع از دست‌دادن حافظه، نشان‌دهنده اثربخشی فعالیت ورزشی به‌عنوان یک راهبرد پیشگیرانه در برابر کاهش حافظه ناشی از افزایش سن و تخریب عصب است؛ باین‌حال، نشان داده شده است، مداخلات ورزشی که دیر شروع می‌شوند نیز نتایج مثبتی در به تأخیر انداختن سالمندی مغز دارند (۲۷). همچنین فعالیت ورزشی هوازی منظم عملکرد قلب و عروق را بهبود می‌بخشد که به نوبه خود ممکن است به تنظیم بهتر جریان خون مغزی^۱ (CBF) منجر شود و خطر زوال عقل را کاهش دهد (۳۰). یافته‌های مطالعه دی‌سوزا و همکاران^۲ روی عملکردهای شناختی و حافظه موش‌های جوان و سالمند نشان می‌دهد که انجام چهار هفته تمرینات هوازی شنا می‌تواند به جلوگیری از اختلالات شناختی، از دست دادن حافظه و پراکسیداسیون لیپید در موش‌های سالمند کمک کند و همچنین موجب افزایش پروتئین‌های سیناپسی در هیپوکمپ موش‌های جوان و سالمند شود (۳۱).

علاوه بر این، فعالیت ورزشی هوازی با افزایش حجم هیپوکمپ و افزایش بیان پروتئین‌های شکل‌پذیری سیناپسی همراه است؛ عواملی که هر دو به تقویت طولانی‌مدت^۳ (LTP) کمک می‌کنند (۲۰). گزارش شده است، فعالیت ورزشی هوازی تناوبی با شدت متوسط موجب شکل‌پذیری عروقی در هیپوکمپ می‌شود و با تغییرات در جریان خون و حجم هیپوکمپ ارتباط دارد (۳۲). شواهد حاصل از مطالعات پایه و مبتنی بر جمعیت نشان می‌دهند، فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند عامل محافظتی مهم سلامت شناختی با تغییر عوامل شیمیایی مانند انتقال‌دهنده‌های عصبی و عوامل رشد عصبی مشتق از مغز در مغز، افزایش جریان خون در مغز، حجم منطقه‌ای مغز، الگوهای فعال‌سازی مغز و همچنین جلوگیری از بیماری‌ها یا عوامل خطر مرتبط با اختلال شناختی، مانند دیابت، فشارخون بالا و التهاب باشد (۲۸). فراتحلیل‌های کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی^۴ (RCT) در افراد سالمند نشان می‌دهند، شرکت در برنامه‌های تمرینات هوازی هدفمند عملکرد شناختی را تقویت می‌کنند؛ اگرچه برخی دیگر اثرات متوسط تا ناچیز یا بدون اثر را مشاهده کرده‌اند (۳۳-۳۶). این نتایج متناقض ممکن است با مدت‌زمان فعالیت ورزشی، فراوانی یا شدت مداخلات ورزشی مختلف توجیه شود (۲۷).

فعالیت ورزشی مقاومتی و عملکرد شناختی: تمرینات مقاومتی برای سالمندان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است و ممکن است به بهبود اختلالات مرتبط با سن کمک کند. با وجود ایمنی و اثربخشی تمرینات مقاومتی، اوقات فراغت و امکانات موجود برای سالمندان، میزان پرداختن به این نوع فعالیت ورزشی در میان سالمندان همچنان کم است (۳۷). مطالعات اخیر نشان داده‌اند، فعالیت ورزشی مقاومتی نیز می‌تواند به‌طور درخور توجهی به پیشگیری از بیماری‌های عصبی

1. Cerebral Blood Flow (CBF)

2. De Sousa

3. Long-Term Potentiation (LTP)

4. Randomized Controlled Trials (RCT)

تخریب‌کننده و همچنین به حفظ، توسعه و بهبود فعالیت‌های مغز از طریق سازگاری‌های خاص عصبی-شیمیایی ناشی از تمرین کمک کند (۳۸).

سالمندی سرعت پردازش، حافظه کاری، عملکرد مهاری، حافظه بلندمدت، اندازه ساختار مغز و یکپارچگی ماده سفید را کاهش می‌دهد (۳۸). گزارش شده است، گنجاندن فعالیت ورزشی مقاومتی دو بار در هفته علاوه بر تمرینات هوازی و تعادلی به مدت ۵۲ هفته، موجب بهبودی‌هایی در حافظه، عملکرد اجرایی و کاهش اندازه ماده سفید قشر مغز در زنان سالمند می‌شود؛ باین‌حال، تأثیری بر اصلاح آتروفی هیپوکمپ مشاهده نشده است (۳۹). چنگ و همکاران^۱ در مطالعه‌ای تأثیر یک جلسه تمرینات مقاومتی حاد ($10\text{-RM} \times 7\%$) بر عملکرد شناختی افراد میانسال را بررسی کردند. آن‌ها نشان دادند، تمرینات مقاومتی حتی در یک جلسه کوتاه تأثیر درخورتوجهی بر عملکردهای شناختی به‌ویژه در بهبود کنترل اجرایی دارد (۴۰). در مطالعه‌ای که پس از یک مداخله شش‌ماهه اثربخشی تمرینات مقاومتی با شدت‌های متوسط و بالا بر عملکردهای شناختی روی مردان سالمند بررسی شد، نتایج بهبودی‌های درخورتوجهی را در حافظه‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت، عملکرد اجرایی و توجه نشان داد. علاوه بر این، افزایش چشمگیری در غلظت‌های سرمی عامل رشد شبه‌انسولین-۱^۳ (IGF-1) در هر دو گروه مشاهده شد که با بهبود فرایندهای شناختی مرتبط بود (۴۱). در مطالعه جدیدی، مندلسکی و همکاران^۴ گزارش دادند، انجام دوازده هفته تمرینات مقاومتی اثرات مثبتی بر حافظه و کاهش اضطراب در موش‌های میانسال و بزرگسال دارد. همچنین بین افزایش قدرت بدنی و بهبود عملکرد حافظه ارتباط مستقیمی مشاهده کردند (۴۲). ویله‌لا و همکاران^۵ تأثیر اجرای هشت هفته تمرینات مقاومتی و هوازی را روی حافظه فضایی و عوامل انعطاف‌پذیری سیناپسی بررسی کردند. نتایج نشان داد، هر دو نوع تمرین حافظه فضایی را در رت‌های سالمند نر بهبود بخشید و پیام‌رسانی عوامل رشد عصبی را در هیپوکمپ تقویت کرد (۴۳). چنگ و همکاران نیز در مقاله‌ای مروری تمرینات مقاومتی حاد و مزمن، با شدت‌های متوسط تا بالا را بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها حاکی از آن است که تمرینات مقاومتی با بهبود جریان خون و تحریک عصبی، عملکرد مغزی و شناختی سالمندان را بهبود می‌بخشد. تمرینات حاد اثرات کوتاه‌مدت دارد؛ درحالی‌که برای بهبود عملکردهای شناختی، تمرینات مزمن با شدت متوسط تا بالا ($10\text{-RM} \times 8\text{--}50\%$) به حداقل شش ماه نیاز است (۴۴). درمقابل، برخی مطالعات نتوانستند نتایج مثبت تمرینات مقاومتی را تکرار کنند (۴۵). درواقع، روابط دوز-پاسخ تمرینات مقاومتی با توجه به متغیرهایی همچون مدت، تعداد تکرارها، شدت و حجم تمرین در بزرگسالان سالمند به‌طور دقیق مشخص نشده است (۴۶)؛ با وجود این، پایدارترین یافته به‌دست‌آمده از تمرینات مقاومتی، بهبود عملکرد اجرایی در سالمندان بدون تفاوت بین دو جنس بوده است. مطالعات انسانی و حیوانی با طراحی خوب، مزایای تمرینات مقاومتی بر عملکردهای شناختی در سالمندان را نشان داده است (۳۸).

فعالیت ورزشی ذهن-بدن و عملکرد شناختی: مشابه سایر انواع فعالیت‌های ورزشی، تمرینات ذهن-بدن (به عنوان مثال، تای‌چی^۶، یوگا^۷ و پیلاتس^۸) شامل اعمال متنوعی مانند کشش و شل‌کردن عضلات اسکلتی، هماهنگی بدن و حرکات تنفسی منظم است. علاوه بر این، حالت‌های مراقبه^۹ در فعالیت‌های ورزشی ذهن-بدن برای تنظیم توجه و

1. Chang

2. 10-Repetition Maximum(10-RM)

3. Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1)

4. Mendelski

5. Vilela

1. Tai Chi

2. Yoga

3. Pilates

9. Meditation

هوشیاری نقش دارند. به تازگی، فعالیت‌های ورزشی ذهن-بدن به دلیل اثربخشی آن‌ها بر درمان بیماری‌ها و شرایط ثانویه مانند بیماری‌های روانی، اختلالات خلقی، مشکلات تعادل و ناخوشی، مدنظر محققان قرار گرفته‌اند (۴۷). تمرینات هوازی یا مقاومتی سنتی ممکن است جفت‌شدن شناختی-حرکتی را هدف قرار ندهند، اما به بهبودهایی منجر می‌شوند که به موقعیت‌های دنیای واقعی مانند انجام فعالیت‌های بدنی روزانه در اختلالات تحلیل عصب منتقل می‌شوند (۴۸). در مقابل، تمرینات ذهن-بدن می‌تواند به‌طور مستقیم عملکرد اجرایی را از طریق تحریک شناختی ذاتی در وظایف حرکتی چندگانه که با سازگاری‌های حرکتی-ادراکی و هماهنگی عصبی-عضلانی متغیر مشخص می‌شود، بهبود بخشد (۴۹). علاوه بر این، این نوع تمرینات احتمالاً با ایجاد تغییرات بیوشیمیایی مطلوب از طریق چندین سازوکار نوروبیولوژیک باعث تقویت مزایای شناختی می‌شود (۴۹). تمرینات ذهن-بدن، به‌عنوان درمانی که ترکیبی از تمرکز ذهنی، کنترل تنفس و حرکت بدن است، برای بهبود انعطاف‌پذیری و سلامت روان مفید است. فراتحلیل‌های قبلی نشان داده‌اند، تمرینات ذهن-بدن مانند تای‌چی، یوگا، حرکات موزون و پيلاتس می‌توانند عملکرد شناختی بزرگسالان سالمند، چه با اختلال شناختی و چه بدون آن را بهبود بخشند (۹).

تولاهوناس و همکاران^۱ در مطالعه‌ای با هدف بررسی تأثیر دوازده‌هفته‌ای تمرینات یوگا و مراقبه بر سالمندی سلولی در افراد به‌ظاهر سالم نشان دادند که این نوع مداخلات می‌توانند به‌طور معناداری میزان سالمندی سلولی را در افراد سالم کاهش دهند و موجب بهبود در نشانگرهای مرتبط با سالمندی شوند (۵۰). وو و همکاران^۲ در فراتحلیلی شامل ۳۲ مطالعه RCT دریافتند، تمرینات ذهن-بدن به‌ویژه تای‌چی و حرکات موزون برای بهبود عملکردهای شناختی مختلف در سالمندان مفید هستند و شدت تمرینات در حد متوسط (۶۰-۱۲۰ دقیقه در هفته) دوز بهینه تمرین ذهن-بدن برای بهبود عملکردهای شناختی است (۹).

به‌طور خلاصه و براساس یافته‌های مرور بلومسترند و همکاران^۳، فعالیت‌های ورزشی هوازی و مقاومتی تأثیر به نسبت کوچکی بر عملکردهای شناختی در بزرگسالان ۵۵ سال و بیشتر دارند و احتمال اثرگذاری آن‌ها کم است؛ درحالی‌که فعالیت‌های ورزشی ذهن-بدن تأثیر متوسطی بر عملکرد شناختی نشان داده‌اند. محققان پیشنهاد می‌کنند، یک برنامه فعالیت ورزشی منظم شامل هر سه نوع فعالیت (هوازی، مقاومتی و ذهن-بدن) می‌تواند مؤثرترین رویکرد برای ارتقای سلامت شناختی باشد (۲۶).

تمرینات ورزشی دوگانه^۴ (تمرینات جسمانی-شناختی): در سال‌های اخیر، توجه چشمگیری به نقش تمرینات وظیفه دوگانه (DTT) در سالمندان معطوف شده است (۵۱). وظیفه دوگانه (DT) به مهارت انجام هم‌زمان دو یا چند وظیفه شناختی و جسمانی اشاره دارد. بسیاری از فعالیت‌های روزانه مانند حمل اشیاء هنگام پیاده‌روی، نیازمند اجرای DT هستند. در شرایط DT، افراد سالمند نسبت به افراد جوان‌تر، مهارت‌های حرکتی کمتری مانند تعادل و راه رفتن دارند که با کاهش عملکرد شناختی با افزایش سن مرتبط است (۵۲). اعتقاد بر این است که سرعت گام برداشتن آهسته، اولین علامت زوال شناختی و نشانگر طول عمر کوتاه‌تر است. نوسانات بیشتر گام برداشتن به‌شدت با درجه بیشتری از اختلال شناختی و افزایش خطر سقوط در افراد سالمند مرتبط است (۵۳).

DTT نوعی تمرین است که در آن محرک‌های شناختی و حرکتی هم‌زمان اعمال می‌شوند (۵۲). این نوع تمرینات در بهبود تعادل و سایر ویژگی‌های جسمانی مانند کاهش خطر سقوط و سرعت راه رفتن در سالمندان مؤثر هستند (۵۱).

-
1. Tolahunase
 2. Wu
 3. Blomstrand
 4. Dual Task Eraining (DTT)

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند، DTT ممکن است نتایج بسیار بهتری در عملکرد جسمانی و شناختی نسبت به هریک از آن‌ها به‌تنهایی داشته باشد (۵۳). گزارش شده است، فعالیت‌های ورزشی که شامل وظیفه دوگانه هستند، می‌توانند کلید موفقیت درمانی در کندکردن پیشرفت زوال عقل باشند؛ باین‌حال، خطر زمین خوردن درحین انجام وظیفه دوگانه در مقایسه با عملکرد تک‌وظیفه‌ای در بیماران مبتلا به اختلال شناختی نیز وجود دارد (۵۴). پروین و همکاران^۱ در مطالعه‌ای تأثیر دوازده هفته DTT با چشمان باز و بسته را بر بیماران مبتلا آلزایمر بررسی کردند. یافته‌ها حاکی از بهبود عملکردهای شناختی و مغزی، کاهش افسردگی، افزایش آمادگی هوازی، انعطاف پذیری و قدرت عضلانی بود (۵۵). در مطالعه‌ای بیک و همکاران^۲ نشان دادند، تمرینات مقاومتی دوگانه در مقایسه با تمرینات مقاومتی استاندارد، تأثیر بیشتری بر عملکرد شناختی افراد سالمند دارای اختلال شناختی دارد (۵۶). در مطالعه مروری نظام‌مند و فراتحلیل، علی و همکاران بیان کردند که مداخلات DTT تأثیر مثبت کوچک تا متوسطی بر عملکردهای شناختی و تأثیر متوسط تا بزرگی بر عملکردهای گام برداشتن و تعادل دارند (۵۳).

شدت و حجم تمرینات ورزشی مؤثر بر عملکرد شناختی

ویژگی اصلی فعالیت ورزشی شدت و حجم است. روابط متقابل آن‌ها در کاهش یک متغیر و افزایش هم‌زمان متغیر دیگر، منجر به سازگاری متفاوتی در داخل میوسیت‌ها می‌شود (۵۷). متأسفانه، هنوز دستورالعمل‌های بهداشت عمومی روشنی برای تجویز فعالیت ورزشی به‌منظور بهینه‌سازی اثرات بالقوه تقویت شناختی ناشی از آن در بزرگسالان وجود ندارد. این محدودیت ممکن است یکی از دلایل اصلی ناهمگنی در مطالعات باشد (۲۳).

انجمن قلب آمریکا و کالج پزشکی ورزشی آمریکا^۳ (ACSM) هر دو توصیه‌هایی برای دوز موردنیاز فعالیت ورزشی برای سلامت قلبی-عروقی و تنفسی تعیین کرده‌اند؛ باین‌حال، دوز خاصی از فعالیت ورزشی موردنیاز برای حفظ سلامت مغز و شناخت، به‌ویژه در افراد سالمند مشخص نیست. تعیین آستانه‌ها برای مزایای مغز و عملکرد شناختی براساس آزمایش‌های ورزشی موجود در افراد سالمند به‌دلیل تفاوت در شدت و مدت فعالیت ورزشی تجویز شده، تفاوت در عوامل خطر (مانند سن، جنسیت) و تفاوت در پایداری به این نسخه‌ها توسط خود شرکت‌کنندگان دشوار است (۱). علاوه بر این، روابط مقدار (دوز)-پاسخ بین فعالیت ورزشی و عملکرد شناختی در بزرگسالان سالمند با و بدون اختلالات شناختی متفاوت است که نشان می‌دهد برنامه‌های ورزشی کوتاه‌مدت و با دفعات تکرار زیاد، ممکن است در گروه سالمندان نتایج شناختی بهتری ایجاد کنند (۱۲). از طرفی، گومز و همکاران^۴ در مقاله مروری خود که به بررسی ۹۸ مطالعه RCT با هدف تعیین رابطه بین بهبود شناخت و دوز مختلف تمرین پرداختند، بیان کردند که حداقل ۵۲ ساعت جلسات تمرین طولانی‌مدت در روش‌های مختلف با بهبود عملکرد شناختی در افراد با و بدون نقص شناختی همراه است (۲۱)؛ باین‌حال، گرونک و همکاران^۵ یک برنامه تمرینی ساختاریافته با شدت متوسط متشکل از تمرینات استقامتی و مقاومتی، انعطاف‌پذیری، برنامه‌های پیشگیری از افتادن و تحریک هماهنگی همراه با انجام منظم فعالیت‌های ذهن-بدن برای افراد سالمند پیشنهاد کرده‌اند (۵۷). چه فعالیت ورزشی کنترل‌شده و چه داوطلبانه در چرخ‌های دویدن، هر دو نورون‌های هیپوکمپ بزرگسالان و فرایندهای حافظه را تقویت می‌کنند. با افزایش نورون‌ز بزرگسالان و سازمان‌دهی مجدد نورون‌های جدید در مدار عصبی از پیش موجود، فعالیت ورزشی بر فرایندهای شناختی مانند بهبود در اطلاعات زمینه‌ای، فضایی و

1. Parvin

2. Beak

3. American College of Sports Medicine (ACSM)

4. Gomez

5. Gronck

زمانی تأثیر می‌گذارد (۱۲).

تحقیقات بیشتری برای بهینه‌سازی دستورالعمل‌های آزمایشی و رفع محدودیت‌های روش‌شناختی و ملاحظات فیزیولوژیک ضروری است. علاوه بر این، اطلاعات بیشتری درمورد سازوکارهای سیستمی و موضعی، نوع فعالیت ورزشی و دوز مناسب فعالیت ورزشی برای سلامت مغز ضروری است. با وجود نیاز به تحقیقات بیشتر، فعالیت ورزشی، همچنان یک مداخله سبک زندگی جذاب برای کاهش خطر زوال شناختی است (۵۸).

تغییرات سلولی و مولکولی ناشی از فعالیت ورزشی بر سالمندی شناختی

چگونه فعالیت ورزشی بر عملکرد شناختی در سنین بالا تأثیر می‌گذارد؟ سازوکارهایی که فعالیت ورزشی از طریق آن می‌تواند بر عملکردهای شناختی و سلامت مغز تأثیر گذارد متفاوت هستند و به عوامل متعددی بستگی دارند. مطالعات بیشتر نشان داده‌اند، سلول‌هایی که در معرض سالمندی قرار می‌گیرند، ممکن است عوامل بسیاری ترشح کنند و سالمندی را در سلول‌های مجاور خود به روش‌های برون‌ریز/ درون‌ریز القا کنند (۵۹). درمقابل، یافته‌های قوی درمورد فعالیت ورزشی و سلامت مغز وجود یک حلقه غدد درون‌ریز عضله-مغز را پیشنهاد می‌کنند، اما به روشنی مشخص نیست که کدام سازوکارهای محیطی این اثرات مثبت فعالیت ورزشی را به ارمغان می‌آورند (۱۳). انقباض عضلات اسکلتی هنگام فعالیت ورزشی، عوامل هومورال آزاد می‌کند که از طریق تعامل با سایر اندام‌های غیرعضلانی متابولیسم کل بدن را تنظیم می‌کنند. میکوآین‌ها، عوامل مؤثر مشتق از عضله هستند که با اثرات خودکار، برون‌ریز یا درون‌ریز متابولیسم بدن را تنظیم می‌کنند و گزارش شده است که به‌عنوان «عوامل ورزشی» عمل می‌کنند و می‌توانند عملکرد مغز را بهبود بخشند (۶۰). ورود عوامل ورزشی به مغز باعث ترشح عوامل رشد عصبی، افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی و اثرات محافظتی بر نورون‌ها می‌شود. از طرفی، این عوامل محیط التهابی را بهبود می‌بخشند و محیط‌های کوچک التهابی در مغز را کاهش می‌دهند. این عوامل ورزشی می‌توانند از طریق تمام فرایندهای ذکرشده، ساختار طبیعی مغز را محافظت کرده و عملکرد شناختی را تقویت کنند (۲۰) (شکل ۲).

۱) تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی بر عوامل مترشح از عضله و سالمندی شناختی

BDNF: عوامل رشد عصبی در مغز ممکن است تعدیل‌کننده اصلی بین فعالیت ورزشی و عملکرد شناختی باشند (۱۸). عامل رشد عصبی مشتق از مغز^۱ (BDNF) گسترده‌ترین عامل رشد عصبی در نورون‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی است (۴۰). در مغز سالم، BDNF در هیپوکمپ به مقدار زیادی بیان می‌شود و به‌صورت اشکال پیش‌ساز و کامل^۲ وجود دارد که شکل اول پیش‌ساز^۳ شکل دوم است. دو شکل اثرات مثبت و منفی متضادی بر نورون‌ها دارند: اثرات مثبت از طریق شکل کامل در گیرنده‌های تیروزین کینازی - $4B$ (TrkB) واسطه می‌شود؛ درحالی‌که اثرات منفی از طریق شکل پیش‌ساز در گیرنده‌های $p75$ میانجی‌گری می‌شود (۶۱). BDNF همچنین توسط سلول‌های ماهواره‌ای عضله اسکلتی بیان می‌شود و نقش مهمی در حفظ سلول‌های پیش‌ساز عضلانی و نیز رشد و نگهداری عصب عضلانی دارد (۲۴).

BDNF یک بازیگر کلیدی در اثرات مفید فعالیت ورزشی بر سلامت مغز است (۱۳). این پروتئین در درجه اول در طول فعالیت ورزشی از طریق مسیر $PGC-1\alpha/FNDC5$ سنتز می‌شود که برای نورون‌ها هیپوکمپی ناشی از فعالیت ورزشی، شکل‌پذیری سیناپسی و بهبودی‌های شناختی با تنظیم مراحل حیاتی مانند تمایز و بقای عصبی ضروری است (۱۲). BDNF به‌طور عمده با اتصال به گیرنده $TrkB$ وارد نورون‌ها می‌شود و کمپلکس $BDNF/TrkB$ را تشکیل می‌دهد

1. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
2. Pro-and Mature Forms
3. Precursor
4. Tyrosine Receptor Kinase B (TrkB)

و سه مسیر پیام‌رسانی پایین‌دستی اصلی از جمله آبشارهای درون سلولی فسفاتیدیل‌اینوزیتول ۳-کیناز^۱ (PI3K)، پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوز^۲ (MAPK) و فسفولیپاز $C\gamma^3$ (PLC γ) را فعال می‌کند. فعالیت ورزشی از طریق فعال‌سازی این مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی می‌تواند به مقابله با فرایندهای اختلالات شناختی در CNS کمک کند (۱۸). خو و همکاران^۴ نشان دادند، ترکیب تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط و محیط غنی‌شده^۵ به مدت هشت هفته می‌تواند از طریق افزایش سطوح سرمی BDNF و گیرنده آن TrkB، توانایی یادگیری و حافظه را در رت‌های ویستار نر سالم تقویت کند (۶۲). در انسان، چندین مطالعه نشان داده‌اند که هر دو فعالیت ورزشی حاد و مزمن منجر به افزایش سطوح محیطی BDNF می‌شوند و در برخی موارد با دستاوردهای عملکرد شناختی همراه هستند. در افراد سالمند و از نظر شناختی سالم، افزایش حجم هیپوکمپ ناشی از فعالیت ورزشی هوازی با سطوح سرمی بیشتر BDNF ارتباط دارد و سطوح سرمی بالای BDNF با کاهش خطر ابتلا آلزایمر همراه است (۲۷). در مطالعه‌ای با هدف بررسی اثرات تمرینات مقاومتی حاد و مزمن بر عوامل رشد عصبی، نتایج افزایش موقتی سطوح BDNF را پس از تمرینات مقاومتی حاد در افراد سالمند نشان داد؛ درحالی‌که سطوح پایه BDNF و IGF-1 تحت تأثیر تمرینات مقاومتی طولانی‌مدت قرار نگرفت (۶۳). شواهد فزاینده حاصل از آزمایش‌های درون بدن نشان داده‌اند که محیط غنی‌شده، فعالیت‌های ورزشی، تجربیات یادگیری یا تعاملات اجتماعی تغییراتی در مسیر پیام‌رسانی BDNF/TrkB ایجاد می‌کنند که منجر به تغییرات یادگیری و حافظه می‌شود (۶۲).

آیریزین: آیریزین (Irisin) یک میوکاین القاشده توسط فعالیت ورزشی است که از شکافت پروتئین پیش‌ساز غشایی فیبرونکتین نوع III حاوی دامنه ۵ (FNDC5)، یک پروتئین پیش‌ساز انتقال غشایی بیان‌شده در عضله، تحت کنترل هم‌فعال‌کننده گیرنده گاما تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا^۶ (PGC-1 α) ترشح می‌شود. آیریزین به‌طور عمده اثرات مفید خود را از طریق تأثیر بر میتوکندری اعمال می‌کند (۲۴) و با افزایش متابولیسم انرژی، بهبود مقاومت به انسولین، تنظیم اختلالات متابولیسم گلوکز و چربی، و تحریک قهوه‌ای شدن بافت چربی برای گرمایی مرتبط است (۶۴). پیش‌بینی می‌شود، حدود ۷۲ درصد آیریزین از ترشح عضلانی و ۲۸ درصد باقی‌مانده ممکن است از بافت چربی باشد؛ بنابراین فعالیت ورزشی ممکن است در حال حاضر مؤثرترین القاکننده ترشح آیریزین باشد (۶۵).

آیریزین همچنین به‌طور گسترده در مغز، به‌ویژه در سلول‌های پورکینژ مخچه و در قشر مغز، هیپوکمپ، پوتامن و هیپوتالاموس بیان می‌شود (۶۴). این پروتئین نقش محافظتی مثبتی در سیستم عصبی دارد و می‌تواند برخی عوامل خطرزای بیماری آلزایمر از جمله نوروزن، استرس اکسیداتیو، مقاومت به انسولین و نبود تعادل در عوامل رشد عصبی را تنظیم کند. آیریزین قادر است از سد خونی-مغزی^۸ (BBB) عبور کند، موجب ترشح BDNF شود و در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی مشارکت کند (۶۵)؛ بدین صورت، در نوروزن، یادگیری و انگیزش مرتبط با پاداش نقش دارد (۱۳). پیام‌رسانی PGC-1 α /CREB با واسطه cAMP^۹ بیان FNDC5 را تقویت می‌کند (۶۶).

تأثیر آیریزین ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند در میان‌سالان، سالمندان و جوانان متفاوت باشد. گزارش شده است که

1. Phosphatidylinositol 3-Kinase (PI3K)
2. Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)
3. Phospholipase $C\gamma$ (PLC γ)
4. Xu
5. Enriched Environment
6. Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5 (FNDC5)
7. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha (PGC-1 α)
8. Blood-Brain Barrier (BBB)
9. cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)

هشت هفته تمرین استقامتی باعث افزایش بیان آیریزین سرم در افراد سالم میان سال و سالمند شده است؛ درحالی که در افراد جوان این اثر مشاهده نشد. از طرفی، افراد بزرگسال جوان تر و مسن تر پاسخ آیریزین مشابهی را به یک دوره حاد تمرین دایره‌ای نشان داده‌اند (۶۷). بلویرانلی و همکاران^۱ نشان دادند، تمرینات هوازی منظم طولانی مدت (۱۲ هفته راندن چرخ) می‌تواند به بهبود سطوح BDNF و آیریزین و کاهش اثرات منفی سالمندی در بافت‌های مختلف کمک کند (۶۸). مطالعه حسن محمد و همکاران نشان داد، هشت هفته تمرین شنا از طریق فعال سازی مسیر پیام رسانی PGC1 α /FNDC5/Irisin/AMPK می‌تواند به بهبود عملکرد شناختی، تعادل اکسیداسیون و حفظ هموستازی عروقی و عصبی در موش‌های سالمند کمک کند (۶۹). در مطالعه عظیمی و همکاران، پس از چهار هفته تمرینات هوازی با شدت متوسط افزایش معنادار فعالیت مسیر AMPK/PGC1- α / FNDC5/ BDNF و بهبود حافظه و یادگیری فضایی را در رت‌های مدل القای آلزایمر نشان دادند (۷۰). نتایج مطالعه ایزاوا و همکاران^۲ نیز افزایش معنادار سطوح FNDC5/Irisin و BDNF در هیپوکمپ هر دو گروه تمرین هوازی و مقاومتی را نشان داد، اما TrkB فقط در گروه تمرین هوازی افزایش یافت؛ باین حال، تفاوت معناداری بین دو روش تمرینی بر کاهش عملکرد شناختی ناشی از سن مشاهده نشد (۷۱). علاوه بر این، گزارش شده است که تمرینات مقاومتی می‌تواند با افزایش قدرت عضلانی، مزایای شناختی داشته باشد؛ زیرا افزایش قدرت عضلانی یا توده عضلانی با اندازه مغز و عملکرد شناختی بهتر مرتبط است. بهبود قدرت و عملکرد عضلات از طریق تمرینات مقاومتی می‌تواند آزادسازی آیریزین را تقویت کند که موجب افزایش سطوح IGF-1 و BDNF، کاهش استرس اکسیداتیو، تقویت نورون‌ها و بهبود حساسیت به انسولین می‌شود (۴۹). مطالعات مختلف اثرات مثبت و قابل توجهی از فعالیت‌های ورزشی بر سطوح آیریزین گردش نشان داده‌اند؛ باین حال، مطالعات در زمینه تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر بیان آیریزین در CNS و ارتباط آن با عملکردهای شناختی، به‌ویژه در سالمندان محدود است.

کاتپسین B- در پاسخ به فعالیت ورزشی، عضلات سطوح بالای از کاتپسین-B^۳ (CTSB) در پلاسما آزاد می‌کنند. CTSB یک سیستمین پروتئاز فراوان، وابسته به کلسیم از خانواده کالپاین است که در تمام بافت‌های انسانی تولید می‌شود. از نظر آنزیمی CTSB فعال از طریق اگزوسیتوز ترشح می‌شود و می‌تواند اجزای ماتریس برون سلولی^۴ (ECM) را در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژی تجزیه کند (۷۲). هنوز مورد بحث است، اما CTSB به عنوان کلیدی در فعال سازی لیزوزومی حفاظت عصبی و بقای نورون‌ها در نظر گرفته می‌شود و فعالیت ضد آمیلوئیدی در خور توجیهی دارد. CTSB به عنوان یک میکو کاین شناخته می‌شود که قادر به عبور از BBB برای میانجی گری فرایندهای مرتبط با شناخت از طریق القاء دابل کورتین^۵ و BDNF است (۷۳).

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی باعث القای CTSB در عضله دوقلو، هیپوکمپ و پلاسمای موش‌ها، میمون‌ها و انسان‌ها می‌شود؛ درحالی که در موش‌های فاقد ژن CTSB، دودیدن نتوانست نورون‌زایی و عملکرد حافظه مکانی را بهبود بخشد. علاوه بر این، افزایش سطوح CTSB در پلاسمای انسان‌ها و میمون‌ها در اثر تمرین با نوارگردان با بهبود آمادگی جسمانی و عملکرد حافظه وابسته به هیپوکمپ مرتبط است (۷۴). یافته‌های پژوهش رزا و همکاران^۶، کاهش قابل توجهی در سطوح پایه‌ای BDNF و CTSB در سرم و پلاسمای گروه‌های تمرینی نشان داد. این سطوح با تعداد ساعات هفتگی فعالیت ورزشی ارتباط معکوسی داشت؛ باین حال، افراد میانسال تمرین کرده در مقایسه با افراد کم تحرک، در آزمون‌های

1. Belviranlı

2. Izawa

3. Cathepsin B (CTSB)

4. Extra Cellular Matrix (ECM)

5. Doublecortin

6. Rosa

حافظه فوری بهبودی در خور توجهی را نشان دادند (۷۳). در زمینه تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر سطوح محیطی CTSB و سازوکارهای اثرگذاری آن بر سلامت مغز و عملکردهای شناختی، مطالعات محدود با نتایج متناقض انجام شده است؛ بنابراین طراحی مطالعات دقیق در این زمینه لازم است.

لاکتات: در حال حاضر به‌طور گسترده پذیرفته شده است که لاکتات تولیدشده در مقادیر زیادی در طول تمرینات بی‌هوازی، بین سلول‌ها و در داخل سلول‌ها، در میان اندامک‌ها، از طریق حامل‌های مونوکربوکسیلات خاص^۱ (MCTs) جابه‌جا می‌شود (۷۲). سطوح لاکتات در مغز توسط آستروسیت‌ها تنظیم می‌شود که لاکتات را به‌عنوان سوستر برای متابولیسم انرژی نورون‌ها فراهم می‌کنند (۲۴). افزایش سطوح لاکتات گردش خون ناشی از فعالیت ورزشی ممکن است در اثرات مغزی ناشی از فعالیت ورزشی مانند آنژیوژنز و نوروژنز نقش داشته باشد (۲۴). لاکتات ژن‌های شکل‌پذیری سیناپسی Arc و Zif را نیز القا می‌کند (۲۴). لاکتات بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها به‌اصطلاح از طریق شاتل لاکتات آستروسیت-نورون^۲ (ANLS) جابه‌جا می‌شود. عملکرد صحیح ANLS برای تظاهر عملکرد شناختی ضروری است. از طرفی، همگام‌سازی ضعیف انرژی بین آستروسیت‌ها و نورون‌ها ممکن است به اختلال شناختی کمک کند (۱۶). مطالعات گزارش داده‌اند که لاکتات بیان پروتئین BDNF را در سلول‌های عصبی و گلیال افزایش می‌دهد (۷۵). نشان داده شده است که لاکتات به‌عنوان یک تنظیم‌کننده مثبت فسفوریلاسیون CREB^۳ وابسته به یادگیری عمل می‌کند (۱۶).

گزارش شده است که فعالیت ورزشی با شدت متوسط تا بالا نه تنها تولید و تجمع لاکتات را در عضله و خون را افزایش می‌دهد، بلکه جذب لاکتات مشتق از عضله اسکلتی توسط مغز را نیز تقویت می‌کند و گلیکولیز هوازی را برای افزایش تولید لاکتات مشتق از مغز را افزایش می‌دهد (۷۵). علاوه بر این، فعالیت ورزشی فعال‌سازی گیرنده لاکتات را تحریک می‌کند که به‌عنوان گیرنده هیدروکسی‌کربوکسیلیک‌اسید^۴ (HCAR1) شناخته می‌شود و در نهایت بر شکل‌پذیری مغز تأثیر می‌گذارد (۷۶). مطالعه هان و همکاران^۵ نشان داد که هشت هفته تمرینات هوازی متوسط با افزایش سطوح لاکتات، فنوتیپ میکروگلیا را به حالت ضدالتهابی و ترمیمی تغییر داده و موجب بهبود عملکرد شناختی در موش‌های مبتلا به التهاب عصبی شده است (۷۷). یافته‌های مطالعه لی و همکاران^۶ نیز تأثیر مثبت مصرف مکمل لاکتات و تمرینات تناوبی با شدت بالا^۷ (HIIT) در مسیر پیام‌رسانی آنژیوژنز، نشانگرهای میتوکندریایی و پروتئین‌های متابولیکی را در هیپوکمپ موش‌های سالمند نشان داد؛ با این حال، بهبود عملکردهای شناختی فقط در گروه تمرین HIIT مشاهده شد (۷۸).

IGF-1: یکی دیگر از عوامل رشد کلیدی است که با BDNF همکاری می‌کند تا از انعطاف‌پذیری عصبی حمایت کند و پیامدهای مهمی برای یادگیری و حافظه دارد (۷۹). بر این باورند که کبد منبع اصلی IGF-1 است، اما مطالعات نشان داده‌اند که از عضلات در حال انقباض نیز ترشح می‌شود و سطوح آن در گردش خون با فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد (۱۳). علاوه بر این، IGF-1 توسط تمام انواع سلول‌های اصلی CNS به‌ویژه در قشر مغز، هیپوکمپ، مخچه و هیپوتالاموس نیز تولید می‌شود. بیان mRNA IGF-1 در مغز در مقایسه با گیرنده آن، گیرنده IGF-1 (IGF-1R) به‌نسبت کم است که اهمیت

1. Monocarboxylate Transporters (MCTs)
2. Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle (ANLS)
3. cAMP-Response Element Binding Protein (CREB)
4. Hydroxycarboxylic Acid Receptor 1 (HCAR1)
5. Han
6. Lei
7. High-Intensity Interval Training (HIIT)

IGF-1 تولید شده در محیط را برجسته می‌کند. IGF-1 برای رشد، تمایز و تکثیر انواع سلول‌های عصبی و همچنین یکپارچگی ساختاری و عملکردی آن‌ها در مدارهای عصبی از پیش موجود، واسطه‌گری تغییرات در ریخت‌شناسی، کارایی سیناپسی و سازمان‌دهی سلولی در CNS در حال توسعه، حیاتی است (۸۰). شواهد نشان می‌دهند که سطوح IGF-1 در عضلات افراد سالمند ۲۵ درصد کمتر از بزرگسالان جوان‌تر است (۴۶). گزارش شده است، سطوح سرمی پایین IGF-1 با افزایش خطر بیماری آلزایمر و سطوح سرمی بالای آن با افزایش حجم هیپوکمپ مرتبط است (۸).

به نظر می‌رسد، پاسخ‌های IGF-1 تحت تأثیر جزئیات برنامه تمرینی، سن افراد، وضعیت تمرینی، توده عضلانی اولیه و سطوح IGF-1 قرار می‌گیرد (۴۶). شواهد حاصل از مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که تمرینات حاد یا مزمن، به‌ویژه اشکال هوازی فعالیت‌های ورزشی، ممکن است تولید و جذب IGF-1 را در ساختارهای خاص مغز افزایش دهند (۷۹)؛ به عنوان مثال، ریواری و همکاران^۱ در مطالعه جدیدی، پس از شش هفته تمرینات هوازی ارتباط بین سطوح IGF-1 گردش خون و هیپوکمپ را در موش‌های سالمند بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها حاکی از وجود ارتباط بین سطوح IGF-1 گردش خون با سطوح IGF-1 هیپوکمپ بود. سطوح IGF-1 در گردش خون با عملکرد حافظه فضایی ارتباط داشت، اما سطوح IGF-1 هیپوکمپ هیچ ارتباطی با بهبود عملکرد حافظه فضایی نشان نداد (۸۱).

در مطالعات انسانی، اثرات فعالیت‌های ورزشی بر سطوح IGF-1 و رابطه آن با عملکرد شناختی همچنان متناقض است. نتایج مطالعه تسیا و همکاران^۲ پس از ۱۲ ماه تمرینات مقاومتی حاکی از افزایش سطوح IGF-1 و بهبود عملکرد شناختی در سالمندان است (۴۵). کانگ و همکاران^۳، افزایش چشمگیر سطوح BDNF و IGF-1 و بهبود عملکرد شناختی را به دنبال ۱۶ هفته تمرینات منظم آبی در زنان سالمند نشان دادند (۸۲). در مطالعه دیگری، تأثیر قابل توجه نداشتن سه ماه تمرینات هوازی تردمیل بر سطوح عوامل رشد عصبی در مردان سالمند مشاهده شد؛ با این حال، تغییرات سطوح IGF-1 با افزایش حجم هیپوکمپ و بهبود عملکرد حافظه کلامی ارتباط مثبت نشان داد (۸۳). با توجه به اینکه یافته‌های به‌دست‌آمده از مطالعات به دلیل تفاوت در طرح‌های تحقیقی استفاده‌شده متنوع است، تعیین هرگونه ارتباط بین فعالیت‌های ورزشی و IGF-1 و عملکردهای شناختی را دشوار می‌کند.

VEGF: عامل رشد اندوتلیال عروقی^۴ (VEGF) یک واسطه کلیدی در نورونز و آنژیوژنز هیپوکمپ است که در خارج از مغز سنتز می‌شود و قادر به عبور از BBB است (۷۹). عمده محتوای VEGF (۹۰-۶۰٪) در عضله اسکلتی به‌وسیله تارهای عضلانی تولید می‌شود (۸۴). به نظر می‌رسد، VEGFA مهم‌ترین ایزوفرمی است که اثرات VEGF به آن نسبت داده می‌شود. بیان بیش‌ازحد این ایزوفرم منجر به رگ‌زایی قوی در بافت‌های مختلف شده و همچنین باعث افزایش نفوذپذیری و گشادشدن عروق می‌شود (۸۵). VEGF یک عامل نورونز با عملکردهای عصبی هم در شرایط آزمایشگاهی و درون بدن است که تکثیر نورون‌های هیپوکمپ بالغ را از طریق چندین مسیر پیام‌رسانی از جمله MEK/ERK، PI3K/Akt، caveolin-1/VEGF و VEGF-C/VEGFR-3 تحریک می‌کند؛ بنابراین پیام‌رسانی VEGF فعالیت هیپوکمپ را به نورونز، شکل‌پذیری نورون‌ها، یادگیری، حافظه و فعالیت ورزشی مرتبط می‌کند (۱۲).

مطالعات متعدد نشان داده‌اند، انواع مختلف تمرینات ورزشی می‌توانند باعث افزایش سطح VEGF شوند؛ به عنوان مثال، تمرینات سرعتی شدید می‌تواند سطوح گردش خونی VEGF را افزایش دهد (۸۶). چو و همکاران^۵ در مطالعه‌ای تأثیر دو

1. Rivarti
2. Tsai
3. Kang
4. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
5. Cho

نوع تمرین پیاده‌روی و تمرین با باندهای مقاومتی به مدت ۱۲ هفته را در دو گروه سنی از زنان سالمند مقایسه کردند. آن‌ها افزایش چشمگیری در سطوح VEGF استراحتی در گروه سالمندان جوان‌تر مشاهده کردند (۸۷). مطالعه زارع زاده مهریزی و همکاران که تأثیر چهار هفته تمرینات هوازی بر پیام‌رسانی VEGF و عملکردهای شناختی را در هیپوکمپ رت‌های مدل القاب آلزایمر بررسی کردند. آن‌ها افزایش چشمگیر در بیان ژن و پروتئین VEGF و همچنین بهبود عملکردهای شناختی به دنبال اجرای این نوع تمرینات را مشاهده کردند (۸۸). تحقیقات نشان داده‌اند، زمانی که انقباض عضلانی و محدودیت جریان خون به‌طور هم‌زمان اعمال شود، بیان VEGF در سرم می‌تواند حدود ۱۵۰ درصد افزایش یابد که می‌تواند بیماری‌های تخریب عصب و زوال شناختی را در افراد سالمند کاهش دهد (۴۴). گزارش شده است، VEGF ترشحی از عضله پس از دو هفته تمرینات هوازی با افزایش مایع مغزی-نخاعی^۱ و تحریک تولید و تمایز سلول‌های پیش‌ساز عصبی در هیپوکمپ در بهبود عملکرد شناختی و حافظه مؤثر است (۸۹). علاوه بر این، در موش‌های ماده میانسال پس از شش هفته دسترسی آزاد به چرخ‌های دوار، معکوس شدن نشانگرهای مرتبط با سالمندی مغز و افزایش سطوح VEGF و بهبود عملکرد اندتلیالی عروق محیطی مغز نیز مشاهده شده است (۹۰). در مجموع، شواهد درمورد اثرات میانجی‌گری‌شده توسط VEGF بر شناخت پس از فعالیت ورزشی همچنان محدود هستند؛ با این حال، این احتمال وجود دارد که اثرات آن مکمل BDNF و IGF-1 در حمایت از عملکرد کلی مغز و شناخت باشد (۷۹).



شکل ۲- تغییرات سلولی و مولکولی ناشی از فعالیت ورزشی در سالمندی شناختی

Figure 2- Exercise- induced cellular and molecular changes in cognitive aging

1. Cerebral Blood Flow (CBF)

۲) تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی بر CBF و سالمندی شناختی

مغز به عنوان اندامی با نیاز انرژی زیاد، به شدت به تأمین انرژی از طریق CBF وابسته است (۳۰). اختلال عملکرد عروقی مغز یک رویداد پاتولوژی کلیدی است که قبل از توسعه اختلال عملکرد شناختی روی می دهد. سالمندی طبیعی انسان با کاهش تدریجی CBF همراه است و تغییرات در آن با تغییرات در عملکرد شناختی و خطر ابتلا به بیماری آلزایمر و سایر انواع زوال عقل مرتبط است (۹۱). نشان داده شده است که میزان کاهش CBF با افزایش سن ۰.۳۵٪ تا ۰.۴۵٪ در سال در افراد میانسال و سالمند است. علت کاهش CBF در سالمندی به طور کامل مشخص نیست، اما می توان آن را با تغییرات در چگالی و خاصیت ارتجاعی رگ های خونی مغز و همچنین تخریب پری سیته ها^۱ و کاهش فعالیت و تعداد نورون ها توضیح داد (۲۷).

سیستم عروقی مغز در طول زندگی بسیار انعطاف پذیر است. هرگونه دست کاری که عروق مغزی و در نتیجه جریان خون را افزایش دهد، ممکن است به عنوان یک راهبرد مؤثر برای به حداقل رساندن یا به تأخیر انداختن زوال شناختی مرتبط با افزایش سن در نظر گرفته شود (۹۲). شواهد قوی از مطالعات حیوانی و داده های مطالعات با بزرگسالان بیشتر از ۵۰ سال نشان می دهند که فعالیت ورزشی به روش های متعددی بر عروق مغزی تأثیر می گذارند و باعث بهبود شکل پذیری عصبی و فرایندهای شناختی می شوند (۱۲). نشان داده شده است، فعالیت ورزشی هوازی حاد با شدت ملایم تا متوسط می تواند CBF را افزایش دهد؛ در حالی که فعالیت ورزشی با شدت بالا (بالاتر از آستانه بی هوازی) منجر به کاهش CBF می شود. علاوه بر این، فعالیت ورزشی مقاومتی حاد کاهش CBF را نشان داده است. درمورد فعالیت ورزشی مزمن، مطالعات انجام شده تاکنون نشان دهنده بهبود CBF و همچنین واکنش پذیری عروق مغزی هستند؛ بنابراین نوع، شدت، تکرار و مدت زمان فعالیت ورزشی می تواند واکنش های مختلفی را در CBF ایجاد کند (۹۳). توموتو و همکاران^۲، افزایش در خورتوجهی در CBF و کاهش سفتی شریانی و مقاومت عروقی مغزی همراه با بهبود حافظه در افراد سالمند بدون نقص شناختی پس از یکسال تمرینات هوازی فزاینده مشاهده کردند (۹۴). در مطالعه دیگری خو و همکاران نشان دادند، زنان سالمندی که حداقل یک بار در هفته تمرینات مقاومتی انجام دادند، CBF بالاتری نسبت به زنان بدون تمرین داشتند (۹۵). به طور کلی، این داده ها نشان می دهند که اثرات مفید فعالیت ورزشی بر شناخت باعث افزایش و سازمان دهی مجدد CBF می شود. اگرچه ماهیت پاسخ عروقی ممکن است متفاوت باشد، فعالیت ورزشی توانایی بهبود پویایی عروق مغزی و در نهایت سلامت مغز و شناخت را دارد (۱۲).

۳) تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی بر عوامل التهاب عصبی و سالمندی شناختی

فرایند سالمندی با وضعیت التهابی مزمن کم درجه به نام «التهاب سالمندی»^۳ شناخته می شود که با تنظیم افزایشی تعدادی از واسطه های «پیش التهابی» مانند عامل نکروز تومور آلفا^۴ (TNF- α)، اینترلوکین-۱^۵ (IL-1 β)، اینترلوکین^۶ (IL-6)، سیکلوآکسیژناز-۲^۷ (COX-2) و نیتریک اکسید سنتاز القایی^۸ (iNOS) همراه است (۱۲). علاوه بر این، میکروگلیای فعال شده باعث ورود فاکتور هسته ای کاپا- β (NF- κ B)^۹ به هسته می شود که موجب افزایش بیان عوامل

1. Pericytes
2. Tomoto
3. Inflammageing
4. Factors Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)
5. Interleukin-1 β (IL-1 β)
6. Interleukin6 (IL-6)
7. Cyclooxygenases-2(COX)
8. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)
9. Nuclear Factor κ B (NF- κ B)

التهابی مانند IL-1 β و IL-18^۱ برای بازگرداندن هموستاز نورونی می‌شود (۳۲)؛ بنابراین کاهش واکنش‌پذیری میکروگلیا برای مهار یا کاهش التهاب عصبی مرتبط با سالمندی و حفظ فرایندهای شناختی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۲). بیان بیش از حد سیتوکاین‌های التهابی با عملکرد شناختی ارتباط معکوس دارد (۹۶). شواهد فزاینده‌ای از ارتباط بین اختلالات سالمندی عصبی شناختی از جمله بیماری آلزایمر و التهاب خفیف مزمن وجود دارد. این ارتباط احتمالاً از طریق سازوکارهایی مانند مرگ نورونی، تنظیم‌زدایی انتقال‌دهنده‌های عصبی و اختلال عملکرد BBB برقرار می‌شود (۱). مطالعات به‌طور پیوسته نشان داده‌اند، در بزرگسالان سالمند بین سطوح بالاتر فعالیت ورزشی و سطوح پایین‌تر نشانگرهای التهابی ارتباط قوی وجود دارد؛ با این حال، پاسخ سیستم ایمنی به فعالیت ورزشی به شدت، مدت زمان و فراوانی فعالیت ورزشی بستگی دارد (۱). فعالیت ورزشی منظم با شدت متوسط، موجب تقویت حالت ضد التهابی می‌شود، اما فعالیت ورزشی با شدت بالا پاسخ التهابی را فعال می‌کند (۳۲). نشان داده شده است، تمرین مقاومتی نیز با کاهش خطر التهاب درجه پایین مرتبط با سالمندی همراه است و تمرین مقاومتی طولانی‌مدت ممکن است برای محافظت در برابر التهاب درجه پایین در سالمندان مؤثر باشد (۴).

همچنین فعالیت ورزشی واسطه‌های التهابی محیطی را که بر التهاب عصبی در سالمندان مؤثرند، تنظیم می‌کند و در نتیجه باعث تعدیل زوال شناختی مرتبط با سالمندی می‌شود (۱۲). در انسان، فعالیت ورزشی حاد، فرایند پیش‌التهابی است، اما با پاسخ ضدالتهابی همراه است. نشان داده شده است، افزایش ناشی از فعالیت ورزشی حاد در IL-6 سطوح پلاسمایی سیتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-1RA و IL-10 را افزایش می‌دهد. IL-1RA انتقال پیام IL-1 β را مهار می‌کند؛ درحالی‌که IL-10 تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α را مهار می‌کند (۳۲). یافته‌ای جالب از یک مطالعه نشان می‌دهد که شدت بیشتر فعالیت ورزشی و سطوح پایین‌تر TNF- α سرمی با حجم بیشتر کل مغز در افراد سالمند مرتبط است (۱۲). نتایج مطالعه اسپیزمن و همکاران^۲ نشان داد، تمرینات هوازی روزانه به مدت ۱۲ هفته می‌تواند از طریق کاهش IL-1 β و افزایش IL-18، با بهبود حافظه و عملکردهای شناختی مرتبط باشد (۹۷). همچنین گزارش شد، در موش‌هایی که به دلیل افسردگی ناشی از تخمدان برداری، افزایش وضعیت پیش‌التهابی داشته‌اند، چهار هفته تمرین ورزشی سطوح هیپوکمپی نشانگرهای التهابی (IL-1 β و IL-18) و فعال شدن^۳ NLRP3 کاهش داده است (۹۸). در مطالعه دیگری، ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی موجب افزایش نشانگرهای التهابی مانند TNF- α و IL-1 β در هیپوکمپ رت‌های سالمند شد؛ درحالی‌که تمرینات هوازی اثرات ضدالتهابی نشان داد و به کاهش آسیب‌های DNA و استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ موش‌های منجر شد. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند، اما این اثرات می‌توانند در تعامل با سازوکارهای دیگر به شکل‌پذیری عصبی و حافظه فضایی کمک کنند (۴۳).

۴) تغییرات ناشی از فعالیت‌های ورزشی بر کیفیت میتوکندری و عملکرد شناختی

جمعیت سلول‌های عصبی به عملکرد صحیح میتوکندری، بسیار وابسته است که به نوبه خود با کیفیت میتوکندری ارتباطی نزدیک دارد (۹۹). اختلال عملکرد میتوکندری با جنبه‌های مختلف سالمندی از جمله اختلال در فعالیت فسفوریلاسیون اکسیداتیو^۴ (OXPHOS)، افزایش آسیب اکسیداتیو، کاهش در کنترل کیفیت میتوکندری، کاهش فعالیت

1. Interleukin6 (IL-18)

2. Speisman

3. NOD- LRR- and pyrin domain-containing protein 3 (NLRP3)

4. Oxidative Phosphorylation (OXPHOS)

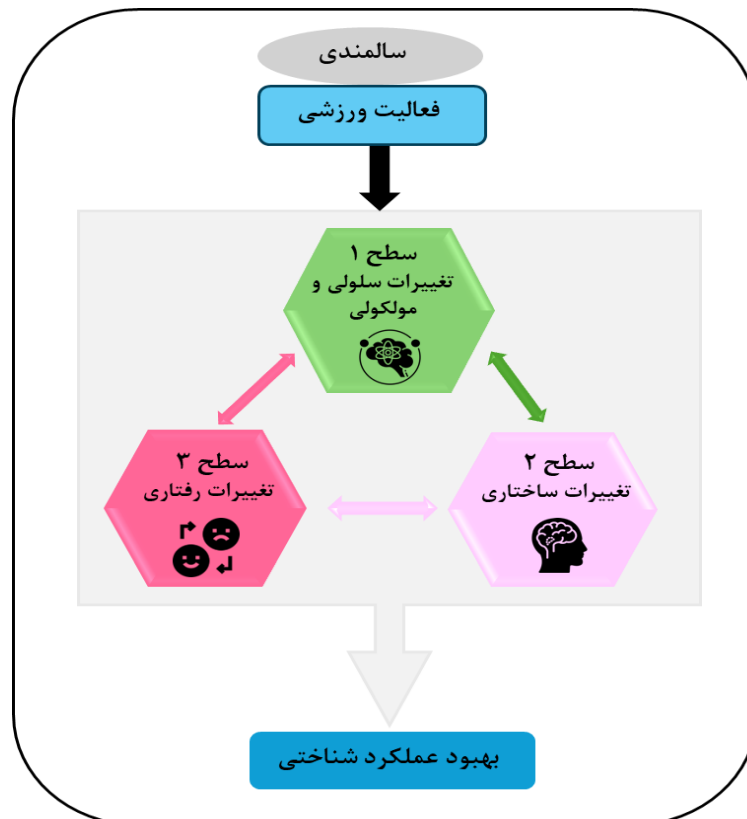
آنزیم‌های متابولیکی و همچنین تغییرات در ریخت‌شناسی، پویایی و بیوژنز^۱ میتوکندریایی مرتبط است (۱۰۰). میتوکندری‌ها اندامک‌های ضروری هستند که در سازگاری مناسب بیوانرژژیکی نورون‌ها، افزایش فعالیت عصبی و انعطاف‌پذیری سیناپسی در پاسخ به فعالیت ورزشی نقش دارند (۱۰۱).

مغز به دلیل فعالیت متابولیکی زیاد، چگالی بالای سوسترهای اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی به نسبت کم، به استرس اکسیداتیو بسیار حساس است (۱۰۲). تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن^۲ (ROS) میتوکندریایی می‌تواند یکی از عوامل مهم سالمندی مغز و تخریب عصب باشد (۱۰۱). گزارش شده است که فعالیت ورزشی متوسط پاسخ‌های تنظیمی را تحریک می‌کند که برخی از کاهش‌های وابسته به سن میتوکندری مغز مانند افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت‌های آنزیمی میتوکندری را به تأخیر می‌اندازد (۱۰۱). همچنین مشخص شده است، افزایش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ناشی از فعالیت ورزشی در نواحی مختلف مغز می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را بهبود بخشد (۷). نتایج مطالعه گرسیا مسیا و همکاران^۳، کاهش آسیب‌های اکسیداتیو و بهبود عملکردهای شناختی و رفتاری مثل کاهش اضطراب و بهبود حافظه را پس از سه ماه دسترسی آزاد به چرخ دوار در موش‌های ماده مدل آلزایمری نشان داد (۱۰۲). بیوژنز میتوکندری مبنایی برای حفظ تعداد میتوکندری و تضمینی برای رفع نیازهای متابولیسم انرژی در نورون‌ها است (۱۰۳). اختلالات بیوژنز میتوکندری در پاتولوژی چندین بیماری تخریب عصب نقش دارد و به طور فزاینده‌ای برای راهبردهای درمانی چنین اختلالاتی در نظر گرفته می‌شود (۲۴). نشان داده شده است که یک دوره فعالیت ورزشی با شدت بالا برای تنظیم پروتئین‌های درگیر در بیوژنز میتوکندری و تولید انرژی، القای ترجمه پروتئین‌های مرتبط با فسفوریلاسیون اکسیداتیو و بهبود تولید ATP کافی است (۲۴).

فعالیت هم‌جوشی^۴ / شکافت^۵ با مسیرهای کنترل کیفیت میتوکندری ادغام می‌شود و امکان شناسایی و حذف میتوکندری‌های سالمند یا آسیب‌دیده را از طریق نوع خاصی از اتوفاژی^۶ به نام میتوفاژی^۷ فراهم می‌کند (۱۰۴). میتوکندری‌های آسیب‌دیده تهدیدی برای سلول‌ها هستند؛ زیرا ROS اضافی و عوامل مرتبط با التهاب و مرگ سلولی را آزاد می‌کنند و این تهدید ممکن است در بیماری‌های عصبی افزایش یابد؛ به عنوان مثال، اختلال در میتوفاژی در مدل‌های آلزایمری نشان داده شده است (۲۴). نشان داده شده است که فعالیت ورزشی طولانی‌مدت با بهبود کنترل کیفیت میتوکندری در هیپوکمپ موش‌های سالمند همراه است و اینکه مسیر اتوفاژی برای این فرایند ضروری است (۱۰۵)؛ بنابراین فعالیت ورزشی می‌تواند سلامت میتوکندریایی را با تعدیل بیوژنز، پویایی (همجوشی/شکافت) و اتوفاژی میتوکندریایی در مغز بهبود بخشد (۱۸).

به طور خلاصه، تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر عملکردهای شناختی و سلامت مغز، پیچیده و چندبعدی است. این تأثیرات ناشی از فعال‌سازی مسیرها و آبشارهای متعدد در سلول‌ها از طریق انقباضات عضلانی است. این تغییرات در سطوح سلولی و مولکولی، ساختاری و رفتاری به طور مؤثری بر عملکرد شناختی و سلامت مغز در سالمندی تأثیر می‌گذارد (شکل ۳)؛ بنابراین بررسی تعاملات این سازوکارها می‌تواند رویکرد جدیدی در تحقیقات آینده باشد.

-
1. Biogenesis
 2. Reactive Oxygen Species (ROS)
 3. García-Mesa
 4. Fusion
 5. Fission
 6. Autophagy
 7. Mitophagy



شکل ۳- سازوکارهایی که فعالیت ورزشی از طریق آن بر عملکرد شناختی و سلامت مغز در سالمندی تأثیر می‌گذارد. (این سازوکارها در سه سطح: ۱- سلولی و مولکولی، ۲- ساختاری و ۳- رفتاری موجب بهبود عملکرد شناختی می‌شوند.)

Figure 3- Mechanisms underlying effects in cognitive performance following exercise

نتیجه‌گیری

اختلالات عملکرد شناختی یکی از چالش‌های مهم دوران سالمندی است که با گذشت زمان به دلیل تغییرات فیزیولوژیک و ساختاری در مغز، خطر بروز این اختلالات مانند کاهش حافظه و افت توجه افزایش می‌یابد. این تغییرات شامل کاهش حجم قشر مغزی، انعطاف‌پذیری عصبی، جریان خون مغزی، و اختلالات مولکولی و سلولی هستند که به طور چشمگیری کیفیت زندگی سالمندان را کاهش می‌دهند و تبعات اجتماعی و اقتصادی زیادی بر خانواده و جامعه تحمیل می‌کنند. به دلیل این مشکلات، نیاز به تبیین راهبردهای مؤثر برای پیشگیری و کاهش سرعت زوال شناختی در سالمندان ضرورت دارد.

فعالیت ورزشی نقشی مهمی در ارتقای سلامت شناختی سالمندان ایفا می‌کند. شواهد بسیاری نشان داده‌اند، فعالیت‌های ورزشی مانند تمرینات هوازی، مقاومتی و ذهن-بدن، از طریق سازوکارهای مختلف از جمله افزایش عوامل رشد عصبی، بهبود جریان خون مغزی، کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش التهاب و تقویت کیفیت میتوکندریایی، اثرات مثبتی بر مغز و شناخت دارند. از مهم‌ترین دستاوردهای اثرگذار فعالیت ورزشی بر مغز، فعال‌شدن محور عضله-مغز و ترشح میوکاین‌هایی مانند آیریزین و کاتپسین B از عضلات است که از طریق جریان خون به مغز می‌رسند و در تقویت نورون‌ها، انعطاف‌پذیری سیناپسی و کاهش التهاب عصبی و در نتیجه کاهش زوال شناختی نقش دارند. با وجود این یافته‌ها، مطالعات در این زمینه هنوز با محدودیت‌هایی همراه هستند؛ به عنوان مثال، تفاوت در روش‌ها،

شدت و مدت زمان فعالیت ورزشی و تفاوت در ویژگی‌های جمعیت مطالعه شده، نتایج گوناگونی به همراه داشته است؛ بنابراین همچنان به انجام پژوهش‌های بیشتر برای شناسایی بهترین نوع، شدت و دوز بهینه تمرینات ورزشی به منظور دستیابی به حداکثر فواید شناختی در سالمندان نیاز است. پیشنهاد می‌شود، مطالعات آتی بر اثرات بلندمدت تمرینات مختلف، تعیین شدت و مدت بهینه و نقش عواملی مانند جنسیت، سطح پایه سلامت جسمی و روانی و وجود بیماری‌های مزمن در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی تمرکز کنند تا به طراحی برنامه‌های ورزشی شخصی‌سازی شده برای سالمندان کمک شود.

پیام مقاله

فعالیت ورزشی می‌تواند به عنوان رویکردی پیشگیرانه و مؤثر در برابر زوال شناختی و بیماری‌های تخریبی عصب ناشی از سالمندی مؤثر باشد. بررسی مطالعات و مرور ادبیات موجود در این زمینه نشان می‌دهد، به کارگیری یک رویکرد مبتنی بر تمرینات ترکیبی که شامل انواع مختلف فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه فعالیت‌های DTT باشد، می‌تواند با ایجاد اثرات هم‌افزا به بهبودی‌هایی در عملکرد جسمانی و شناختی در افراد به‌ویژه سالمندان منجر شود؛ با این حال، هنوز شدت و حجم بهینه فعالیت‌های ورزشی برای دستیابی به حداکثر آثار شناختی مشخص نیست و به انجام تحقیقات بیشتری برای تعیین دستورالعمل‌های ورزشی بهینه نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر تلاش شد تا نتایج مطالعات مروری و پژوهشی استفاده شده بدون هیچ‌گونه سوگیری گزارش شود و دیدگاه‌های نویسندگان به‌طور دقیق و شفاف بیان شود. اصل صداقت و امانت‌داری نیز در متون و استناددهی رعایت شده است.

حمایت مالی

مقاله حاضر هیچ‌گونه حامی مالی ندارد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در نگارش مقاله حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، مقاله حاضر تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تشکر و سپاس خود را از پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی ایران و مجله فیزیولوژی ورزشی برای فرصت انتشار این مقاله مروری ابراز می‌کنند.

منابع

1. Tyndall AV, Clark CM, Anderson TJ, Hogan DB, Hill MD, Longman RS, Poulin MJ. Protective effects of exercise on cognition and brain health in older adults. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2018;46(4):215-23.
2. Shanazari Z, Faramarzi M, Banitalebi E, Hemmati R. The effect of eight weeks of moderate and high intensity resistance training on muscular miR-1, miR-206 expression and serum IGF-I in wistar older rats. *Sport Physiology*. 2020;12(46):57-76.
3. El-Far AH, Mohamed HH, Elsabagh DA, Mohamed SA, Noreldin AE, Al Jaouni SK, Alsenosy AA. Eugenol and carvacrol attenuate brain d-galactose-induced aging-related oxidative alterations in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022;29(31):47436-47.

4. Mardanpour Shahrekordi Z, Banitalebi E, Faramarzi M. The effect of resistance training on levels of interleukine-6 and high-sensitivity C-reactive protein in older-aged women. *Elderly Health Journal*. 2017;3(1):35-41.
5. Jeong J-H, Koo J-H, Yook JS, Cho J-Y, Kang E-B. Neuroprotective benefits of exercise and MitoQ on memory function, mitochondrial dynamics, oxidative stress, and neuroinflammation in D-galactose-induced aging rats. *Brain sciences*. 2021;11(2):164.
6. Joubert C, Chainay H. Aging brain: the effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone—a systematic review. *Clinical Interventions in Aging*. 2018;1267-301.
7. Alizade S, Faramarzi M, Banitalebi E, Saghaei E. Effect of resistance and endurance training with ursolic acid on oxidative stress and cognitive impairment in hippocampal tissue in HFD/STZ-induced aged diabetic rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2023;26(12):1449.
8. Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kobro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, et al. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019;62(2):94-101.
9. Wu C, Yi Q, Zheng X, Cui S, Chen B, Lu L, Tang C. Effects of mind-body exercises on cognitive function in older adults: a meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):749-58.
10. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC, editors. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(9):876-84.
11. Bernardo T, Marques-Aleixo I, Beleza J, Oliveira P, Ascensao A, Magalhaes J. Physical exercise and brain mitochondrial fitness: the possible role against a Alzheimer's disease. *Brain Pathology*. 2016;26(5):648-63.
12. Augusto-Oliveira M, Arrifano GP, Leal-Nazaré CG, Santos-Sacramento L, Lopes-Araújo A, Royes LFF, Crespo-Lopez ME. Exercise reshapes the brain: molecular, cellular, and structural changes associated with cognitive improvements. *Molecular Neurobiology*. 2023;60(12):6950-74.
13. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019;15(7):383-92.
14. Sheng Z-H, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons: impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(2):77-93.
15. Vina J, Borras C, Sanchis-Gomar F, E Martinez-Bello V, Olaso-Gonzalez G, Gambini J, et al. Pharmacological properties of physical exercise in the elderly. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(18):3019-29.
16. Tsai S-F, Chen P-C, Calkins MJ, Wu S-Y, Kuo Y-M. Exercise counteracts aging-related memory impairment: a potential role for the astrocytic metabolic shuttle. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2016;8:57.
17. Liu-Ambrose T, Barha CK, Best JR. Physical activity for brain health in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2018;43(11):1105-12.
18. Lu Y, Bu F-Q, Wang F, Liu L, Zhang S, Wang G, Hu X-Y. Recent advances on the molecular mechanisms of exercise-induced improvements of cognitive dysfunction. *Translational Neurodegeneration*. 2023;12(1):9.
19. Autio J, Stenbäck V, Gagnon DD, Leppäluoto J, Herzig K-H. (Neuro) peptides, physical activity, and cognition. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2592.
20. Huang B, Chen K, Li Y. Aerobic exercise, an effective prevention and treatment for mild cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1194559.
21. Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: a systematic review for an evaluation of dose. *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(3):257-65.
22. Herold F, Törpel A, Schega L, Müller NG. Functional and/or structural brain changes in response to resistance exercises and resistance training lead to cognitive improvements—a systematic review. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2019;16:1-33.

23. Erickson KI, Donofry SD, Sewell KR, Brown BM, Stillman CM. Cognitive aging and the promise of physical activity. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2022;18(1):417-42.
24. Burtscher J, Millet GP, Place N, Kayser B, Zanou N. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: the key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(12):6479.
25. Blomstrand P, Tesan D, Nylander EM, Ramstrand N. Mind body exercise improves cognitive function more than aerobic-and resistance exercise in healthy adults aged 55 years and older—an umbrella review. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2023;20(1):15.
26. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plasticity*. 2018;4(1):17-52.
27. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science*. 2020;9(5):394-404.
28. Zheng G, Xia R, Zhou W, Tao J, Chen L. Aerobic exercise ameliorates cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Sports Medicine*. 2016;50(23):1443-50.
29. Srinivas NS, Vimalan V, Padmanabhan P, Gulyás B. An overview on cognitive function enhancement through physical exercises. *Brain Sciences*. 2021;11(10):1289.
30. Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *Journal of Neurochemistry*. 2018;144(5):595-608.
31. De Sousa RAL, Diniz-Magalhaes CO, Cruz PP, de Oliveira GHB, Prates JTAC, de Azevedo Ferreira CM, et al. Physical Exercise inhibits cognitive impairment and memory loss in aged mice, and enhances pre-and Post-synaptic Proteins in the Hippocampus of Young and aged mice. *NeuroMolecular Medicine*. 2024;26(1):31.
32. Pahlavani HA. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1243869.
33. Barha CK, Liu-Ambrose T. Exercise and the aging brain: considerations for sex differences. *Brain Plasticity*. 2018;4(1):53-63.
34. Barha CK, Falck RS, Davis JC, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Sex differences in aerobic exercise efficacy to improve cognition: a systematic review and meta-analysis of studies in older rodents. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2017;46:86-105.
35. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2014;16:12-31.
36. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*. 2010;72(3):239-52.
37. Banitalebi E, Mardanpour Shahrekordi Z, Kazemi AR, Bagheri L, Amani Shalamzari S, Faramarzi M. Comparing the effects of eight weeks of combined training (Endurance and Resistance) in different orders on inflammatory factors and adipokines among elderly females. *Women's Health Bulletin*. 2016;3(2):1-10.
38. Pinho RA, Aguiar Jr AS, Radák Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: an interplay between muscle and brain. *Antioxidants*. 2019;8(11):529.
39. Best JR, Chiu BK, Hsu CL, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T. Long-term effects of resistance exercise training on cognition and brain volume in older women: results from a randomized controlled trial. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2015;21(10):745-56.
40. Chang Y-K, Tsai C-L, Huang C-C, Wang C-C, Chu I-H. Effects of acute resistance exercise on cognition in late middle-aged adults: general or specific cognitive improvement? *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2014;17(1):51-5.
41. Cassilhas RC, Viana VA, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, Mello MT. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007;39(8):1401-7.

42. Mendelski GQ, Furini CRG, Stefani GP, Botton LP, Baptista RR, Dalla Valentina MV. Enhancing long-term memory through strength training: an experimental study in adult and middle-aged rats. *Behavioural Brain Research*. 2024;456:114697.
43. Vilela TC, Muller AP, Damiani AP, Macan TP, da Silva S, Canteiro PB, et al. Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. *Molecular Neurobiology*. 2017;54:7928-37.
44. Cheng A, Zhao Z, Liu H, Yang J, Luo J. The physiological mechanism and effect of resistance exercise on cognitive function in the elderly people. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1013734.
45. Tsai C-L, Wang C-H, Pan C-Y, Chen F-C. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015;9:23.
46. Shanazari Z, Faramarzi M, Banitalebi E, Hemmati R. Effect of moderate and high-intensity endurance and resistance training on serum concentrations of MSTN and IGF-1 in old male Wistar rats. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2019;38(2):20180066.
47. Zhang Y, Li C, Zou L, Liu X, Song W. The effects of mind-body exercise on cognitive performance in elderly: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(12):2791.
48. Ghahfarrokhi MM, Banitalebi E, Faramarzi M, Motl R. Feasibility and efficacy of home-based neurofunctional exercise vs. resistance exercise programs for ambulatory disability of multiple sclerosis patients with cognitive impairment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;58:103400.
49. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, Yu F. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. *Journal of Sport and Health Science*. 2022;11(2):212-23.
50. Tolahunase M, Sagar R, Dada R. Impact of yoga and meditation on cellular aging in apparently healthy individuals: A prospective, open-label single-arm exploratory study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;2017(1):7928981.
51. Varela-Vásquez LA, Minobes-Molina E, Jerez-Roig J. Dual-task exercises in older adults: A structured review of current literature. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls*. 2020;5(2):31.
52. Yildiz SE, Fidan O, Gulsen C, Colak E, Genc GA. Effect of dual-task training on balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2024;105368.
53. Ali N, Tian H, Thabane L, Ma J, Wu H, Zhong Q, et al. The effects of dual-task training on cognitive and physical functions in older adults with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*. 2022;9(2):359-70.
54. Chiaramonte R, Cioni M. Critical spatiotemporal gait parameters for individuals with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Hong Kong Physiotherapy Journal*. 2021;41(01):1-14.
55. Parvin E, Mohammadian F, Amani-Shalamzari S, Bayati M, Tazesh B. Dual-task training affect cognitive and physical performances and brain oscillation ratio of patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020;12:605317.
56. Baek J-E, Hyeon S-J, Kim M, Cho H-y, Hahm S-C. Effects of dual-task resistance exercise on cognition, mood, depression, functional fitness, and activities of daily living in older adults with cognitive impairment: a single-blinded, randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*. 2024;24(1):369.
57. Gronek J, Boraczyński M, Gronek P, Wieliński D, Tarnas J, Marszałek S, Tang Y-Y. Exercise in aging: be balanced. *Aging and Disease*. 2021;12(5):1140.
58. Barnes JN, Pearson AG, Corkery AT, Eisenmann NA, Miller KB. Exercise, arterial stiffness, and cerebral vascular function: potential impact on brain health. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2021;27(8):761-75.
59. Shanazari Z, Farsani ZH, Faramarzi M, Banitalebi E. MyomiR-OsteomiR crosstalk induced by different modes and intensities of exercise training and its role in controlling osteogenic differentiation in old male Wistar rats. *Experimental Gerontology*. 2021;149:111305.

60. Kim S, Choi J-Y, Moon S, Park D-H, Kwak H-B, Kang J-H. Roles of myokines in exercise-induced improvement of neuropsychiatric function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2019;471:491-505.
61. Gasquoin PG. Effects of physical activity on delayed memory measures in randomized controlled trials with nonclinical older, mild cognitive impairment, and dementia participants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2018;40(9):874-86.
62. Xu L, Zhu L, Zhu L, Chen D, Cai K, Liu Z, Chen A. Moderate exercise combined with enriched environment enhances learning and memory through BDNF/TrkB signaling pathway in rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(16):8283.
63. Walsh JJ, Scribbans TD, Bentley RF, Kellawan JM, Gurd B, Tschakovsky ME. Neurotrophic growth factor responses to lower body resistance training in older adults. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(3):315-23.
64. Liu Y, Fu X, Zhao X, Cui R, Yang W. The role of exercise-related FNDC5/irisin in depression. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1461995.
65. Zhang Y, Zhang X, Lin S. Irisin: a bridge between exercise and neurological diseases. *Heliyon*. 2022;8(12):1-6.
66. Peng J, Wu J. Effects of the FNDC5/Irisin on elderly dementia and cognitive impairment. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:863901.
67. Trettel CdS, Pelozin BRdA, Barros MP, Bachi ALL, Braga PGS, Momesso CM, et al. Irisin: an anti-inflammatory exerkine in aging and redox-mediated comorbidities. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1106529.
68. Belviranlı M, Okudan N. Exercise training increases cardiac, hepatic and circulating levels of brain-derived neurotrophic factor and irisin in young and aged rats. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2018;36(3):20180053.
69. Muhammad MH, Ahmed NE, El-Shaer NO. Exercise rescues cognitive deterioration in naturally aged rats via PGC1 α /FNDC5/irisin/AMPK signaling pathway to restore redox, endothelial, and neuronal homeostasis. *Bulletin of Egyptian Society for Physiological Sciences*. 2024;44(2):106-20.
70. Azimi M, Gharakhanlou R, Naghdi N, Khodadadi D, Heysieattalab S. Moderate treadmill exercise ameliorates amyloid- β -induced learning and memory impairment, possibly via increasing AMPK activity and up-regulation of the PGC-1 α /FNDC5/BDNF pathway. *Peptides*. 2018;102:78-88.
71. Izawa S, Nishii K, Aizu N, Kito T, Iwata D, Chihara T, et al. Effects of aerobic exercise and resistance training on cognitive function: Comparative study based on FNDC5/irisin/BDNF pathway. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2024:1-9.
72. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P, Di Liegro I. Physical activity and brain health. *Genes*. 2019;10(9):720.
73. De la Rosa A, Solana E, Corpas R, Bartrés-Faz D, Pallàs M, Vina J, et al. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific Reports*. 2019;9(1):3337.
74. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metabolism*. 2016;24(2):332-40.
75. Xue X, Liu B, Hu J, Bian X, Lou S. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. *Nutrition & Metabolism*. 2022;19(1):52.
76. Saheli M, Moshrefi M, Baghalishahi M, Mohkami A, Firouzi Y, Suzuki K, Khoramipour K. Cognitive fitness: harnessing the strength of exerkines for aging and metabolic challenges. *Sports*. 2024;12(2):57.
77. Han H, Zhao Y, Du J, Wang S, Yang X, Li W, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through Histone H3 lactylation in microglia. *Immunity & Ageing*. 2023;20(1):63.
78. Lei Z, Mozaffaritarab S, Kawamura T, Koike A, Kolonics A, Kéringier J, et al. The effects of long-term lactate and high-intensity interval training (HIIT) on brain neuroplasticity of aged mice. *Heliyon*. 2024;10(2).
79. Chow Z-S, Moreland AT, Macpherson H, Teo W-P. The central mechanisms of resistance training and its effects on cognitive function. *Sports Medicine*. 2021;51(12):2483-506.

80. Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, Tropea D. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience*. 2016;325:89-99.
81. Setiawan HK, Rivarti AW, Herawati L, Hidayati HB, Othman Z. Circulating IGF-1 related exercise associated with improved spatial memory in elderly mice. *Retos*. 2024;60:27-33.
82. Kang D-w, Bressel E, Kim D-y. Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. *Experimental Gerontology*. 2020;132:110842.
83. Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage*. 2016;131:142-54.
84. Rich B, Scadeng M, Yamaguchi M, Wagner PD, Breen EC. Skeletal myofiber vascular endothelial growth factor is required for the exercise training-induced increase in dentate gyrus neuronal precursor cells. *The Journal of Physiology*. 2017;595(17):5931-43.
85. Behjati A, Babai Mazrae No A, Faramarzi M. The effect of resistance training on vascular endothelial growth factor (VEGF) in older women. *Iranian Journal of Ageing*. 2015;10(3):156-65.
86. Kraemer RR, Kraemer BR. The effects of peripheral hormone responses to exercise on adult hippocampal neurogenesis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1202349.
87. Cho S-Y, Roh H-T. Effects of exercise training on neurotrophic factors and blood-brain barrier permeability in young-old and old-old women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(24):16896.
88. Zarezadehmehrizi A, Hong J, Lee J, Rajabi H, Gharakhanlu R, Naghdi N, et al. Exercise training ameliorates cognitive dysfunction in amyloid beta-injected rat model: possible mechanisms of Angiostatin/VEGF signaling. *Metabolic Brain Disease*. 2021;36(8):2263-71.
89. Vonderwalde I, Kovacs-Litman A. Aerobic exercise promotes hippocampal neurogenesis through skeletal myofiber-derived vascular endothelial growth factor. *The Journal of Physiology*. 2018;596(5):761.
90. Latimer CS, Searcy JL, Bridges MT, Brewer LD, Popović J, Blalock EM, et al. Reversal of glial and neurovascular markers of unhealthy brain aging by exercise in middle-aged female mice. *PloS one*. 2011;6(10):e26812.
91. Joris PJ, Mensink RP, Adam TC, Liu TT. Cerebral blood flow measurements in adults: a review on the effects of dietary factors and exercise. *Nutrients*. 2018;10(5):530.
92. Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2010;30:493-503.
93. Renke MB, Marcinkowska AB, Kujach S, Winklewski PJ. A systematic review of the impact of physical exercise-induced increased resting cerebral blood flow on cognitive functions. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:803332.
94. Tomoto T, Verma A, Kostroske K, Tarumi T, Patel NR, Pasha EP, et al. One-year aerobic exercise increases cerebral blood flow in cognitively normal older adults. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2023;43(3):404-18.
95. Xu X, Jerskey BA, Cote DM, Walsh EG, Hassenstab JJ, Ladino ME, et al. Cerebrovascular perfusion among older adults is moderated by strength training and gender. *Neuroscience Letters*. 2014;560:26-30.
96. Stigger FS, Zago Marcolino MA, Portela KM, Plentz RDM. Effects of exercise on inflammatory, oxidative, and neurotrophic biomarkers on cognitively impaired individuals diagnosed with dementia or mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2019;74(5):616-24.
97. Speisman RB, Kumar A, Rani A, Foster TC, Ormerod BK. Daily exercise improves memory, stimulates hippocampal neurogenesis and modulates immune and neuroimmune cytokines in aging rats. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013;28:25-43.
98. 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 Research Reviews*. 2020;62:101108.
99. Zhang Q, Lei Y-H, Zhou J-P, Hou Y-Y, Wan Z, Wang H-L, Meng H. Role of PGC-1 α in mitochondrial quality control in neurodegenerative diseases. *Neurochemical Research*. 2019;44:2031-43.

100. Srivastava S. The mitochondrial basis of aging and age-related disorders. *Genes*. 2017;8(12):398.
101. Marques-Aleixo I, Oliveira PJ, Moreira PI, Magalhães J, Ascensão A. Physical exercise as a possible strategy for brain protection: evidence from mitochondrial-mediated mechanisms. *Progress in Neurobiology*. 2012;99(2):149-62.
102. García-Mesa Y, Colie S, Corpas R, Cristòfol R, Comellas F, Nebreda AR, et al. Oxidative stress is a central target for physical exercise neuroprotection against pathological brain aging. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2016;71(1):40-9.
103. Liang J, Wang C, Zhang H, Huang J, Xie J, Chen N. Exercise-induced benefits for Alzheimer's disease by stimulating mitophagy and improving mitochondrial function. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13:755665.
104. Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *Journal of Neurochemistry*. 2017;143(4):418-31.
105. Zhao N, Xia J, Xu B. Physical exercise may exert its therapeutic influence on Alzheimer's disease through the reversal of mitochondrial dysfunction via SIRT1–FOXO1/3–PINK1–Parkin-mediated mitophagy. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(1):1.