Archive of SID

● مقاله تحقیقی

تأثیر یک دوره تمرین با شدت متوسط بر سطوح LRP1 پلاسمایی و آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی در رت‌های آلزایمری القا شده

مصطفی زرین‌افضل[۱]، یاسر کاظم‌زاده[۲]✉، سعید صداقتی[۲]،
ساناز میرزاییان[۳]، عبدالعلی بنایی‌فر[۴]

چکیده

مقدمه: رسوب آمیلوئید بتا (Aβ) در مغز موجب شروع بیماری آلزایمر می‌شود. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت متوسط بر سطوح انتقال‌دهنده‌های Aβ پلاسمایی (LRP1) و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی در رت‌های آلزایمری القاشده بود.

روش بررسی: بدین منظور ۳۰ سر رت نژاد ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۰±۱۹۱ گرم به روش تصادفی ساده به سه گروه مساوی شامل Aβ+ورزش، Aβ و کنترل تقسیم شدند. رت‌های گروه‌های اول و دوم از طریق تزریق Aβ1-42 به فضای درون بطنی آلزایمری شدند. گروه Aβ+تمرین پس از ۳ روز ریکاوری، تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته را تجربه نمودند. بقیه گروه‌ها به زندگی عادی خود ادامه دادند.

یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین میانگین سطوح Aβ هیپوکمپ، Aβ پلاسما و LRP1 پلاسمایی در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۰۱). همچنین نتایج آزمون تعقیبی LSD بیانگر بیشترین اختلاف میانگین گروه Aβ+ورزش با گروه Aβ در متغیرهای فوق بود.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکمپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در بیماری آلزایمر در رت‌های آزمایشگاهی شود.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، بیماری آلزایمر، آمیلوئید بتا، LRP1

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و دوم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۹، مسلسل ۷۳)
تاریخ دریافت: ۹۹/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۰/۱۴

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران
(✉مؤلف مسئول)
yaser.kazemzadeh@yahoo.com
۳. دانشیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، اسلامشهر، ایران
۴. دانشیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، تهران، ایران

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

برآوردهای کنونی حاکی از آن است که حدود ۳۳/۹ میلیون نفر در سراسر جهان به بیماری آلزایمر مبتلا هستند. با رشد نامتناسب جمعیت مسن، آلزایمر که رایج‌ترین شکل زوال عقل در میان افراد مسن است، آماده تبدیل شدن به یک بحران سلامتی عمومی است. پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ شیوع بیماری آلزایمر به بیش از ۱۰۰ میلیون نفر برسد [۱]. پیری مهمترین عامل خطر برای بیماری آلزایمر است که با اختلال تدریجی در دستگاه‌های تخریبی در ارتباط است [۲]. حتی کاهش نسبتاً کم در بروز این بیماری می‌تواند تأثیر قابل‌توجهی در هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی داشته باشد. گزارش شده است که تأخیر ۵ ساله در شروع زوال عقلی موجب کاهش ۵۰ درصدی در تعداد موارد زوال عقل خواهد شد [۳]. با این‌که تحقیقات بی‌شماری در این زمینه صورت گرفته است و داروهای متعددی نیز برای مقابله با این بحران پیش رو ارائه شده است، درمان‌های فعلی به دلیل کارایی محدود، عوارض جانبی قابل‌توجه و به‌طورکلی عدم تغییر چشمگیر در مسیر بیماری آلزایمر ناکام مانده‌اند [۴]. درحالی‌که مطالعات بیشتری برای شناسایی درمان‌های دارویی مؤثر نیاز است، شیوع فزاینده بیماری آلزایمر و افزایش هزینه مراقبت‌های بهداشتی، روش‌های در دسترس و کارآمد برای مقابله با این بیماری را می‌طلبد. همراه با نبود درمان متداولی که بتواند این بیماری را متوقف کند، انگیزه بزرگی به سمت تلاش‌های مربوط به تشخیص اولیه و پیشگیری از بیماری آلزایمر وجود دارد. عادات شیوه زندگی که به‌طور بالقوه می‌تواند از پیشرفت بیماری جلوگیری کرده یا آن را کند نماید، به‌طور ویژه‌ای مهم است؛ چرا که انحطاط عصبی در این بیماری تا یک دهه یا بیشتر قبل از ظهور علائم بالینی شروع می‌شود [۵].

پروتئین پیش ساز آمیلوئید[1] یک پروتئین ترا غشایی[2] است که به‌طور زیادی در مغز بیان می‌شود و در سیناپس‌های عصبی تمرکز می‌یابد. این پروتئین در حفاظت عصبی و به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رشد سلول عصبی، تعاملات سلول–سلول یا سلول–ماتریکس و در شکل‌پذیری سیناپسی[3] نقش دارد. رسوب رسوب آمیلوئید بتا (Aβ) در مغز به‌عنوان پلاک‌های پیری و آنژیوپاتی آمیلوئیدی مغزی[4] آبشاری از رویدادها را آغاز می‌کند که موجب شروع بیماری آلزایمر می‌شود. تجمع داخل‌سلولی Aβ می‌تواند از یک سلول به سلول دیگر متصل به آن منتقل شود که منجر به پیشرفت تدریجی بیماری‌زایی در بیماری آلزایمر می‌شود [۶]. انباشتگی سلولی تجمعات پروتئینی مختلف و کاهش کارایی تخریب لیزوزومی و پروتئوزومی با پیشرفت بیماری در ارتباط است؛ چرا که نقص آنها می‌تواند منجر به انباشته شدن داخل‌سلولی تجمعات Aβ شود [۷]. به علاوه، نقص آنزیم‌های تخریب‌کننده Aβ و فرایند پاکسازی غیرطبیعی لیپوپروتئین‌ها نقشی حیاتی در علت‌شناسی این بیماری ایفا می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کاهش تخریب و/یا پاکسازی Aβ در سمیت انباشتگی و آثار سمیت سلولی[5] درگیر می‌شود. تغییر متابولیسم پپتید Aβ نقش مهمی در آبشار بیماری‌زایی که در آلزایمر درگیر می‌شود، ایفا می‌کند. به خاطر ارتباط نزدیک بین Aβ و بیماری آلزایمر، کاهش سطوح Aβ یک شیوه درمانی مؤثر برای این بیماری به شمار می‌رود [۸] [۹].

از سوی دیگر، قویاً برای پیشگیری از بیماری‌های عصبی و به تعویق انداختن فرآیندهای پیری، به انجام ورزش توصیه شده است. یافته‌های مطالعات حاکی از آن است که فعالیت جسمانی به‌عنوان روشی بی‌خطر، کم‌هزینه و مؤثر در پیشگیری و بهبود علائم بیماری آلزایمر مطرح است. فعالیت ورزشی منظم نقش حفاظت نورونی دارد، نوروتروفین‌ها را به‌صورت مثبت تنظیم می‌کند و بر ادراک، حجم مغز و فعالیت شبکه عصبی در

1. Amyloid precursor protein (APP)
2. Transmembrane protein

3. Synaptic plasticity
4. Cerebral amyloid angiopathy (CAA)
5. Cytotoxic

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات کنترل شده بر روی افراد مسن که از لحاظ ادراکی سالم هستند و بزرگسالان با اختلال حافظه، آثار مطلوبی دارد [۱۰]. همچنین، افزایش فعالیت جسمانی به‌طور بالقوه از طریق آثار آن بر نشانگر زیستی Aβ در مغز، با کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی همراه است [۱۰]. به‌طورکلی، نتایج مطالعات ورزشی در مورد تعادل Aβ مغزی، که نقش محوری در توسعه بیماری آلزایمر دارد، به دلیل تنوع یافته‌ها چالش برانگیز بوده است. به‌طوری که کاهش [۱۱] و عدم تغییر [۱۲] سطوح Aβ مغزی به‌دنبال تمرین جسمانی گزارش شده است. همچنین، یافته‌های متناقضی نیز در مورد عوامل درگیر در پاکسازی Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی به چشم می‌خورد [۱۳، ۱۴]. به علاوه، تاکنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح انتقال‌دهنده‌های Aβ پلاسمایی، یعنی sLRP و ارتباط آن با Aβ مغزی گزارش نشده است. بنابراین، با توجه به آثار مثبت متعددی که ورزش می‌تواند بر پیشگیری و حتی درمان این بیماری داشته باشد، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط بر پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئینی-۱ (LRP1)[1] پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی در رت‌های آلزایمری است.

روش بررسی

این تحقیق به روش تجربی و به صورت طرح تحقیقی پیش‌آزمون - پس‌آزمون اجرا گردید و اثر پاسخ سنجیده شد. آزمودنی‌های این مطالعه را تعداد ۳۰ سر رت ۸ هفته‌ای با میانگین وزن ۱۰±۱۹۱ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور ایران تشکیل دادند. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت‌ها به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) به‌منظور آشناسازی، در معرض نوارگردان قرار گرفتند. سپس، رت‌ها به طور تصادفی به سه گروه مساوی ده‌تایی شامل گروه Aβ+ورزش، گروه Aβ و گروه کنترل تقسیم شدند. رت‌های گروه‌های اول و دوم از طریق تزریق Aβ1-42 به فضای درون بطنی آلزایمری شدند.

به‌منظور آماده‌سازی پپتید Aβ1-42، ابتدا Aβ1-42 را در محلول سالین حل می‌کنیم تا pH محلول به ۷/۴ برسد. سپس، محلول حاصل سه روز قبل از استفاده در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد تا Aβ1-42 به‌صورت متراکم[2] درآید [۱۵]. برای القا آلزایمر، در ابتدا، رت‌ها پس از استراحت شبانه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵mg/Kg) و زایلازین (۲/۵mg/Kg) بی‌هوش شدند. سپس، برای انجام جراحی استرئوتاکسی[3] از دستگاه استرئوتاکس استفاده شد. بدین منظور، سر حیوان در دستگاه استرئوتاکس ثابت شد و با ایجاد شکاف طولی در بخش خلفی جمجمه، کانول‌های مخصوص تزریق در داخل بطن‌های جانبی در موقعیت ۰/۸ عقب برگما، ۱/۵ میلی‌متر در طرفین شکاف طولی، و ۲/۵ میلی‌متر پایین‌تر از سطح جمجمه قرار می‌گیرند. تزریق درون بطنی شکل متراکم Aβ1-42 (هر طرف پنج میکرولیتر) با استفاده از میکروسرنگ همیلتون صورت گرفت. برای اطمینان از محل درست تزریق، در مغز دو تا از رت‌ها رنگ تزریق شد و پس از کشتار، محل تزریق بررسی شد.

گروه Aβ+تمرین پس از سه روز ریکاوری، تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط به مدت چهار هفته را تجربه نمودند. بقیه گروه‌ها به زندگی عادی خود ادامه دادند. همچنین، گروه‌های بدون تمرین هم‌زمان با گروه تمرینی و با مدت مشابه با آنها در معرض نوارگردان خاموش قرار گرفتند تا شرایط محیطی برای همه رت‌ها یکسان باشد.

جهت انجام پروتکل تمرین، رت‌ها بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه از ساعت ۹ صبح تا ۲/۳۰ بعد از ظهر و از شنبه تا چهارشنبه به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته با شدت و مدت مورد نظر) به تمرین پرداختند. رت‌ها در هفته اول و دوم با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در دو ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با

1. low-density Lipoprotein Receptor related Protein

2. Aggregate
3. Stereotactic surgery/stereotaxy

www.SID.ir

Archive of SID

شکل ۱- پروتکل تمرین هوازی

وقفه ۵ دقیقه‌ای (استراحت غیرفعال، به‌منظور جلوگیری از خستگی عضلانی) روی نوارگردان دویدند. در هفته سوم با افزایش شدت و زمان فعالیت، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در سه ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای بین ست‌ها دویدند. در هفته چهارم، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در چهار ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای بین ست‌ها به فعالیت پرداختند [۱۶، ۱۷]. رت‌های گروه تمرین هوازی در طول مدت جلسات تمرینی پایش شدند و با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کند و یا دست‌کاری با یک اسفنج تشویق به ادامه دویدن شدند.

در پایان دوره تمرینی، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با تزریق مخلوط کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. سپس، سینه حیوان شکافته شده و پس از آشکار شدن قلب، خون‌گیری به‌طور مستقیم از بطن چپ صورت پذیرفت. نمونه‌های خونی پس از سانتریفوژ و به دست آوردن پلاسما در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. همچنین، سر حیوان جدا شد و مغز آن به‌صورت سالم بیرون آورده شد. پس از آن، هیپوکمپ راست به‌منظور اندازه‌گیری سطوح آمیلوئیدبتای مغزی استخراج شد. بافت هیپوکمپ هموژنیزه شد و بخش محلول آن جدا گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. اندازه‌گیری میزان LRP1 پلاسمایی، سطوح Aβ1-42 مغزی و سطوح Aβ1-42 پلاسمایی با استفاده از کیت‌های تجاری (شرکت کازابیو[1] ساخت کشور چین) و روش الایزا (مدل بیوتک[2] ساخت کشور امریکا) انجام شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌های این پژوهش از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی استفاده گردید. از آمار توصیفی برای محاسبه میانگین و انحراف معیار داده‌ها و از آمار استنباطی برای مقایسه گروه‌ها با هم استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌های پیش‌آزمون با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف انجام شد. به‌منظور تجزیه‌وتحلیل یافته‌های پژوهش علاوه بر آمار توصیفی، برای بررسی نتایج بین گروهی از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه با آزمودن تعقیبی LSD استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS نگارش ۲۶ انجام گرفت. از برنامه اکسل ۲۰۱۶ برای رسم نمودار استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نرمال بودن داده‌ها را در متغیرهای مقادیر LRP-1، سطوح Aβ هیپوکمپ و پلاسما نشان داد. همچنین همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لوین در تمامی گروه‌های تحقیق مورد تأیید قرار گرفت. بنابراین، برای آزمون فرضیه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین سه گروه Aβ+ورزش، Aβ و کنترل، در متغیرهای Aβ هیپوکمپ،

1. Cusabio
2. BIOTEK

www.SID.ir

Archive of SID

Aβ پلاسما و LRP1 محلول پلاسمایی اختلاف معنی‌داری بود (جدول ۱).

نتایج آزمون تعقیبی LSD در متغیر Aβ هیپوکمپ نشان داد که بین گروه‌های تزریق Aβ+ورزش و تزریق Aβ (p=۰/۰۰۱)، تزریق Aβ+ورزش و کنترل (p=۰/۰۰۱) و تزریق Aβ و کنترل (p=۰/۰۰۱) در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌دار بود. در متغیر Aβ پلاسما نشان داد که بین گروه‌های تزریق Aβ+ورزش و تزریق Aβ (p=۰/۰۰۱)، تزریق Aβ+ورزش و کنترل (p=۰/۰۰۱) در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌دار بود؛ اما بین گروه‌های تزریق Aβ و کنترل (p=۰/۲۰۲) اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. همچنین در متغیر LRP1 محلول پلاسمایی نشان داد که بین گروه‌های تزریق Aβ+ورزش و تزریق Aβ (p=۰/۰۰۱)، تزریق Aβ+ورزش و کنترل (p=۰/۰۰۱) و تزریق Aβ و کنترل (p=۰/۰۲۶) در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌دار بود (جدول ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر نخستین مطالعه در خصوص بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت متوسط بر LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی در رت‌های آلزایمری القاشده بود. آلزایمر با استرس اکسیداتیو و التهاب شناخته می‌شوند و اعتقاد بر این است که متابولیسم غیرطبیعی Aβ، منجر به سطوح بالای الیگومرهای سمی Aβ همراه با استرس اکسیداتیو و التهاب، یک چرخه بیماریزا برای آلزایمر را تشکیل می‌دهد. درحالی‌که مرحله آغازین این تخریب عصبی هنوز مشخص نشده است، تصور می‌شود که این تغییرات

جدول ۱- سطوح متغیرهای وابسته در گروه‌های مورد مطالعه همراه با نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه

متغیر	گروه			مقدار p
	Aβ + ورزش	Aβ	کنترل	
Aβ هیپوکمپ[a]	۰/۷۱۶±۰/۰۷۹	۰/۹۱۴±۰/۱۱	۰/۴۳۹±۰/۰۷۱	*۰/۰۰۱
Aβ پلاسما [b]	۰/۶۹۱±۰/۰۷۱	۰/۵۴۵±۰/۰۹۹	۰/۴۹۱±۰/۰۹	*۰/۰۰۱
LRP-1 [c]	۶/۹۲۱±۱/۳۷۱	۴/۸۰۵±۰/۷۶۳	۳/۶۲±۰/۹۲۹	*۰/۰۰۱

a: پیکومول بر میلی‌گرم بافت؛ b: پیکومول بر میلی‌لیتر پلاسما؛ c: میکروگرم بر میلی‌لیتر پلاسما
* وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

www.SID.ir

جدول ۲- نتایج آزمون تعقیبی LSD بین گروه‌های مختلف در متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	مقایسه گروه‌ها	با یکدیگر	اختلاف میانگین	خطای استاندارد	مقدار p بین‌گروهی
Aβ هیپوکمپ [a]	تزریق Aβ+ورزش	تزریق Aβ	۰/۱۹۸	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
		کنترل	۰/۲۷۶	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
	تزریق Aβ	کنترل	۰/۴۷۴	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
Aβ پلاسما [b]	تزریق Aβ+ورزش	تزریق Aβ	۰/۱۴۶	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
		کنترل	۰/۱۹۹	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
	تزریق Aβ	کنترل	۰/۰۵۳	۰/۰۴۱	۰/۲۰۲
LRP-1 [c]	تزریق Aβ+ورزش	تزریق Aβ	۲/۱۱۶	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
		کنترل	۳/۳۰۱	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
	تزریق Aβ	کنترل	۱/۱۸۵	۰/۵۱۴	*۰/۰۲۶

a: پیکومول بر میلی‌گرم بافت؛ b: پیکومول بر میلی‌لیتر پلاسما؛ c: میکروگرم بر میلی‌لیتر پلاسما
* وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

دهه‌ها قبل از تشخیص بالینی آغاز می‌شود. در واقع، در تصویربرداری رادیولوژی نشان داده شده است که تجمع Aβ بیست سال قبل یا بیشتر از اولین علائم بالینی بیماری آلزایمر شروع می‌شود [۱۸]. گزارش شده است که تجمع Aβ با اختلال در عملکرد سیناپسی [۱۹]. کاهش رشد نورونیت [۲۰]، آتروفی مغزی و کاهش عملکرد شناختی همراه است [۲۱].

همسو با نتایج تحقیق حاضر یعقوبی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که سطوح Aβ1-42 هیپوکمپ موش‌های آلزایمری گروه کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود و در موش‌های گروه‌های تمرین آلزایمری با دو شدت پایین و بالا نسبت به گروه کنترل آلزایمر به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود [۲۲]. همچنین ادلارد و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند پنج ماه دویدن اختیاری روی چرخ دوار منجر به کاهش معنی‌داری در پلاک‌های خارج سلولی Aβ در قشر قدامی (۳۸٪) و قشر واقع در سطح هیپوکمپ (۵۳٪) و هیپوکمپ (۴۰٪) شد [۱۱]. چو و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان، سطوح Aβ1-42 را در موش‌های ۱۳ ماهه آلزایمری کاهش داد [۲۳]. تزو-وی و همکاران[1] (۲۰۱۵) گزارش کردند که ۱۰ هفته تمرین تردمیل در موش‌های ترنسژنیک APPswe/PS1dE9، سطوح Aβ محلول را هیپوکمپ و آمیگدال کاهش می‌دهد [۱۳]. فلاح‌محمدی و همکاران (۱۳۹۳) نشان داد که ۶ هفته تمرین

1. Tzu-Wei et al.

Archive of SID

دویدن اختیاری روی چرخ دوار موجب کاهش سطوح آمیلوئید بتای قشر مغز در موش‌های صحرایی دیابتی تحریک شده با آلوکسان می‌شود [۲۴]. با این‌حال، جانکوفسکی و همکاران[1] (۲۰۰۳) گزارش کردند که موش‌های ترنسژنیک APPswe/PS1dE9 که در معرض ۶/۵ ماه غنی‌سازی محیطی قرار گرفتند، بار آمیلوئیدی بالاتر همراه با افزایش در تجمع Aβ و Aβ تام را نشان می‌دهند [۲۵].

همراستا با نتایج پژوهش حاضر در بخش Aβپلاسما فلاح‌محمدی و همکاران [۲۲] در تحقیق خود به بررسی تأثیر ترکیبی تمرین اختیاری و مصرف عصاره آلیوم پارادوکسوم بر سطوح Aβ1-42 پلاسمایی موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته و نشان دادند که میزان Aβ1-42 پلاسمایی گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. در سد خونی–مغزی، پروتئین‌ها و پپتیدها می‌توانند از طریق سیستم‌های انتقال (حامل‌های ویژه یا گیرنده‌ها) در هر دو جهت عبور کنند. پروتئین Aβ نیز به‌طور فعال از خون به سمت مغز توسط گیرنده فرآورده نهایی گلایکاسیون پیشرفته[2] و از مغز به سمت خون توسط پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئینی-۱[3] (LRP1) و نیز گلیکوپروتئین-P [4] منتقل می‌شود. اما در سد خونی- مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر، RAGE تنظیم مثبت و LRP1 و P-gp تنظیم منفی می‌شوند. این موضوع می‌تواند منجر به کاهش پاکسازی و انتقال به خارج از مغز Aβ و افزایش انتقال آن به درون مغز شود که در نتیجه افزایش بیشتر رسوب Aβ را در مغز و کاهش آن در پلاسما را در پی خواهد داشت [۲۶]. با توجه به این سازوکار به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی ممکن است این الگو را در سد خونی–مغزی معکوس نموده که در نتیجه منجر به افزایش پاکسازی Aβ از مغز به سمت خون و کاهش انتشار این پروتئین از خون به سمت مغز شود [۹، ۱۳]. بنابراین، می‌توان گفت که افزایش سطوح Aβ1-42 پلاسمایی احتمالاً ناشی از کاهش تجمع و افزایش پاکسازی این پروتئین در مغز باشد. این توضیح می‌تواند نتیجه مشاهده شده در مطالعه حاضر را مبنی بر بالا بودن سطوح Aβ1-42 پلاسمایی در گروه تزریق Aβ و گروه تزریق Aβ + ورزش توجیه نماید. بدین مفهوم که احتمالاً افزایش جبرانی پاکسازی از مغز در گروه تزریق Aβ و افزایش پاکسازی ناشی از ورزش از مغز در گروه تزریق Aβ + ورزش موجب بالا بودن سطوح Aβ پلاسمایی نسبت به گروه کنترل شده است. یکی دیگر از سازوکارهای بالقوه افزایش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی، افزایش سطوح LRP1 در سد خونی–مغزی و همچنین، افزایش LRP1 محلول پلاسمایی است که پاکسازی و آن از مغز را تسهیل می‌کند [۱۴].

مطالعات مختلف سازوکارهای متفاوتی را برای کاهش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی پیشنهاد نموده‌اند. ادلارد و همکاران (۲۰۰۵) بیان کردند که تمرین اختیاری ممکن است متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و آبشار Aβ را در راستای کاهش تولید Aβ میانجی‌گری کند. سازوکار احتمالی دیگری در رابطه با ورزش و سطوح Aβ عبارت از این است که تنظیم مثبت فعالیت پروتئازوم ناشی از ورزش است که می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (که در تولید Aβ نقش مهمی دارد) را میانجی‌گری نماید [۹]. چو و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که فعالیت ورزشی، احتمالاً از طریق تنظیم فرآیند پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یا افزایش تخریب و پاک‌سازی Aβ می‌تواند مقادیر پلاک‌های Aβ مغز را کاهش دهد [۲۳]. یکی دیگر از سازوکارهای بالقوه کاهش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی، افزایش سطوح LRP1 در سد خونی–مغزی و همچنین، افزایش LRP1 محلول پلاسمایی است که پاکسازی و آن از مغز را تسهیل می‌کند [۱۴]. در مطالعه حاضر، سطوح LRP1 در سد خونی- مغزی اندازه‌گیری نشد، اما افزایش LRP1 محلول پلاسمایی به دنبال تمرین ورزشی نشان داده شد.

1. Jankowsky et al.
2. Receptor for –RAGE AdvancedGlycation End-Products
3. low-density Lipoprotein Receptor related Protein
4. P-glycoprotein-P-gp

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعه حاضر نشان داد که سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در گروه تزریق Aβ1-42 افزایش یافت. این افزایش احتمالاً مربوط به افزایش جبرانی برای پاکسازی بیشتر Aβ بوده است. از سوی دیگر، گروه تزریق Aβ + ورزش به‌طور قابل توجهی سطوح LRP1 محلول پلاسمایی را افزایش دادند که احتمالاً به دلیل آثار سودمند ورزش بر این فاکتور است. گزارش‌ها حاکی از آن است که سطوح LRP1 محلول در بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با افراد سالم کمتر است [۲۷]. افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در خون حیوانات آلزایمری احتمالاً به دلیل افزایش جبرانی این فاکتور برای پاکسازی Aβ است [۱۴]. افزایش سطوح LRP1 می‌تواند ناشی از یک مکانیسم بازخورد باشد که منجر به افزایش سطح LRP1 بعد از ورزش به‌منظور از بین بردن Aβ از مغز می‌شود. همسو با نتایج پژوهش حاضر لین و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که ورزش روی تردمیل بیان LRP1 را در هیپوکمپ افزایش می‌دهد [۱۳]. همچنین در پژوهشی دیگر مور و همکاران (۲۰۱۶) نیز افزایش LRP1 پلاسما در رت‌های آلزایمری را گزارش کردند و نشان می‌دهد که جریان Aβ توسط LRP1 همراه با افزایش تخریب پروتئولیتیک Aβ به ترخیص Aβ از مغز کمک می‌کند. به دنبال حمل Aβ مغز به خون (تقریباً نیمی از کل Aβ مشتق از CNS)، Aβ متصل به LRP1 در خون آزاد و به سمت کبد و احتمالاً کلیه‌ها برای حذف نهایی می‌رود [۲۸].

به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای بیماری آلزایمر موجب افزایش سطوح Aβ در مغز و پلاسما می‌شود. همچنین، سطوح LRP1 محلول پلاسمایی نیز افزایش جبرانی می‌یابد. بااین‌حال، تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و پاک‌سازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکمپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در بیماری آلزایمر در رت‌های آزمایشگاهی داشته باشد. نتایج پژوهش حاضر یک راهبرد ساده برای مقاومت در مقابل توسعه نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر در مغز را تقویت نماید.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر با شناسه اخلاق IR.IAU.PS.REC.1399.170 در دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی مصوب و مورد تأیید قرار گرفت.

تعارض در منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارضی در منافع انتشار این مقاله وجود ندارد.

References

1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. The lancet neurology. 2011; 10(9):819-828. doi:10.1016/S1474-4422(11)70072-2
2. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. Nature. 2011; 477(7362):90-94. doi:10.1038/nature10357
3. Kawas CH, Brookmeyer R. Aging and the public health effects of dementia. The New England Journal of Medicine. 2001; 344(15):1160-1161. doi:10.1056/NEJM200104123441509.
4. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. The lancet neurology. 2010; 9(7):702-716. doi:10.1016/s1474-4422(10)70119-8
5. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clinic proceedings. 2011; 86(9):876-884. doi:10.4065/mcp.2011.0252
6. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M. Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β-amyloid. The Journal of neuroscience. 2012; 32(26):8767-8777. doi:10.1523/JNEUROSCI.0615-12.2012

www.SID.ir

Archive of SID

7. Agholme L, Hallbeck M, Benedikz E, Marcusson J, Kågedal K. Amyloid-β secretion, generation, and lysosomal sequestration in response to proteasome inhibition: involvement of autophagy. Journal of Alzheimer's disease. 2012; 31(2):343-358. doi:10.3233/JAD-2012-120001
8. Bates KA, Verdile G, Li QX, Ames D, Hudson P, Masters CL, et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid-beta peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. Molecular psychiatry. 2009; 14(5):469-486. doi:10.1038/mp.2008.96
9. Adlard PA, James SA, Bush AI, Masters CL. beta-Amyloid as a molecular therapeutic target in Alzheimer's disease. Drugs of today. 2009; 45(4):293-304. doi:10.1358/dot.2009.45.4.1353853
10. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011; 108(7):3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
11. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. The journal of neuroscience. 2005; 25(17):4217-4221. doi:10.1523/JNEUROSCI.0496-05.2005
12. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, Cracchiolo JR, Wefes IM, Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable beta-amyloid deposition. NeuroReport. 2004; 15(11):1751-1754. doi:10.1097/01.wnr.0000137183.68847.4e
13. Lin TW, Shih YH, Chen SJ, Lien CH, Chang CY, Huang TY, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. Neurobiology of learning and memory. 2015; 118:189-197. doi:10.1016/j.nlm.2014.12.005
14. Herring A, Yasin H, Ambrée O, Sachser N, Paulus W, Keyvani K. Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in TgCRND8 mice. Brain pathology. 2008; 18(1):32-39. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00094.x
15. Prakash A, Medhi B, Chopra K. Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid-β induced experimental model of Alzheimer's disease. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2013; 110:46-57. doi:10.1016/j.pbb.2013.05.015
16. Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. Neurobiology of disease. 2012; 45(3):1153-1162. doi:10.1016/j.nbd.2011.12.039
17. Dao AT, Zagaar MA, Alkadhi KA. Moderate Treadmill Exercise Protects Synaptic Plasticity of the Dentate Gyrus and Related Signaling Cascade in a Rat Model of Alzheimer's Disease. Molecular neurobiology. 2015;52(3):1067-1076. doi:10.1007/s12035-014-8916-1
18. Villemagne VL, Rowe CC. Long night's journey into the day: amyloid-β imaging in Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2013;33 Suppl 1:S349-359. doi:10.3233/jad-2012-129034
19. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. Nature reviews. Molecular cell biology. 2007;8(2):101-112. doi:10.1038/nrm2101
20. Manczak M, Mao P, Calkins MJ, Cornea A, Reddy AP, Murphy MP, et al. Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2010;20 Suppl 2(Suppl 2):S609-631. doi:10.3233/jad-2010-100564
21. Cash DM, Ridgway GR, Liang Y, Ryan NS, Kinnunen KM, Yeatman T, et al. The pattern of atrophy in familial Alzheimer disease: volumetric MRI results from the DIAN study. Neurology. 2013;81(16):1425-1433. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a841c6
22. Yaghoubi A, Saghebjoo M, Fallah Mohammadi Z, Hedayati M, Hajizadeh Moghaddam A. Effects of continuous training intensity on amyloid beta1-42(aβ1-42) levels in hippocampus of homocysteine-induced alzheimer's model rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2016;18(11):83-93.
23. Cho JY, Um HS, Kang EB, Cho IH, Kim CH, Cho JS, et al. The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. International journal of molecular medicine. 2010;25(3):337-346. doi:10.3892/ijmm_00000350
24. Falah mohammadi Z, Ebrahimzadeh M. The effect of allium paradoxum extract combined with voluntary wheel running on brain amyloid beta (aβ1-42) levels in diabetic male rats. Journal of Sport Biosciences. 2013;1(16):21-34. [Persian]. doi:10.22059/jsb.2013.30455
25. Jankowsky JL, Xu G, Fromholt D, Gonzales V, Borchelt DR. Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2003;62(12):1220-1227. doi:10.1093/jnen/62.12.1220
26. Jolivalt CG, Hurford R, Lee CA, Dumaop W, Rockenstein E, Masliah E. Type 1 diabetes exaggerates features of Alzheimer's disease in APP transgenic mice. Experimental neurology. 2010;223(2):422-431. doi:10.1016/j.expneurol.2009.11.005
27. Sagare A, Deane R, Bell RD, Johnson B, Hamm K, Pendu R, et al. Clearance of amyloid-beta by circulating lipoprotein receptors. Nature medicine. 2007;13(9):1029-1031. doi:10.1038/nm1635
28. Moore KM, Girens RE, Larson SK, Jones MR, Restivo JL, Holtzman DM, et al. A spectrum of exercise training reduces soluble Aβ in a dose-dependent manner in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiology of disease. 2016;85:218-224. doi:10.1016/j.nbd.2015.11.004

www.SID.ir

Archive of SID

The effect of a moderate-intensity interval training on the plasma levels of LDL receptor-related protein-1 (LRP1) and cerebral and plasma levels of amyloid beta in induced Alzheimer's rats

Mostafa Zarin Afzal[1], Yaser Kazemzadeh[2]✉, Saeed Sedaghati [2], Sanaz Mirzayan[3], Abdolali Banaeifar[4]

Abstract

Background: Deposition of amyloid beta (Aβ) in the brain triggers Alzheimer's disease. The aim of the present study was to investigate the effect of moderate-intensity interval training the plasma levels of LDL receptor-related protein-1 (LRP1) and cerebral and plasma levels of amyloid beta in induced Alzheimer's rats.

Materials and methods: For this purpose, 30 eight-week-old Wistar rats with an average weight of 191±10 g were randomly divided into three equal groups: Aβ+exercise, Aβ, and the control group. The rats of the first and second groups became Alzheimer's by injecting Aβ1-42 into the intraventricular space. After three days of recovery, the Aβ+exercise group experienced moderate-intensity intermittent aerobic exercise for four weeks. The other groups continued their normal lives.

Results: The results of one-way analysis of variance showed that there was a significant difference between the average levels of hippocampal Aβ, plasma Aβ, and plasma LRP1 in different groups (p=0.001). Also, the results of LSD post hoc test showed the greatest difference between the mean of Aβ+exercise group and Aβ group in the above variables.

Conclusion: In summary, the results of the present study indicated that the moderate-intensity interval training can increase the plasma levels of LRP1 and environmental clearance of Aβ levels in the hippocampus, resulting in the modulation and control of factors affecting Alzheimer's disease in laboratory rats.

Keywords: Aerobic Exercise, Alzheimer's Disease, beta Amyloid, LRP1 protein/human

1. PhD student of exercise physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran,
2. Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (✉Corresponding author)
yaser.kazemzadeh@yahoo.com
3. Associate professor, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4. Associate professor, Azad University, Tehran Jonoub Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

www.SID.ir