

تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین

راضیه نوروزی کاخکی^۱، مرضیه ثاقب جو^۲، علی ثقه الاسلامی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مغز، اندامی با سازش پذیری بالا در پاسخ‌های مورفولوژیک، متابولیک و عملکردی به ورزش و تغذیه است. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر مصرف امگا ۳ و تمرین هوازی بر سطح عامل رشد عصبی (NGF یا Nerve growth factor) هیپوکامپ در موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین بود.

روش‌ها: ۹۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar (با سن ۱۲ هفته و میانگین وزن $219/99 \pm 12/60$ گرم)، به ۹ گروه تقسیم شدند. برای القای بیماری آلزایمر، از تزریق هوموسیستئین با دز $0/6$ مولار به درون بطن مغز موش‌ها استفاده شد. تمرین هوازی روی نوار گردان (۵ روز در هفته، با شدت ۵۵-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و مکمل (روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته اعمال گردید. ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه مداخله، موش‌ها بی‌هوش و جراحی شدند و بافت هیپوکامپ جدا شد. داده‌ها با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey تحلیل گردید ($P < 0/05$).

یافته‌ها: در آزمودنی‌های سالم، مصرف امگا ۳ باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF شد ($P = 0/001$). انجام تمرین ($P = 0/990$) و همراه نمودن تمرین و امگا ۳ ($P = 0/210$)، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد. در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF گردید ($P = 0/020$) و مصرف امگا ۳ ($P = 0/930$) و همراه نمودن آن با تمرین ($P = 0/220$)، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد انجام تمرین و مصرف امگا ۳ به عنوان مداخلات درمانی در راهبردهای پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر، به صورت‌های مختلفی تأثیر می‌گذارد.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، امگا ۳، بیماری آلزایمر، عامل رشد عصبی

ارجاع: نوروزی کاخکی رضیه، ثاقب جو مرضیه، ثقه الاسلامی علی. تأثیر تمرین هوازی و مصرف امگا ۳ بر سطح عامل رشد عصبی هیپوکامپ موش‌های نر سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر شده با هوموسیستئین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۹): ۳۹۲-۴۰۰

دادن سیناپس می‌شود (۳). میکروگلیال فعال و استروسیت‌ها، پلاک‌های آمیلوئید مجاور را شناسایی می‌کنند که منجر به افزایش سطوح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و عامل نکروز تومور می‌شود (۴). پاسخ‌های التهابی در مغز، ممکن است عملکرد استروسیت را تغییر دهد و باعث اختلال عملکرد سیستم نوروتروفین شود (۵).

نوروتروفین‌ها از جمله عامل رشد عصبی (NGF) یا Nerve growth factor، مهم‌ترین عوامل تروفیکی شناخته شده در

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD یا Alzheimer's disease) یک بیماری شایع، پیش رونده و غیر قابل درمان است و موجب انحطاط غیر قابل برگشت سلول‌های مغزی می‌شود که باعث مهار توانایی فکری و از دست دادن شناخت و تغییر در رفتار و توانایی انجام فعالیت‌های روزمره می‌گردد (۱). یکی از مشخصه‌های این بیماری، تجمع پپتید آمیلوئید بتا است (۲). در واقع، بیماری آلزایمر، یک بیماری عصبی مرتبط با آسیب‌شناسی آمیلوئید بتا در مغز است که منجر به از دست

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲- دانشیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۳- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

سیستم عصبی هستند و بر تکثیر، بقا و مرگ سلول‌های عصبی و غیر عصبی تأثیر می‌گذارند (۶) و نقش مهمی در عملکرد و ترمیم نورونی ایفا می‌نمایند. آن‌ها رشد آکسونی در نورون‌های حسی، بازسازی عصب در پاسخ به آسیب و همچنین شاخه‌زایی جانبی پایانه‌های عصبی آسیب ندیده را تنظیم می‌کنند (۷). عامل رشد عصبی، دارای ساختاری پروتئینی و محصول یک ژن واقع در کروموزوم ۱ است (۶). عامل رشد عصبی، سبب افزایش ترمیم اعصاب محیطی، رگ‌زایی و تسریع بهبود عصب می‌شود (۸) و افزایش سطح آن، باعث مهار سلول‌های عصبی در شروع مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌گردد و موجب ادامه‌ی حیات سلول عصبی می‌شود. علاوه بر این، به تمایز پذیری سلول‌های بنیادی عصبی به شکل سلول‌های عصبی بالغ منجر می‌گردد (۹).

تحقیقات نشان داده است که NGF رشد جوانه‌ی آکسونی را تقویت می‌کند و مکانیسم تولید نورون را تنظیم می‌نماید (۱۰). بیان NGF در مناطق خاصی از مغز اتفاق می‌افتد و بیشترین سطح آن در قاعده‌ی مغز و نورون‌های کولینرژیک سیتال (به عنوان مثال، نئوکورتکس، هیپوکامپ، آمیگدال و غده‌ی بویایی) یافت می‌شود (۶). نتایج برخی مطالعات نشان داده است، ورزش هوازی از طریق افزایش جریان خون مغزی، باعث تسهیل رشد و عملکرد عصبی می‌شود که این تغییرات عروقی، سبب افزایش شکل‌پذیری قشری (بیشتر در ناحیه‌ی هیپوکامپ)، رشد و محافظت ساختار عصبی می‌گردد (۱۱). به نظر می‌رسد فعالیت بدنی در افراد سالم نیز موجب افزایش تکثیر سلول‌های عصبی در هیپوکامپ می‌گردد که این افزایش تکثیر سلولی، منجر به افزایش تقاضا برای مواد مغذی از طریق افزایش عروق عصبی می‌شود و در نهایت، این مکانیسم‌ها، موجب پیشرفت در یادگیری می‌گردد (۱۲). مطالعه بر روی سالمندان سالم نشان می‌دهد که می‌توان با افزایش فعالیت بدنی و فعالیت ذهنی، بهبود رژیم غذایی و تغییر در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا، باعث حفظ سلامت مغز گردید و خطر ابتلا به زوال عقل را کاهش داد (۱۳).

درمان‌های دارویی مختلفی برای بهبود بیماری آلزایمر به کار می‌رود. بعضی از این راه‌های درمانی شامل جبران کمبود استیل کولین، درمان‌های محافظت‌کننده از نورون‌ها، ایجاد بافت عصبی و استفاده از داروهای ضد افسردگی، ضد روان‌پریشی، داروهای ضد تشنج و داروهای تقویت‌کننده‌ی شناختی است که مصرف اغلب این داروها با عوارض جدی همراه است (۲۰). در نتیجه، باید روش‌هایی مانند فعالیت‌های تحریک‌کننده‌ی فکری، مداخلات رژیم غذایی و فعالیت بدنی، برای پیش‌گیری و درمان این بیماری معرفی گردد (۱۲). با توجه به بررسی‌های انجام شده، مطالعه‌ای در خصوص مصرف هم‌زمان امگا ۳ و انجام تمرین هوازی بر سطح NGF به عنوان یک عامل مهم در محافظت نورونی در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر و سالم یافت نشد. به نظر می‌رسد انجام تحقیقات در این زمینه از ارزش خاصی در خصوص شناخت مکانیسم‌های درگیر در خصوص اثرات تمرین و دریافت مکمل در پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر برخوردار باشد و تغییرات حاصل را از بعد پیش‌گیری، کنترل و درمان بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار دهد.

روش‌ها

آزمودنی‌های مطالعه: تعداد ۹۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar با دامنه‌ی وزنی ۱۵۰-۱۰۰ گرم و سن ۸ هفته‌ای پژوهشکده‌ی شمال انستیتو پاستور ایران (آمل) خریداری شد. بعد از منتقل کردن به محیط

سیستم عصبی هستند و بر تکثیر، بقا و مرگ سلول‌های عصبی و غیر عصبی تأثیر می‌گذارند (۶) و نقش مهمی در عملکرد و ترمیم نورونی ایفا می‌نمایند. آن‌ها رشد آکسونی در نورون‌های حسی، بازسازی عصب در پاسخ به آسیب و همچنین شاخه‌زایی جانبی پایانه‌های عصبی آسیب ندیده را تنظیم می‌کنند (۷). عامل رشد عصبی، دارای ساختاری پروتئینی و محصول یک ژن واقع در کروموزوم ۱ است (۶). عامل رشد عصبی، سبب افزایش ترمیم اعصاب محیطی، رگ‌زایی و تسریع بهبود عصب می‌شود (۸) و افزایش سطح آن، باعث مهار سلول‌های عصبی در شروع مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌گردد و موجب ادامه‌ی حیات سلول عصبی می‌شود. علاوه بر این، به تمایز پذیری سلول‌های بنیادی عصبی به شکل سلول‌های عصبی بالغ منجر می‌گردد (۹).

تحقیقات نشان داده است که NGF رشد جوانه‌ی آکسونی را تقویت می‌کند و مکانیسم تولید نورون را تنظیم می‌نماید (۱۰). بیان NGF در مناطق خاصی از مغز اتفاق می‌افتد و بیشترین سطح آن در قاعده‌ی مغز و نورون‌های کولینرژیک سیتال (به عنوان مثال، نئوکورتکس، هیپوکامپ، آمیگدال و غده‌ی بویایی) یافت می‌شود (۶). نتایج برخی مطالعات نشان داده است، ورزش هوازی از طریق افزایش جریان خون مغزی، باعث تسهیل رشد و عملکرد عصبی می‌شود که این تغییرات عروقی، سبب افزایش شکل‌پذیری قشری (بیشتر در ناحیه‌ی هیپوکامپ)، رشد و محافظت ساختار عصبی می‌گردد (۱۱). به نظر می‌رسد فعالیت بدنی در افراد سالم نیز موجب افزایش تکثیر سلول‌های عصبی در هیپوکامپ می‌گردد که این افزایش تکثیر سلولی، منجر به افزایش تقاضا برای مواد مغذی از طریق افزایش عروق عصبی می‌شود و در نهایت، این مکانیسم‌ها، موجب پیشرفت در یادگیری می‌گردد (۱۲). مطالعه بر روی سالمندان سالم نشان می‌دهد که می‌توان با افزایش فعالیت بدنی و فعالیت ذهنی، بهبود رژیم غذایی و تغییر در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا، باعث حفظ سلامت مغز گردید و خطر ابتلا به زوال عقل را کاهش داد (۱۳).

بر اساس نتایج یک مطالعه، انجام تمرین هوازی به مدت ۱۶ هفته در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، باعث افزایش حجم هیپوکامپ نسبت به گروه شاهد شد (۱۴). همچنین، بر اساس گزارش برخی مطالعات، تمرینات با شدت پایین در مقایسه با تمرینات با شدت بالاتر، به دلیل وارد نمودن استرس کمتر می‌تواند باعث افزایش بیشتری در سطح نوروتروفین‌ها در ناحیه‌ی هیپوکامپ شود (۹). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، تمرین با شدت پایین مورد مطالعه قرار گرفت.

اسیدهای چرب غیر اشباع امگا ۳ مانند دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA, C22:6, n-3) یا Docosahexaenoic acid و ایکوزاپنتانوئیک اسید (EPA, C20:5, n-3) یا

موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله دوم (هفته دوم تا چهارم)، موش‌ها ابتدا به مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۱۲ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند و به تدریج در طی ۳ هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۰ متر در دقیقه رسید. در مرحله سوم (هفته پنجم تا هشتم)، موش‌ها با همین سرعت (شدت تمرین معادل ۵۵-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و مدت ادامه دادند و ۸ هفته را به پایان رساندند (۲۱). شیب نوار گردان در طول دوره‌ی مطالعه صفر درجه بود. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک الکتریکی، آموزش حیوانات از طریق تحریک صوتی انجام گرفت تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه اجتناب کنند.

میزان مصرف امگا ۳: گروه‌های دریافت کننده امگا ۳، در طول ۸ هفته، روزانه ۸۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، مکمل امگا ۳ (روغن ماهی منهدان، تهیه شده از شرکت Sigma آلمان با شماره‌ی محصول: F-۸۰۲۰) حاوی ۱۲ درصد دوکوزاهگزانوئیک اسید و ۱۸ درصد ایکوزاپنتانوئیک اسید به صورت خوراکی به روش گاواژ (۲ ساعت قبل از تمرین) دریافت کردند (۲۲). همچنین، برای جلوگیری از اثر استرس ناشی از گاواژ در گروه‌های مکمل، هم‌زمان به گروه‌های غیر مکمل نیز آب خوراندند شد. لازم به ذکر است، تمامی مراحل اجرایی پژوهش شامل کانول‌گذاری، القای بیماری آلزایمر، اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرین، کشتار و بافت‌برداری، بر اساس آیین‌نامه‌ی کمیته‌ی اخلاق در پژوهش زیستی دانشگاه مازندران انجام شد. نمونه‌برداری و ارزیابی آزمایشگاهی: ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین و مصرف امگا ۳، تمامی موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس سر آن‌ها جدا گردید. ابتدا با استفاده از تیغ جراحی، جمجمه شکافته شد و مغز خارج گردید. مغز سالم توسط تیغ جراحی به طور دقیق از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ، به کمک اطلس Paxinos-Watson، هیپوکامپ از سیستم لیمبیک جدا، شستشو و در نیتروژن مایع فرو برده شد و برای آنالیزهای بعدی در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری گردید.

سطح NGF هیپوکامپ با استفاده از کیت NGF مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت شرکت Cusabio Biotech و وهان، چین، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. حساسیت کیت اندازه‌گیری، ۰/۱۹۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. طبق توصیه‌ی شرکت سازنده، ابتدا ۱۰۰ میلی‌گرم بافت در ۱ میلی‌لیتر

پژوهش، آزمودنی‌ها به مدت یک هفته در شرایط جدید نگهداری شدند و در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت هوای 50 ± 5 درصد، چرخه‌ی روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی‌کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند. تعداد ۵۰ سر از موش‌ها، جهت القای آلزایمر به صورت تصادفی انتخاب و ۴۰ سر نیز برای گروه‌های سالم در نظر گرفته شدند. در نهایت، پس از القای بیماری آلزایمر و رسیدن وزن موش‌ها به دامنه‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (جهت اندازه‌گیری وزن موش‌ها، از ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۱ گرم استفاده شد)، موش‌ها به صورت تصادفی در ۹ گروه ۱۰ تایی شامل ۱- سالم + تمرین، ۲- سالم + تمرین + امگا ۳، ۳- سالم + امگا ۳، ۴- مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین، ۵- مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳، ۶- مبتلا به بیماری آلزایمر + امگا ۳، ۷- شاهد سالم، ۸- شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و ۹- شم تقسیم شدند.

در تمامی مراحل تحقیق، موش‌ها به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند. لازم به ذکر است که بعد از جراحی و مراحل تمرین، ۱۹ سر موش (مطابق تعداد مشخص شده در جدول ۱) به علت مرگ و یا ناتوانی در انجام تمرین، از مراحل تحقیق حذف شدند.

القای هوموسیستئین و کانول‌گذاری: گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (به ترتیب با دزهای ۵۰ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس سر موش‌ها درون دستگاه استروتاکس (Stereotaxic) قرار داده شد و بر اساس اطلس Paxinos-Watson، ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ راست و چپ به مختصات $L = \pm 1/7$ (بر حسب میلی‌متر) و $H = 2/8$ (بر حسب میلی‌متر)، توسط دستگاه استروتاکس و اطلس راهنما علامت‌گذاری شدند و کانول درون هیپوکامپ قرار داده شد و به کمک سیمان دندان‌پزشکی به جمجمه متصل گردید. سپس، یک هفته بعد از کانول‌گذاری، محلول هوموسیستئین (خریداری شده از شرکت Sigma ساخت کشور آمریکا، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) به حجم ۱ میکرولیتر، در مدت ۲ دقیقه به درون بطن مغز موش‌های گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر و شم تزریق شد. مقدار مؤثر هوموسیستئین برای تخریب نورونی و ایجاد بیماری آلزایمر، ۰/۶ مولار (۰/۸۶ میکروگرم برای هر موش) تعیین شده است (۲). از آزمون Shuttle box نیز برای بررسی تغییرات رفتاری و اطمینان از ایجاد بیماری آلزایمر ناشی از تزریق هوموسیستئین بر بافت هیپوکامپ استفاده گردید.

شیوه‌نامه‌ی تمرین هوازی: تمرین تداومی روی نوار گردان برای ۵ روز در هفته با شدت پایین اجرا شد که متشکل از سه مرحله‌ی آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار بود. در مرحله‌ی اول (هفته‌ی اول)،

جدول ۱. مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن موش‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر قبل و بعد از ۸ هفته تمرین و مصرف امگا ۳

شاخص	گروه	وزن (گرم)		گروه	وزن (گرم)	
		میانگین \pm انحراف معیار			میانگین \pm انحراف معیار	
		پیش آزمون	پس آزمون		پیش آزمون	پس آزمون
وزن (گرم)	شاهد سالم (n = ۹)	۲۲۳/۱۱ \pm ۱۱/۹۲	۳۰۱/۱۱ \pm ۲۳/۲۸	سالم + تمرین + امگا ۳ (n = ۶)	۲۱۴/۳۸ \pm ۷/۷۶	۳۳۲/۱۳ \pm ۱۸/۴۵
شاهد بیماری آلزایمر (n = ۸)	۲۱۸/۱۳ \pm ۱۴/۶۲	۳۲۳/۸۸ \pm ۴۱/۴۷	بیماری آلزایمر + تمرین (n = ۹)	۲۲۱/۳۳ \pm ۱۱/۶۹	۳۲۷/۳۳ \pm ۴۴/۹۹	
شم (n = ۶)	۲۲۰/۰۰ \pm ۱۰/۹۵	۳۱۴/۱۷ \pm ۳۲/۰۱	بیماری آلزایمر + امگا ۳ (n = ۸)	۲۲۵/۳۸ \pm ۱۳/۴۵	۳۱۱/۲۵ \pm ۲۷/۹۹	
سالم + تمرین (n = ۹)	۲۱۴/۴۴ \pm ۵/۲۷	۳۳۲/۷۸ \pm ۲۴/۷۳	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ (n = ۸)	۲۲۷/۶۲ \pm ۱۱/۹۹	۳۰۷/۳۸ \pm ۳۱/۷۳	
سالم + امگا ۳ (n = ۸)	۲۱۵/۶۳ \pm ۱۹/۵۳	۳۳۴/۱۳ \pm ۲۰/۲۸	-	-	-	

یافته‌ها

مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به وزن موش‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر قبل و بعد از ۸ هفته مداخله در جدول ۱ آمده است.

مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط داده‌های حاصل از آزمون Shuttle box (زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک) در جدول ۲ آمده است.

بر اساس نتایج، بین زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P = ۰/۰۰۱$). یافته‌های حاصل از مقایسه‌های جفتی در گروه‌های مختلف نشان داد که این شاخص، در گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر + امگا ۳، مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین، مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ و شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر در مقایسه با گروه شاهد سالم (مقادیر P در تمام مقایسه‌ها برابر با ۰/۰۰۱) و گروه شم (مقادیر P در تمام مقایسه‌ها برابر با ۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری کمتر بود، اما تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شاهد سالم و شم مشاهده نشد ($P = ۰/۹۶۰$). این یافته‌ها، تأیید می‌کند که موش‌های گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، در اثر تزریق محلول هوموسیستین دچار بیماری آلزایمر شدند.

بافر فسفات نمکی با اسیدیته‌ی ۷/۴ به کمک هوموژنایزر، یکنواخت شد. بعد از سانتریفیوژ ۵ دقیقه‌ای با شتاب ۱۰۰۰۰ دور در دقیقه، محلول فوقانی جهت سنجش در روش ELISA (طبق بروشور کیت) استفاده شد. به طور خلاصه، ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های مجهول و استانداردها در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت انکوبه شدند. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر آنتی‌بادی بیوتین‌دار اضافه و بار دیگر، یک ساعت در همان دما انکوبه شدند. پس از شستشو و سپس افزودن ۱۰۰ میکرولیتر آویدین-آنزیم، یک ساعت انکوباسیون و سپس، شستشو، افزودن ۱۰۰ میکرولیتر سویسترا کروموزن، ۱۰ دقیقه انکوباسیون و سپس توقف و خوانش نتایج صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: از آزمون Shapiro-Wilk برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد و آزمون Levene's برای بررسی همسانی واریانس‌ها مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض همسانی واریانس‌ها، برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری $P < ۰/۰۵۰$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

جدول ۲. مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به داده‌های حاصل از آزمون شاتل باکس در ابتدای پژوهش

شاخص	گروه	شاهد سالم	شاهد بیماری آلزایمر	شم	بیماری آلزایمر + تمرین	بیماری آلزایمر + امگا ۳	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳
زمان تأخیر در ورود به محفظه‌ی تاریک (ثانیه)		۱۸۳/۷۸ \pm ۸۲/۲۹	۲۵/۵۰ \pm ۲۱/۷۸ #*	۱۶۵/۵۰ \pm ۴۵/۱۰	۲۳/۴۴ \pm ۱۵/۹۶ #*	۲۳/۷۵ \pm ۱۸/۲۰ #*	۲۵/۵۰ \pm ۲۵/۵۲ #*

*: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر ($P < ۰/۰۵۰$)

وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شم ($P < ۰/۰۵۰$)

جدول ۳. مقادیر میانگین و انحراف معیار سطح Nerve growth factor (NGF) هیپوکامپ آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش

شاخص	گروه	میانگین \pm انحراف معیار	گروه	میانگین \pm انحراف معیار
NGF (پیکوگرم در هر میلی گرم بافت)	شاهد سالم	۳۶/۹۵ \pm ۱۱/۹۲	سالم + تمرین + امگا ۳	۲۴/۷۷ \pm ۵/۵۸
	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر	۲۲/۱۵ \pm ۵/۰۳	بیماری آلزایمر + تمرین	۳۵/۲۷ \pm ۶/۹۷
	شم	۲۶/۸۱ \pm ۴/۳۷	بیماری آلزایمر + امگا ۳	۲۶/۰۱ \pm ۴/۷۷
	سالم + تمرین	۳۷/۹۸ \pm ۱۲/۹۹	بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۳۱/۷۲ \pm ۱۱/۸۷
	سالم + امگا ۳	۶۹/۵۵ \pm ۱۷/۲۸	-	-

NGF: Nerve growth factor

مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P = ۰/۰۰۹$). همچنین، سطح NGF در گروه مبتلا به بیماری آلزایمر + تمرین در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر، به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P = ۰/۰۲۰$). از طرفی، بین سطح NGF هیپوکامپ در گروه بیماری آلزایمر + امگا ۳ ($P = ۰/۹۳۰$) و گروه بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳ ($P = ۰/۲۲۰$) در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر، به دنبال مصرف ۸ هفته مکمل امگا ۳، سطح NGF در موش‌های سالم نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معنی‌داری داشت. انجام تمرین و همراه نمودن تمرین و مصرف امگا ۳، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد. در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار سطح NGF در مقایسه با شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر گردید و مصرف امگا ۳ و همراه نمودن مصرف امگا ۳ و تمرین، تغییر معنی‌داری در سطح NGF ایجاد نکرد.

در جدول ۳، مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح NGF هیپوکامپ آزمودنی‌ها در انتهای پژوهش آمده است. بر اساس یافته‌های حاصل از آزمون آماری، بین سطح NGF هیپوکامپ در گروه‌های سالم ($P = ۰/۰۰۱$) و گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر ($P = ۰/۰۰۵$) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد.

بر اساس نتایج ارایه شده در جدول ۴، سطح NGF هیپوکامپ در گروه سالم + امگا ۳ در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۱$) و بین سطح NGF هیپوکامپ گروه سالم + تمرین ($P = ۰/۹۹۰$) و سالم + تمرین + امگا ۳ ($P = ۰/۲۱۰$) در مقایسه با گروه شاهد سالم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. ذکر این نکته نیز ضروری است که سطح NGF در گروه سالم + امگا ۳ در مقایسه با گروه‌های سالم + تمرین و سالم + تمرین + امگا ۳ به طور معنی‌داری بالاتر بود ($P = ۰/۰۰۱$).

در بررسی‌های انجام شده در نتایج جدول ۳ و ۴ در زمینه‌ی داده‌های مربوط به گروه‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، مشاهده شد که سطح NGF هیپوکامپ در گروه شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر در

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی Tukey در مورد مقایسه‌های زوجی گروه‌ها در سطح Nerve growth factor (NGF) هیپوکامپ

مقدار P	گروه‌ها	مقدار P	گروه‌ها
۰/۰۰۱*	سالم + امگا ۳ و سالم + تمرین + امگا ۳	۰/۰۰۹*	شاهد سالم و شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر
۰/۰۲۰*	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + تمرین	۰/۲۱۰	شاهد سالم و شم
۰/۹۳۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + امگا ۳	۰/۹۰۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و شم
۰/۲۲۰	شاهد مبتلا به بیماری آلزایمر و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۹۹۰	شاهد سالم و سالم + تمرین
۰/۲۲۰	بیماری آلزایمر + تمرین و بیماری آلزایمر + امگا ۳	۰/۰۰۱*	شاهد سالم و سالم + امگا ۳
۰/۹۵۰	بیماری آلزایمر + تمرین و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۲۱۰	شاهد سالم و سالم + تمرین + امگا ۳
۰/۷۴۰	بیماری آلزایمر + امگا ۳ و بیماری آلزایمر + تمرین + امگا ۳	۰/۰۰۱*	سالم + تمرین و سالم + امگا ۳
-	-	۰/۱۶۰	سالم + تمرین و سالم + تمرین + امگا ۳

* وجود تفاوت معنی‌دار ($P < ۰/۰۵۰$) بین دو گروه مورد مطالعه

استنباط می‌شود که تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، از طریق افزایش سطح NGF هیپوکامپ، تأثیر مثبتی در جهت کاهش علائم این بیماری ایجاد نماید، اما در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری در سطح NGF پس از تمرین مشاهده نشد؛ از این رو، احتمال این وجود دارد که شدت تمرین مورد استفاده در جهت کمک به کنترل بیماری آلزایمر مفید بوده است، اما این شدت در جهت افزایش سطح NGF به عنوان عاملی در جهت پیش‌گیری از بروز بیماری آلزایمر، مؤثر واقع نشده است (۲۶).

رژیم غذایی حاوی مقادیر زیاد امگا ۳، به طور مستقیم با افزایش حجم ماده‌ی خاکستری در ناحیه‌ی کورتیکولیمبیک مرتبط است که نشان دهنده‌ی نیروی مؤثر برای شکل‌گیری حافظه و تحریک قشر مغز است (۲۷). در مطالعه بر روی افراد مبتلا به بیماری آلزایمر متوسط که به مدت ۱۸ ماه امگا ۳ (۲ گرم DHA) دریافت می‌کردند، تفاوت معنی‌داری در کاهش عملکرد گروه مصرف‌کننده‌ی امگا ۳ و گروه دارونما دیده شد؛ در حالی که هیچ تأثیری در حجم کل مغز نداشت (۱۷).

Jose شواهد مستقیمی برای تأثیر اسید چرب غیر اشباع امگا ۳ روی زوال عقل یافت نکرد و بیان نمود که آزمایش‌های موجود، اثر مثبت معنی‌دار مصرف مکمل امگا ۳ را بر عملکرد شناختی سالمندان سالم نشان نمی‌دهد (۲۸). در مطالعه‌ی حاضر نیز، مصرف امگا ۳ به مدت ۸ هفته، افزایش معنی‌داری در سطح NGF موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر نداشت؛ در حالی که سبب افزایش این عامل در موش‌های سالم گردید. بنا بر این، احتمال می‌رود چنانچه در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، دز بالاتری از امگا ۳ مصرف می‌شد، می‌توانست بهبود معنی‌داری بر سطح این عامل در جهت کنترل علائم بیماری آلزایمر ایجاد نماید.

Chiu و همکاران در مطالعه‌ی پر روی افراد مسن با اختلال شناختی خفیف و شدید (مبتلا به بیماری آلزایمر) که روزانه ۱۲۰ میلی‌گرم EPA + ۱۸۰ میلی‌گرم DHA به مدت ۶ ماه دریافت نمودند، نشان دادند که دز پایین امگا ۳ در افراد با اختلال شناختی شدید، هیچ تأثیری در عملکرد شناختی ندارد؛ در حالی که در افراد مسن با اختلال شناختی خفیف، بهبود در عملکرد شناختی مشاهده شد (۸).

Kotani و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به اختلال شناختی و بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر که به مدت سه ماه روزانه ۲۴۰ میلی‌گرم DHA و ۲۴۰ میلی‌گرم اسید چرب غیر اشباع آراشیدوئیک مصرف کردند، در نهایت بهبود فوری عملکرد حافظه در گروه اختلال خفیف دیده شد، اما در آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر بهبودی یافت نشد (۲۹). بر اساس نتایج یک مطالعه، ترکیب فعالیت بدنی و مصرف مکمل DHA در جوانندگان (افزایش

تحقیقات نشان می‌دهد، فعالیت ورزشی در پیش‌گیری از کاهش عملکرد شناختی و بهبود عملکرد ذهنی و شناختی نقش دارد (۲۳). از طرفی، تغذیه نیز به عنوان یک روش سازگاری در توسعه‌ی مهارت‌های شناختی محسوب می‌شود و عوامل تغذیه‌ای می‌تواند بر پردازش مغز از طریق تنظیم گذرگاه‌های انتقال دهنده‌ی عصبی اثرگذار باشد (۹). مصرف رژیم غذایی حاوی DHA در رشد عصبی و سلامت مغز مؤثر است. حضور اسید چرب امگا ۳ به ویژه DHA به مقدار فراوان در بافت‌های عصبی، به خصوص در غشاهای عصبی و سیناپسی و همچنین در غلاف میلین و انتهای عصبی ضروری است (۱۷). با افزایش سن و در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر، سطح-DHA مغز کاهش می‌یابد که به علت کاهش مصرف رژیم غذایی حاوی اسید چرب امگا ۳ و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع است (۱۷).

بر اساس نتایج مطالعات، تجویز NGF سبب افزایش تعداد آکسون‌های میلین‌دار، ضخامت میلین و بلوغ بیشتر لایه‌های اندوتلیال می‌شود. مقدار بالای NGF نه تنها ترمیم را تسریع می‌کند، بلکه سبب توقف استحالته‌ی عصب نیز می‌گردد (۱۰). فعالیت بدنی منظم، موجب بهبود عملکردهای مغزی می‌شود؛ افزایش نوروتروفین‌ها را ارتقا می‌بخشد و از مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند (۷). فعالیت بدنی ممکن است یک عامل محافظتی قوی در برابر تحلیل عصبی باشد که در اثر افزایش سن رخ می‌دهد و باعث بهبود عملکرد شناختی می‌شود (۲۳). نتایج یک مطالعه نشان داد که انجام تمرین هوازی متوسط تا شدید به مدت ۱۶ هفته (۵ روز در هفته) در موش‌های مبتلا به بیماری آلزایمر، باعث افزایش حجم هیپوکامپ نسبت به گروه شاهد شد (۱۴).

Arcoverde و همکاران، تعداد ۲۰ زن سالمند با زوال عقل خفیف را به طور تصادفی در دو گروه مورد (تمرین هوازی روی نوار گردان به صورت ۲ بار در هفته و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) و شاهد قرار دادند. آن‌ها دریافتند که راه رفتن روی نوار گردان، ممکن است به عنوان یک روش درمانی برای بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر توصیه شود (۲۴). همچنین، نشان داده شده است که فعالیت بدنی ممکن است یک عامل محافظتی قوی در برابر تحلیل عصبی ناشی از افزایش سن باشد (۲۳). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند سطح NGF را تنظیم کند. بنا بر این به نظر می‌رسد فعالیت بدنی می‌تواند در جلوگیری از مرگ سلول‌های عصبی، اختلالات رفتاری و مرگ نورونی مفید باشد (۲۵).

در مطالعه‌ی حاضر نیز، تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطح NGF در گروه مبتلا به بیماری آلزایمر گردید. بنا بر این، چنین

تا بتوان با اطمینان بیشتری، یافته‌های به دست آمده را تحلیل نمود. در مجموع، با توجه به بهبود سطح NGF آزمودنی‌های مبتلا به بیماری آلزایمر با تمرین ورزشی با شدت ۵۵-۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و بهبود سطح NGF در آزمودنی‌های سالم با مصرف امگا ۳، این احتمال مطرح است که انجام تمرین و مصرف امگا ۳ در راهبردهای پیش‌گیری و درمان بیماری آلزایمر، می‌تواند به صورت‌های متفاوتی تأثیرگذار باشد. به منظور نتیجه‌گیری دقیق‌تر، مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی فیزیولوژی ورزش دانشگاه بیرجند می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان، مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای دکتر مهدی هدایتی، رئیس مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه شهید بهشتی به جهت همکاری صمیمانه در انجام آزمایش‌ها، اعلام می‌دارند.

۱/۲۵ درصد DHA در غذای استاندارد موش)، اثرات افزایشی بر انعطاف پذیری سیناپس و ساختار غشا در ناحیه‌ی هیپوکامپ دارد؛ به طوری که آزمودنی‌های دریافت‌کننده‌ی هر دو مداخله، سطح پروتئین‌های سیناپسی بیشتری نسبت به همتایان خود داشتند که فعالیت بدنی انجام نمی‌دادند (۳۰)، اما در مطالعه‌ی حاضر، ترکیب تمرین و مصرف امگا ۳ در هر دو گروه آزمودنی‌های سالم و مبتلا به بیماری آلزایمر، اثرات مستقل هر یک از ۲ مداخله روی سطح NGF هیپوکامپ را کاهش داد. در حقیقت، فعالیت بدنی و مصرف اسیدهای چرب امگا ۳، هر کدام به طور جداگانه سبب بهبود سطح NGF شد، اما به نظر می‌رسد اثرات زیستی فعالیت بدنی و اسیدهای چرب امگا ۳، با هم تداخل دارند؛ در نتیجه، ممکن است مصرف اسیدهای چرب موجب تغییر در اثرات فعالیت بدنی بر عملکرد عصبی شود (۱۹).

ذکر این نکته نیز ضروری است که مطالعه‌ی حاضر دارای محدودیت‌هایی مانند کم بودن حجم نمونه و عدم امکان بررسی هم‌زمان دزهای مختلف مکمل امگا ۳ و شدت‌های متفاوت تمرین بود. از این رو، پیشنهاد می‌شود که مطالعات بعدی با تعدیل این محدودیت‌ها انجام شود

References

- Beckett MW, Ardern CI, Rotondi MA. A meta-analysis of prospective studies on the role of physical activity and the prevention of Alzheimer's disease in older adults. *BMC Geriatr* 2015; 15: 9.
- Leyhe T, Andreasen N, Simeoni M, Reich A, von Arnim CA, Tong X, et al. Modulation of beta-amyloid by a single dose of GSK933776 in patients with mild Alzheimer's disease: a phase I study. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6(2): 19.
- Platenik J, Fisar Z, Buchal R, Jirak R, Kitzlerova E, Zverova M, et al. GSK3beta, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 50: 83-93.
- Faria MC, Goncalves GS, Rocha NP, Moraes EN, Bicalho MA, Gualberto Cintra MT, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res* 2014; 53: 166-72.
- Taepavarapruk P, Song C. Reductions of acetylcholine release and nerve growth factor expression are correlated with memory impairment induced by interleukin-1beta administrations: effects of omega-3 fatty acid EPA treatment. *J Neurochem* 2010; 112(4): 1054-64.
- Iulita MF, Cuello AC. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(7): 338-48.
- Dakhili A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Khazani A, Keshavarz M. The effect of 6 weeks endurance training on gene expression of nerve growth factor in sensory spinal cord of rats with diabetic neuropathy. *Iran J Diabetes Lipid Disord* 2014; 13 (3): 263-71. [In Persian].
- Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(6): 1538-44.
- Vosadi E, Ravasi A A, Choobine S, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance training and omega-3 supplementation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in male adult rat hippocampus. *Razi J Med Sci* 2013; 20 (111):50-7. [In Persian].
- Farjah GH, Ahi M, Atlasi MA, Naeimi MS. An ultra structure study on the effects of nerve growth factor and insulin-like growth factor on rat peripheral nerve regeneration. *J Ilam Univ Med Sci* 2007; 15(3): 33-40. [In Persian].
- Hosseinzadeh S, Dabidi R, V, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013; 7(1): 37-44.
- Erickson KI, Gildengers AG, Butters MA. Physical activity and brain plasticity in late adulthood. *Dialogues Clin Neurosci* 2013; 15(1): 99-108.
- Shah T, Verdile G, Sohrabi H, Campbell A, Putland E, Cheetham C, et al. A combination of physical activity and computerized brain training improves verbal memory and increases cerebral glucose metabolism in the elderly. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e487.
- Paillard T, Rolland Y, de Souto BP. Protective effects

- of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A Narrative Review. *J Clin Neurol* 2015; 11(3): 212-9.
15. Wiktorowska-Owczarek A, Berezinska M, Nowak JZ. PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24(6): 931-41.
 16. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. *J Nutr Biochem* 2010; 21(5): 364-73.
 17. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C. Omega-3 fatty acids in early prevention of inflammatory neurodegenerative disease: a focus on Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 172801.
 18. Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, Shahdat HM, Hata N, Misawa Y, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience* 1999; 93(1): 237-41.
 19. Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N, Muldoon MF, Flory JM, Erickson KI. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. *Neuropsychologia* 2014; 59: 103-11.
 20. Mowla A. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. *Iran South Med J* 2010; 13(4): 287-92. [In Persian].
 21. Ghanbari-Niaki A, Hosseinpour F, Fathi R, Daneshpouri M, Akhavan Niaki H, Zarkesh M et al. Effect of 8 weeks endurance training with two different durations on plasma HDL and ghrelin in male rats. *Iran J Endocrinol Metab* 2011; 2(13): 202-208. [In Persian].
 22. Gama CS, Canevar L, Panizzutti B, Gubert C, Stertz L, Massuda R, et al. Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: a study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 141(2-3): 162-7.
 23. Shayan A, Bagherzadeh F, Shahbazi M, Chobineh S. The effect of two types of exercise (endurance and resistance) on attention and brain derived neurotrophic factor levels in sedentary students. *Journal of Development and Motor Learning* 2014; 6(4): 433-52. [In Persian].
 24. Arcoverde C, Deslandes A, Moraes H, Almeida C, Araujo NB, Vasques PE, et al. Treadmill training as an augmentation treatment for Alzheimer's disease: a pilot randomized controlled study. *Arq Neuropsiquiatr* 2014; 72(3): 190-6.
 25. Ang ET, Dawe GS, Wong PT, Moochhala S, Ng YK. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Res* 2006; 1113(1): 186-93.
 26. Yu F, Bronas UG, Konety S, Nelson NW, Dysken M, Jack C, Jr., et al. Effects of aerobic exercise on cognition and hippocampal volume in Alzheimer's disease: study protocol of a randomized controlled trial (The FIT-AD trial). *Trials* 2014; 15: 394.
 27. Jicha GA, Markesbery WR. Omega-3 fatty acids: potential role in the management of early Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 45-61.
 28. Jose GR. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Sao Paulo Med J* 2012; 130(6): 419.
 29. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56(2): 159-64.
 30. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems. *Brain Res* 2010; 1341: 32-40.

Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model

Raziyeh Norouzi-Kakhki¹, Marziyeh Saghebjo², Ali Seghatoleslami³

Original Article

Abstract

Background: The brain is organ that has high adaptability in response to morphological, metabolic and functional to exercise and nutrition. The aim of this study was to examine the effect of omega-3 intake and aerobic training on nerve growth factor (NGF) in the hippocampus of healthy male rats and rats with homocysteine induced Alzheimer's model.

Methods: Ninety male Wistar rats (12 weeks old and mean weight 219.99 ± 12.60 g), were divided into 9 groups. To induce Alzheimer's disease, homocysteine was infused into the rats cerebroventricle at a dose of 0.6M were used. Aerobic training on a treadmill (5 days per week, with 50 to 55% of maximal oxygen consumption) were carried out and supplemented groups during the 8 weeks, daily 800 mg per kg body weight were administered omega-3 supplements. 72 hours after the last intervention session, the rats anesthetized, and surgically removed the hippocampus tissue. Data analysis using one way ANOVA and Tukey tests were performed ($P < 0.05$).

Findings: In healthy subjects, intake of omega-3 caused a significant increase in NGF level ($P = 0.001$). Exercise training and absence of omega-3 along with exercise training, had no significant effect on NGF levels ($P = 0.990$ and $P = 0.210$ respectively). In subjects with Alzheimer's disease, aerobic training caused a significant increase in NGF levels ($P = 0.020$), and omega-3 intake with its combination with exercise training, had no significant change in the level of NGF ($P = 0.930$ and $P = 0.220$ respectively).

Conclusion: It seems that exercise training and omega-3 intake in the strategy of prevention and treatment of Alzheimer's disease can affect in many different forms.

Keywords: Aerobic training, Omega 3, Alzheimer, Nerve growth factor

Citation: Norouzi-Kakhki R, Saghebjo M, Seghatoleslami A. **Effect of Aerobic Training and Omega-3 Intake on Nerve Growth Factor in the Hippocampus of Healthy Male Rats and Rats with Homocysteine Induced Alzheimer's Model.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 392-400.

1- MSc Student, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

2- Associate Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physical Education, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran

Corresponding Author: Marziyeh Saghebjo, Email: m_saghebjo@birjand.ac.ir