

اثر هشت هفته تمرین استقامتی و تجویز لیتيوم کلراید بر سطح سرمی (BDNF) رت‌های ماده مبتلا به آلزایمر

مهسا زارع^۱، دکتر عبدالصالح زر^۲، دکتر محمد امین عدالت منش^۳

نویسنده‌ی مسرول: گروه فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز
mahsazare206@yahoo.com

دریافت: ۹۴/۲/۳ پذیرش: ۹۴/۶/۴

چکیده

زمینه و هدف: آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو است که در آن توانایی‌های حافظه کاهش می‌یابد و تغییرات متعددی در مغز بیمار رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی و تجویز لیتيوم کلراید بر سطح سرمی عامل نروتروفیک مشتق از مغز (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) در رت‌های ماده مبتلا به آلزایمر می‌باشد.

روش بررسی: ۷۰ سر رت ماده نژاد اسپراگوداولی به‌طور تصادفی به هفت گروه تقسیم شدند که شامل ۱-کنترل، ۲-شام، ۳-لیتيوم کلراید ۲۰، ۴-لیتيوم کلراید ۴۰، ۵-تمرین استقامتی، ۶-تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۲۰، ۷-تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۴۰ تقسیم شدند. رت‌ها به‌وسیله تری متیل تین کلراید آلزایمری شدند. گروه‌های تمرین استقامتی، تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۲۰ و تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۴۰ به مدت هشت هفته روی نوارگردان بدون شیب با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته دویدند. گروه‌های لیتيوم کلراید ۲۰ و تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۲۰ روزانه به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان لیتيوم کلراید و گروه‌های لیتيوم کلراید ۴۰ و تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۴۰ روزانه به میزان ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان لیتيوم کلراید به مدت ۱۴ روز مصرف کردند. رت‌های گروه کنترل در طول این مدت هیچگونه فعالیت ورزشی نداشتند و تحت هیچ نوع تیماری قرار نگرفتند. جهت تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که لیتيوم کلراید، تمرین استقامتی و همچنین اثرات تعاملی آن دو میزان سرمی فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز را در مسمویت با نورتوکسین افزایش می‌دهند ولی بیشترین تاثیر در گروه تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۲۰ مشاهده شد. همچنین مسمومیت با تری متیل تین سطح سرمی فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز را به شدت در رت‌های جنس ماده کاهش می‌دهد ($P \leq 0.05$).

نتیجه گیری: بر اساس این یافته‌ها این‌طور می‌توان نتیجه گرفت که تمرین استقامتی، لیتيوم کلراید و اثر تعاملی آن‌ها در رت‌های ماده مبتلا به آلزایمر باعث افزایش سطح سرمی عامل نروتروفیک مشتق از مغز می‌شوند که در نهایت سبب بهبود بیماری آلزایمر می‌شوند.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین، لیتيوم کلراید، عامل نروتروفیک مشتق از مغز، رت

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت

۲- دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه جهرم، جهرم

۳- دکترای فیزیولوژی جانوری، استادیار گروه فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده است که به عنوان یکی از ۸ علت مرگ در افراد بالای ۶۵ سال شناخته شده است (۱). نوروتروفین‌ها دسته‌ای از عوامل نوروتروفیکی هستند. عوامل نوروتروفیکی، پروتئین‌های درونزاد ویژه‌ای هستند که نقش مهمی در ارتقای نمو، تمایز، نگهداری و شکل‌پذیری نورون‌ها در سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی، تحت شرایط فیزیولوژی و آسیب‌شناختی بازی می‌کنند (۲).

عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) به‌عنوان عضوی از خانواده‌ی نوروتروفین است که در دستگاه عصبی مرکزی به ویژه در شکل‌دهی هیپوکامپ یک ناحیه‌ی مهم برای یادگیری، حافظه و عملکردهای شناختی نقش دارد (۳). این نوروتروفین، به منظور بقا و عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک و کولینرژیک و قشر مغز، اهمیت دارد. بنابراین، دور از انتظار نخواهد بود که اختلالات متعدد مغزی از جمله بیماری آلزایمر، هانتینگتون، افسردگی، اسکیزوفرنی و سندرم رت، با تغییرات در سطوح BDNF، ارتباط دارند (۴). محققان پیشنهاد می‌دهند که رفتارها و چگونگی سبک زندگی ما بر میزان بیان فاکتور رشدی BDNF در مغز، تاثیر می‌گذارد و تجربیات توأم با سلامت عاطفی از قبیل ورزش و محیط‌های غنی شده منجر به افزایش سطوح این نوروتروفین با اهمیت می‌شوند (۵). روی هم رفته، نتایج مطالعات اخیر پیشنهاد می‌دهند که کمبود BDNF می‌تواند نقش مهمی را در به وجود آمدن شرایط بیماری فیزیولوژیکی بر عهده داشته باشد. در مقابل، افزایش این عامل محیط ورزش نقش مهمی را در درمان بیماری‌های عصبی ایفا می‌کنند (۶). لیتیم کاتیون تک ظرفیتی است، مطالعات نشان داده است که لیتیم فسفوریلاسیون پروتئین Tau را از طریق مهار گلیکوزن سنتتاز کیناز-۳ (GSK-3) کاهش می‌دهد، با این مکانیسم

بیان BDNF افزایش یافته و سبب افزایش بقای سلول‌ها می‌گردد. درمان با لیتیم در بیماران آلزایمری سبب افزایش قابل توجهی در سطح BDNF می‌گردد (۷).

از آن جایی که پدیده‌ی نورودژنراسیون ناشی از تری متیل تین (TMT) در مسیرهای پاتوژنیک اغلب اختلالات نورودژنراتیو مشارکت دارد و در پدیده‌هایی چون مرگ نورونی انتخابی و التهاب عصبی همکاری دارد، از این رو می‌تواند ابزار مفیدی برای دست‌یابی به یک مدل حیوانی از نورودژنراسیون وابسته به اختلالات شناختی و صرع را فراهم آورد (۸). وو و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که ۵ هفته تمرین نوارگردان از کاهش وابسته به سن BDNF در هیپوکامپ رت‌های میانسال جلوگیری می‌کند (۹). با توجه به مطالب گفته شده محقق به دنبال این سوال است که آیا تمرین استقامتی و لیتیم‌کلراید می‌تواند بر سطح سرمی عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در رت‌های ماده مبتلا به آلزایمر تاثیر بگذارد یا خیر.

روش بررسی

با توجه به ماهیت موضوع و اهداف، پژوهش حاضر بنیادی است و از نوع تجربی می‌باشد. این پژوهش را کلیه رت‌های اسپراگوداولی ماده تشکیل می‌دهند که از بین آن‌ها ۷۰ سر رت با سن ۸ هفته و میانگین وزن 250 ± 10 گرم از انستیتو پاستور شیراز خریداری و پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی فعالیت روی نوارگردان به‌صورت تصادفی تقسیم شدند (جدول ۱). تمام حیوانات در طی دوره‌ی پژوهش به صورت گروه‌های ۴ سر رت در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه‌ی تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره‌ی پژوهش، غذای مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی سلول‌های بنیادین شیراز به صورت پلت و با توجه به وزن کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰

هفته بود. کل دوره‌ی تمرین به ۳ مرحله‌ی آشنایی، اضافه بار حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی رت‌ها هر روز به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ تا ۸ متر بر دقیقه بر روی تردمیل راه رفتند. در مرحله اضافه بار، رت‌ها ابتدا ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه روی تردمیل راه رفتند و به تدریج در طول مدت ۲ هفته، شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی ۳۰ دقیقه و سرعت ۲۰ متر در دقیقه (معادل ۵۰ تا ۵۵ در حداکثر اکسیژن مصرفی) در مرحله حفظ یا تثبیت رسید. ضمناً در هر جلسه‌ی تمرینی ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۱۰).

جهت آماده سازی محلول لیتیوم کلراید (Li) برای دوزهای ۲۰ و ۴۰، به ترتیب مقادیر ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم لیتیوم کلراید را در ۱۰ میلی لیتر حامل (نرمال سالین) حل کرده و به ازای هر ۱ کیلوگرم وزن بدن رت مقدار ۱ میلی لیتر از محلول آماده شده به صورت درون صفاقی به حیوان تزریق شد.

به منظور بررسی اثر متغیر مستقل بر تغییرات احتمالی متغیر وابسته، طبق برنامه از پیش تعیین شده و با رعایت تمام ملاحظات اخلاقی همه حیوانات مورد مطالعه با استفاده از شیوه‌ی مناسب آسان کشی قربانی شدند. از رت‌ها ۷۲ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین در هفته هشتم خون‌گیری به عمل آمد. رت‌ها در حالی که سیر بودند (۴ ساعت قبل از کشته شدن، غذا از قفس برداشته شد، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق درون صفاقی ماده بیهوشی، (ترکیبی از کتامین و زایلازین) بیهوش شدند. و بعد از برش شکم بلافاصله خون مستقیم از قلب با سرنگ گرفته شد. نمونه‌های خونی جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه و با قدرت نسبی ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ (۱۰ کاناله ساخت شرکت سیگما آلمان) گردید. سرم خون جمع‌آوری شده از نمونه‌ها برای اندازه‌گیری‌های بعدی در فریزر با دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. و پس از آن نمونه‌های سرم

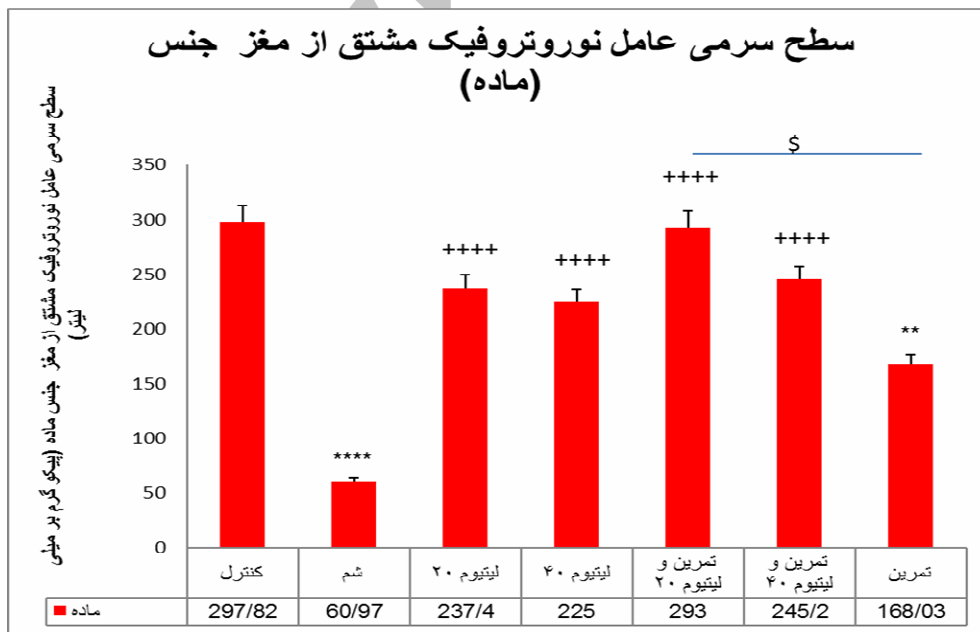
گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده می‌شد. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد در دسترس قرار داده شد. به منظور اجرای پژوهش، فرایند آلیزایمری شدن رت‌ها با تجویز تری متیل تین، یک هفته پس از سازگاری با محیط آزمایشگاه آغاز شد. جهت تهیه‌ی محلول (TMT)، مقدار ۸۰ میلی‌گرم از این ماده را درون ۱۰ میلی‌لیتر حلال (نرمال سالین) حل نموده و برای تزریق به رت‌ها آماده گردید. به ازای هر کیلوگرم وزن رت، مقدار ۱ میلی‌لیتر از این محلول آماده شد. شروع مداخلات تجربی شامل برنامه تمرینی و تجویز لیتیوم کلراید، یک هفته پس از القای آلیزایمر و نگهداری رت‌ها صورت گرفت. رت‌ها به‌طور تصادفی به هفت گروه شامل ۱- کنترل، ۲- شم، ۳- لیتیوم کلراید ۲۰، ۴- لیتیوم کلراید ۴۰، ۵- تمرین استقامتی، ۶- تمرین استقامتی و لیتیوم کلراید ۲۰ و ۷- تمرین استقامتی و لیتیوم کلراید ۴۰ تقسیم شدند. در طی هشت هفته رت‌های گروه ۵، ۶ و ۷ روی نوارگردان بدون شیب (شیب صفر درصد) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته دویدند. همچنین به گروه‌های ۳ و ۶ روزانه به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت لیتیوم کلراید و به گروه‌های ۴ و ۷ روزانه به میزان ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت لیتیوم کلراید به صورت درون صفاقی به مدت ۱۴ روز تزریق شد. رت‌های گروه کنترل در طول این مدت هیچگونه فعالیت ورزشی نداشتند و تحت هیچ نوع تیماری قرار نگرفتند و رت‌های گروه شم دوز مناسب ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن رت از تری متیل تین را به‌صورت درون صفاقی طی یک مرحله دریافت کردند. پروتکل تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوارگردان (شرکت پاور جی اُ جی ساخت کشور انگلیس ویژه رت‌ها که از نه بخش تشکیل شده و هر رت در یک قسمت آن قرار می‌گرفت) بدون شیب (شیب صفر درصد) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵-۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در

در سطح ($P \leq 0/01$) قابل مشاهده است. به دنبال بررسی مقایسه بین گروه شم و گروه‌های اثرات تعاملی تمرین و لیتيوم کلراید نتایج نشان داد که در گروه تمرین و لیتيوم کلراید ۲۰ و گروه تمرین و لیتيوم کلراید ۴۰ هر دو اختلاف معنی داری با گروه شم در سطح ($P \leq 0/0001$) نشان دهد اما بیشترین اختلاف معنی داری با گروه تمرین و لیتيوم کلراید ۲۰ می‌باشد به این ترتیب گروه تمرین و لیتيوم کلراید ۲۰ بهترین عملکرد را نشان داد و بیشترین میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را در بین گروه‌های تیمار نشان داد. همچنین در بررسی مقایسه بین گروه شم و گروه‌های تیمار با لیتيوم کلراید نتایج حاصل نشان داد که بین گروه شم و گروه لیتيوم کلراید ۲۰، گروه لیتيوم کلراید ۴۰ اختلاف معنی داری در سطح ($P \leq 0/0001$) وجود دارد. در مقایسه بین گروه‌های تیمار تنها اختلاف معنی داری بین گروه‌های تمرین و گروه تمرین و لیتيوم کلراید ۲۰ در سطح ($P \leq 0/05$) دیده شد و بین بقیه گروه‌ها اختلاف معنی داری دیده نشد (نمودار ۱).

آماده شده همراه با کیت‌های الایزا (ساخت شرکت باستر چین) برای سنجش میزان سرمی BDNF به آزمایشگاه منتقل شد. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آمار توصیفی و آمار استنباطی (آزمون تحلیل واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی توکی) استفاده شد. سطح معنی داری برای تمامی آزمون‌های آماری ($P \leq 0/05$) است.

یافته‌ها

به دنبال سنجش سطح سرمی BDNF در رت‌های ماده نتایج حاصل از تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که به دنبال تیمار با TMT در گروه شم سطح نوروتروفیک مشتق از مغز به میزان معنی داری کمتر از گروه کنترل می‌باشد ($P \leq 0/0001$). همچنین مطالعات نشان داد که به دنبال تیمار با لیتيوم کلراید و نیز تمرینات استقامتی و همچنین اثر تعاملی تمرین و لیتيوم کلراید با همدیگر سطح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز معنی دار بوده این در حالی است که بین گروه کنترل و گروه تمرین اختلاف معنی داری



* یا + اختلاف معنادار در سطح 0/05 (* نسبت به گروه کنترل و + نسبت به گروه شم)
 ** یا ++ اختلاف معنادار در سطح 0/01 *** یا +++ اختلاف معنادار در سطح 0/001 **** یا ++++ اختلاف معنادار در سطح 0/0001

تعاملی لیتيوم كلرايد (در هر دو دوز) و تمرین استقامتی میزان سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را در این مدل حیوانی افزایش می‌دهند ولی بیشترین افزایش در گروه تمرین استقامتی و لیتيوم كلرايد ۲۰ دیده می‌شود (جدول ۱).

این آزمون نشان داد که مسمومیت با تری متیل تین، سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را به شدت در رت‌های جنس ماده کاهش می‌دهد. در حالی که لیتيوم كلرايد (در هر دو دوز ۲۰ و ۴۰)، تمرین استقامتی و همچنین اثرات

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار مقادیر BDNF در گروه‌های تحقیق (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)

| تعداد | انحراف معیار ± میانگین | گروه‌ها |
|-------|------------------------|-------------------|
| ۱۰ | ۲۹۷/۸۲±۷/۴۰ | کنترل |
| ۱۰ | ۶۰/۹۶۶۰±۱۳/۱۲ | شم |
| ۱۰ | ۲۳۷/۴۰۰۰±۳۵/۶۳ | لیتيوم ۲۰ |
| ۱۰ | ۲۲۵/۰۰۰۰±۱۱۸/۲۹ | لیتيوم ۴۰ |
| ۱۰ | ۲۹۳/۰۰۰۰±۳۷/۳۰ | تمرین و لیتيوم ۲۰ |
| ۱۰ | ۲۶۷/۱۴۰۰±۲۶/۷۰ | تمرین و لیتيوم ۴۰ |
| ۱۰ | ۱۶۸/۰۲۸۰±۶۸/۹۵ | تمرین |
| ۷۰ | ۱۵۴۹/۳۵۴±۳۰۷/۳۹ | مجموع |

تعاملی لیتيوم كلرايد و تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شم افزایش یافته است. که این افزایش معنی‌داری در رت‌های دریافت کننده لیتيوم كلرايد ۲۰ و تمرین بهتر نمایان است و در میان تمام گروه‌ها بیشترین افزایش در این گروه دیده می‌شود.

BDNF، یک نوروتروفین مهم و ضروری برای تکامل قشری، انعطاف پذیری سیناپسی و بقای نورونی، می‌باشد، احتمالاً یکی از واسطه‌هایی است که در ثمربخشی بالینی داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب، نقش دارد (۱۱). تیمار دراز مدت نورون‌های قشری کشت داده شده با لیتيوم، سبب افزایش بیان BDNF می‌گردد که به‌ترتیب، فسفوریلاسیون را در باقیمانده Tyr490، افزایش داده و رسپتور TrkB (کیناز گیرنده تیروزین B) خود را فعال می‌نماید (۱۲). تیمار دراز مدت رت‌ها با لیتيوم سطوح

بحث

طبق بررسی‌های انجام شده مشخص شد که این تحقیق برای اولین بار اثرات لیتيوم كلرايد و اثرات تعاملی تمرین استقامتی و لیتيوم كلرايد بر عامل نوروتروفیک مشتق از مغز را مورد بررسی قرار داده است. در این مطالعه سطح سرمی BDNF رت‌های درمان شده با لیتيوم كلرايد دوز ۲۰ و ۴۰ در جنس ماده به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شم افزایش یافته است. که این افزایش معنی‌داری در رت‌های دریافت کننده دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن رت بیشتر نمایان است. که مبین اثرات سودمندی لیتيوم بر کاهش اختلالات شناختی در مدل دژنراسیونی هیپوکامپ است. احتمالاً لیتيوم از طریق مهار فعالیت گلیکوژن سنتتاز کیناز-۳ سبب افزایش سطح سرمی BDNF در رت‌ها می‌گردد. همین‌طور سطح سرمی BDNF رت‌های درمان شده با تمرین استقامتی و اثر

تری متیل تین ماده‌ای سمی است که به‌طور انتخابی مرگ نورونی در هیپوکامپ را سبب می‌شود، مرگ نورونی معمولاً با آپوپتوز ایجاد می‌شود که باتکه تکه شدن DNA همراه است، به‌دنبال این عارضه، اختلالات شناختی نظیر زوال حافظه و اختلال در یادگیری که مرتبط با آسیب شدید هیپوکامپ است، نمایان می‌گردند. تیمار دراز مدت با لیتیوم در مغز رت‌ها سبب القای بیان Bcl-2 می‌گردد. Bcl-2 یک پروتئین ضد آپوپتوزی است که با مهار ماده‌ی گلیکوژن سنتتاز کیناز، از ایجاد آپوپتوز جلوگیری می‌کند. همچنین ورزش کردن سبب افزایش نورون‌زایی در مغز، تاخیر انداختن فرایند پیری، افزایش طول عمر و عملکرد مغز (شامل افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و افزایش یادگیری و حافظه) و کمک به بهبودی بیماری‌های ناشی از پیری می‌شود (۱۴). بیماران آلزایمری سطح بتا‌آمیلوئید و پروتئین Tau در مغز زیاد می‌شود و به دنبال آن سطح BDNF هیپوکامپی و کورتیکالی به‌طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. کاهش سطح BDNF سبب کاهش CREB و کاهش نسخه برداری و پروتئین‌سازی می‌شود. بتا‌آمیلوئید مانع سنتز pro BDNF که پیش‌ساز BDNF است می‌گردد (۱۹). در صورتی که در مطالعه‌ای ثابت شده است که فعالیت فیزیکی می‌تواند سطوح امیلوئید بتا را در رت‌های ترانسژنیک مدل بیماری آلزایمر کاهش دهد (۲۰). تیمار با لیتیوم و تمرین استقامتی تولید عامل نوروتروفیک مشتق از مغز که یک نوروتروفین ضروری برای بقای نورونی است را افزایش می‌دهد.

نتیجه گیری

این آزمون نشان داد که مسمومیت با تری متیل تین سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را به شدت در رت‌های جنس ماده کاهش می‌دهد. در حالی که لیتیوم کلراید (در هر دو دوز ۲۰ و ۴۰)، تمرین استقامتی و همچنین اثرات تعاملی لیتیوم کلراید

پروتئین BDNF را نیز در نواحی مختلف مغزی افزایش می‌دهد (۱۳). مطالعات انجام شده بر روی انسان و حیوان نشان می‌دهد که ورزش باعث به تاخیر انداختن فرایند پیری، افزایش طول عمر و عملکرد مغز (شامل افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و افزایش یادگیری و حافظه) و کمک به بهبودی بیماری‌های ناشی از پیری می‌شود (۱۴).

ناپن و همکاران (۲۰۱۰) نتیجه گرفتند که تمرینات هوازی کوتاه مدت و نه تمرینات قدرتی، غلظت عامل نوروتروفیک مشتق از مغز را افزایش می‌دهد (۱۵). لو و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که ورزش میزان نورون‌زایی در رت‌ها افزایش داده و همچنین تولید ژن BDNF را در پلاستیسیته‌ی نورونی افزایش داده و در نتیجه موجب عملکرد بهتر مغز و یادگیری و حافظه بیشتر می‌شود (۱۶). این تحقیقات با نتایج تحقیقات حاضر همسو بوده است. بر خلاف نتایج دیگران، در مطالعه‌ای حسین زاده و همکاران (۲۰۱۲) ۸ هفته تمرین نوارگردان به‌صورت پیش‌رونده بین ۲۵ تا ۴۶ دقیقه و با سرعت ۱۵ تا ۲۲ متر در دقیقه، تغییر معنی‌داری در سطوح پروتئینی BDNF در ناحیه‌ی قشری مغز رت‌های بالغ ایجاد نکرد (۱۷). همچنین نوفوجی و همکاران (۲۰۰۸) پیشنهاد کردند که فعالیت‌های بدنی موجب کاهش سطوح BDNF سرم می‌شود و احتمالاً رابطه‌ی معکوس بین غلظت BDNF سرم و فعالیت روزانه وجود دارد (۱۸). علت مغایرت داشتن این تحقیقات با تحقیق انجام شده می‌تواند به علت تفاوت در نوع تمرین، شدت و مدت تمرین و یا عدم رعایت رژیم غذایی، کاهش تعداد نوبت‌های تمرین در هفته، استرس‌های ذهنی یا حتی عوامل نژادی در آزمودنی‌ها باشد. عدم کنترل فعالیت‌های روزانه رت‌ها که خود از جوندگان می‌باشند و علاقه زیاد به فعالیت دارند و آسیب‌های بدنی ناشی از درگیری‌های رخ داده شده در بین رت‌های در خارج از مدت زمان تمرین روزانه و همچنین آسیب‌های احتمالی در هنگام تمرین از محدودیت‌های این تحقیق می‌باشد.

و ترکیب تمرین استقامتی همراه با لیتيوم کلراید استفاده شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد. بدین وسیله از همه‌ی کسانی که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- 1- Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*. 2003; 26: 81-104.
- 2- Shun-Wei Zh. Brain neurotrophin levels and mouse behavior: relationship to environmental influences. From KI- alzheimer disease research center, department of NVS (Neurotec), Karolinska Institutet, Huddinge, Stockholm, Sweden. 2006; 67-69.
- 3- Chae Ch, Park S. Effect of regular exercise and DL- α -lipoic acid supplementation on BDNF, caspase-3 proteins and apoptosis in aging-induced rat hippocampus. *J Apply Sport Sci*. 2008; 20: 78-95.
- 4- Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 311-22.
- 5- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Effects of stress on neurotrophic factor expression in the rat brain. *Ann NY Acad Sci*. 1995; 771: 234-9.
- 6- Navarro A, Sanchez Del Pino MJ, Gomez C, Peralta JL, Boveris A. Behavioral dysfunction, brain oxidative stress, and impaired mitochondrial

(در هر دو دوز) و تمرین استقامتی میزان سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را در این مدل حیوانی افزایش می‌دهند ولی بیشترین افزایش در گروه تمرین استقامتی و لیتيوم کلراید ۲۰ دیده می‌شود. با توجه به نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌شود برای افزایش عامل نوروتروفیک مشتق از مغز افراد آلزایمری از هشت هفته تمرین استقامتی، لیتيوم کلراید

- electron transfer in aging mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002; 282: 985-92.
- 7- Chi-Tso C, De-Maw C. Molecular actions and therapeutic potential of in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *NIH Public Access*. 2010; 128: 281-304.
- 8- Ishikawa K. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes VIII 78 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. *DNA Res*. 1997; 4: 307-13.
- 9- Wu C, Chang Y, Yu L, et al. Exercise enhances the proliferation of neural stem cells and neurite growth and survival of neuronal progenitor cells in dentate gyrus of middle-aged mice. *J Appl Physiol*. 2008; 105:1585-94.
- 10- Katsuhiko O, Jian WU. Combined intervention of medium-chain triacylglycerol diet and exercise reduces body fat mass and enhance energy expenditure in rats. *Yokosuka*. 2008; 54: 136-41.
- 11- Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD, et al. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion *Proc. Natl Acad Sci. USA*. 2001; 98:

10439-44.

12- Kaplan DR, Miller FD. Neurobiology: a move to sort life from death. *Nature*. 2004; 427: 798-799.

13- Shelley J, Allen Judy J. Watson and david dawbarn, the neurotrophins and their role in alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*. 2011; 9: 559-73.

14- Samorajski T, Delancy C, Durham L, et al. Effect of exercise on longevity body weight locomotor performance and passive- avoidance memory of C57 Bl/66 mice. *Neuro Boil Aging*. 1985; 1: 17-24.

15- Knaepen K. A Systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010; 40: 765-801.

16- Lou SJ, Liu JY, Chang H, Chen PJ. Hippocampal neurogenesis and gene expression depend on exercise intensity in juvenile rats. *Brain Res*. 2008; 1210: 48-55.

17- Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Mahjoub S, Taghipour DM. The interactive effect of lead acetate and endurance training on the brain-derived neurotrophic factor and malondialdehyde levels in rat's cortex. *J Babol Univ Med Sci*. 2012; 14: 7-15.

18- Nofuji Y, Suwa M, Moriyama Y, et al. Decreased serum-brain derived neurotrophic factor in trained men. *Neuro Lett*. 2008; 437: 29-32.

19- Zhang Z, Zhang ZY, Fauser U, Schluesener HJ. Valproic acid attenuates inflammation in experimental autoimmune neuritis. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 65: 4055-65.

20- Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2005; 25: 4217-21.

The Implementation of Eight Weeks of Endurance Training and Chloride Administration on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Serum Levels in Rats with Alzheimer's Disease

Zare M¹, Zar A², Edalatmanesh MA³

¹Dept. of Sports Physiology, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran

²Dept. of Physical Education and Sport Sciences, University of Jahrom, Jahrom, Iran.

³Dept. of Animal Physiology, Islamic Azad University, Shiraz Branch, Shiraz, Iran

Corresponding Author: Edalatmanesh MA, Dept. of Animal Physiology, Islamic Azad University, Shiraz Branch, Shiraz, Iran

E-mail: mahsazare206@yahoo.com,

Received: 23 Apr 2015 **Accepted:** 26 Aug 2015

Background and Objective: Alzheimer is a neurodegenerative disease in which a reduced memory capacity and numerous changes occur in the patient's brain. This study was embarked to shed light on the effects of eight weeks of endurance training and chloride administration on brain-derived neurotrophic factor serum levels in female rats with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: 70 female Sprague Dawley rats were randomly divided into seven groups including: 1. control, 2. Sham, 3. lithium chloride 20, 4. lithium chloride 40, 5. Endurance training, 6. Endurance training lithium chloride 20, 7. Endurance training and lithium chloride 40. Alzheimer was induced in rats by methyl chloride. Groups of endurance training, endurance training plus lithium chloride 20 and endurance training plus lithium chloride 40 ran on a treadmill with no incline at the speed of 15 to 20 meters per minute for 15 to 30 minutes each session and five times for eight weeks. The groups of lithium chloride 20, endurance training and lithium chloride 20 received lithium chloride 20 mg/kg according to their body weight per day. The lithium chloride 40, endurance training and lithium chloride 40 received lithium chloride 40 mg/kg of their body weight per day for 14 days. During this period, the control group did not have any activity and did not receive any treatment. ANOVA and tukey post hoc tests were used for statistical analysis.

Results: The results showed that chloride as well as endurance training along with their interactive effects increased levels of brain-derived neurotrophic factor poisoning by neurotoxins. But the greatest impact was observed in endurance training and chloride 20. Also, serum levels of brain-derived neurotrophic factor significantly decreased owing to Methyltin poisoning in female rats ($p < 0.05$).

Conclusion: Based on these findings, we conclude that chloride, endurance training and their interactive effects in female rats with Alzheimer's disease raised brain-derived neurotrophic factor serum levels which implies that Alzheimer's disease can be improved.

Key words: Alzheimer Disease, Exercise, Lithium Chloride, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Rats