Archive of SID

Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2016; 18(104): 83-93

Effects of Continuous Training Intensity on Amyloid Beta1-42($A\beta_{1-42}$) Levels in Hippocampus of Homocysteine-Induced Alzheimer's Model Rats

Ali yaghoubi[1], Marziyeh Saghebjoo[2*], Zia Fallah Mohammadi[3], Mehdi Hedayati[4], Akbar Hajizadeh Moghaddam[5]

1- PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education, University of Birjand, Birjand, Iran.
2- Associate Professor in Exercise Physiology, Department of Physical Education, University of Birjand, Birjand, Iran.
3- Associate Professor in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.
4- Associate Professor in Biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Institute for Endocrine Sciences and Metabolism, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5- Associate Professor in Animal Physiology, Department of Biology, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Received: 29 Jul 2015, Accepted: 7 Oct 2015

Abstract

Background: The Amyloid beta (Aβ) level increases in the brain of patients with Alzheimer's disease. The present study aimed to investigate the effects of eight weeks continuous training with low and high intensities on $A\beta_{1-42}$ levels in hippocampus of Alzheimer model rats.

Materials and Methods: Fifty male Wistar rats (12 weeks old and mean weight 219.82±13.10 g) were divided into five groups including: healthy control, Alzheimer's control, Alzheimer's low-intensity training, Alzheimer's high-intensity training and sham. To induce Alzheimer's disease, homocysteine is infused into the rats cerebroventricular (dose of 0.6M). Low intensity groups trained with 20m/min (50-55% VO_2max) and high-intensity groups trained with 27m/min (75-80% VO_2max), 60min/day, and five days per week on the treadmill. For data analysis, one-way ANOVA and post hoc Tukey test were performed ($p<0.05$).

Results: The $A\beta_{1-42}$ levels in hippocampus of Alzheimer's control group was significantly higher than healthy control group ($p=0.001$) and in training groups with both low and high intensity was significantly lower than Alzheimer's control group ($p=0.02$). But no significant differences were found between two intensity ($p=0.99$).

Conclusion: It seems that continuous exercise training, through reducing the level of $A\beta_{1-42}$ in hippocampus, can be useful for Alzheimer's disease model rats and continuous training can be studied as a complementary therapy in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer, High intensity continuous training, Low intensity continuous training, Amyloid beta protein 1-42, Hippocampus

*Corresponding Author:
Address: Department of Physical Education, University of Birjand, Birjand, Iran.
Email: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال ۱۸، شماره ۱۱ (شماره پیاپی ۱۰۴)، بهمن ۱۳۹۴، ۹۳-۸۳

اثر شدت تمرین تداومی بر سطح آمیلوئید بتا ۴۲-۱ ($A\beta_{1-42}$) هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده با تزریق هوموسیستئین

علی یعقوبی[1]، مرضیه ثاقب جو[2*]، ضیاء فلاح محمدی[3]، مهدی هدایتی[4]، اکبر حاجی زاده مقدم[5]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۲-دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران

۳-دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۴- دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ دریافت: ۹۴/۵/۷تاریخ پذیرش: ۹۴/۷/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: سطح آمیلوئید بتا ($A\beta$) در مغز بیماران آلزایمری افزایش می‌یابد. هدف از تحقیق حاضر، بررسی اثر ۸ هفته تمرین تداومی با دو شدت پایین و بالا بر سطح $A\beta_{1-42}$ هیپوکامپ موش های صحرایی آلزایمری شده بود.

مواد و روش‌ها: ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با سن ۱۲ هفته و میانگین وزنی ۱۳/۱۰ ±۲۱۹/۸۲ گرم)، در ۵ گروه سالم کنترل، آلزایمر کنترل، آلزایمر تمرین با شدت پایین، آلزایمر تمرین با شدت بالا و شم قرار گرفتند. برای القای آلزایمر، از تزریق هوموسیستئین (دوز ۰/۶ مولار) به درون بطن مغز موش‌ها استفاده شد. گروه‌های تمرین با شدت پایین با سرعت ۲۰ متر در دقیقه (۵۰ تا ۵۵ درصد VO_2max) و گروه‌های تمرین با شدت بالا با سرعت ۲۷ متر در دقیقه (۷۵ تا ۸۰ درصد VO_2max)، به مدت ۶۰ دقیقه در هر جلسه و ۵ روز در هفته روی نوار گردان تمرین کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام شد ($p<۰/۰۵$).

یافته‌ها: سطح $A\beta_{1-42}$ در هیپوکامپ موش‌های آلزایمر کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی داری بالاتر ($p=۰/۰۰۱$) و در موش‌های گروه‌های تمرین آلزایمری با دو شدت پایین و بالا نسبت به گروه کنترل آلزایمر به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($p=۰/۰۲$). اما تفاوت معنی‌داری بین دو شدت تمرین مشاهده نشد ($p=۰/۹۹$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین ورزشی تداومی می‌تواند از طریق کاهش سطح $A\beta_{1-42}$ در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده مفید باشد و به عنوان یک روش درمانی مکمل در بیماران آلزایمر مورد مطالعه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: آلزایمر، تمرین تداومی با شدت بالا، تمرین تداومی با شدت پایین، پروتئین آمیلوئید بتا ۴۲-۱، هیپوکامپ

***نویسنده مسئول:** ایران، بیرجند، دانشگاه بیرجند، گروه تربیت بدنی

Email: m_saghebjoo@birjand.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین بیماری تحلیل برنده‌ی عصبی به حساب می‌آید(۱) و یک بیماری مربوط به سن است که به وسیله‌ی زوال عقلی و کاهش سلول‌های نورونی به خصوص در مغز افراد سالخورده تشخیص داده می‌شود(۲). امروزه بیماری آلزایمر یکی از شایع‌ترین بیماری‌های سیستم عصبی است، به طوری که گزارش شده است که در سال ۲۰۰۶ تقریباً ۲۶/۶ میلیون نفر در سراسر دنیا از بیماری آلزایمر رنج می‌بردند و تخمین زده شده است که تا سال ۲۰۵۰، این آمار به بیش از ۱۰۶/۸ میلیون نفر افزایش یابد(۳). علائم بیماری آلزایمر با اختلال در حافظه شروع می‌شود و در نهایت به اختلالات شدید شناختی می‌انجامد؛ به طوری که در انتها، سبب از کار افتادگی و وابستگی کامل فرد مبتلا می‌شود و به طور غیر مستقیم سبب ایجاد مشکلات عدیده اقتصادی و روانی برای سایر افراد خانواده و اجتماع می‌گردد(۱).

دو عامل اصلی بیماری آلزایمر شامل تشکیل پلاک‌های پیری متشکل از پپتید آمیلوئید بتا (Aβ) و کلافه‌های نوروفیبریلار (NFT) متشکل از پروتئین‌های هیپر فسفوریله تائو می باشد. آمیلوئید بتا به عنوان یک مونومر، پپتید بسیار آب دوستی است که به صورت طبیعی در مقادیر اندک در مغز یافت می‌شود و دارای ۳۷ تا ۴۹ اسید آمینه می‌باشد که در اثر پروتئولیز پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) ایجاد می‌گردد(۴). بیشترین آمیلوئید بتای ترشح شده، حاوی ۴۰ اسید آمینه ($A\beta_{1-40}$) است و درصد اندکی حاوی ۴۲ اسید آمینه ($A\beta_{1-42}$) می‌باشد. آمیلوئید بتای ۴۲ به دلیل حضور دو اسید آمینه آب دوست بیشتر در ترکیبش، نسبت به $A\beta_{1-40}$ آسان‌تر تجمع می‌یابد و سمیت بیشتری دارد(۵). تجمع و رسوب این پروتئین به صورت پلاک در مغز، به عنوان یکی از عوامل اصلی و رویدادهای اولیه و مهم در پاتوژنز بیماری آلزایمر شناخته شده است که ابتدا در هیپوکامپ تشکیل می‌شود و در تحلیل نورونی در بیماران آلزایمر نقش دارد(۵، ۶). اظهار شده است که تجمع Aβ سبب تولید پلاک‌های سمی-عصبی می شود که نهایتاً منجر به تحلیل عصبی به همراه دمانس می گردد(۵). مطالعه روی موش‌هایی که ژنتیک آن‌ها تغییر داده شده(Tg)، این فرضیه را تقویت کرده است که از دست دادن حافظه با سطح Aβ در ارتباط است(۵، ۶). تحقیقات نشان داده‌اند که تزریق Aβ به درون هیپوکامپ مغز سبب اختلال در یادگیری و حافظه‌ی موش‌های صحرایی و بروز تحلیل عصبی و اختلال در عملکرد نورونی می‌شود(۳). حتی نشان داده شده است که پاک سازی نواحی مختلف مغز از حضور Aβ می‌تواند در بهبود علائم بیماری آلزایمر نقش به سزایی ایفا کند(۵).

هوموسیستئین (Hcy) یک اسید آمینه‌ی غیرضروری می‌باشد که از متابولیسم اسید آمینه‌ی ضروری متیونین مشتق می‌شود و از لحاظ ساختاری بسیار شبیه متیونین و سیستئین است؛ به طوری که هر سه اسید آمینه حاوی سولفور می‌باشند. این سه اسید آمینه از لحاظ متابولیکی با هم مرتبط هستند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سطح بالای Hcy ، یک سم برای سلول‌های عصبی به شمار می‌آید. افزایش سطح Hcy در خون و سیستم عصبی و هم‌چنین کاهش ویتامین B_{12} که در حقیقت به آن هایپرهوموسیستئینمیا (Hhcy) گفته می‌شود، با سن و اختلالات استحاله‌ی عصبی مانند بیماری پارکینسون و آلزایمر و افزایش استرس اکسایشی ارتباط دارد. نشان داده شده است که افزایش سطح Hcy پلاسما به ۵ میکرومول در لیتر باعث افزایش ۴۰ درصدی خطر بروز آلزایمر می‌گردد(۷). مکانیزم افزایش سطح Hcy و ایجاد اثرات سمیت عصبی آن به طور کامل شناخته نشده است، ولی افزایش احتمالی Aβ در اثر افزایش Hcy اظهار شده است(۷، ۸).

برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی یک روش غیر دارویی مناسب برای کاهش خطر بروز آلزایمر می‌باشد. در این ارتباط مشخص شده است که فعالیت ورزشی می‌تواند منجر به بهبود وضعیت حافظه و جلوگیری از ضعف آن در سالمندان شود(۹). اثر فعالیت ورزشی در دستگاه عصبی مرکزی پیچیده بوده و به طور کامل درک نشده است. نتایج مطالعات مربوط به با تأثیر

www.SID.ir

Archive of SID

تمرین و فعالیت ورزشی بر سطح Aβ با یکدیگر ناهم سو می‌باشند. کانگ و چو (۲۰۱۴) از یک پروتکل تمرینی ۶ هفته‌ای (دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه) برای بررسی تأثیر تمرین نوارگردان بر سیگنال دهی انسولین و سطح آمیلوئید بتای مغز (Aβ) موش‌های آلزایمری شده در اثر استروپتوزوتوسین استفاده کردند. نتایج آن‌ها کاهش معنی‌دار $A\beta_{1-42}$ در مغز موش‌های آلزایمر تمرین نسبت به گروه آلزایمر کنترل را نشان داد(۴). هم چنین، لیو و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که تعداد و اندازه پلاک‌های Aβ در هیپوکامپ موش‌های تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (APP/PS1) پس از ۵ ماه تمرین روی نوارگردان با شدت ۴۵ تا ۵۵ درصد VO_2max کاهش معنی‌داری یافت. هم چنین میزان $A\beta_{1-42}$ در اثر تمرین روی نوارگردان کاهش معنی‌داری یافت،از این رو عنوان کردند که تمرین می‌تواند اثر مهاری بر میزان Aβ داشته باشد(۱۰). مطالعه یوادا و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که به دنبال ۴ ماه تمرین دویدن به صورت اختیاری و اجباری با شدت پایین (۱۶ متر در دقیقه) در موش‌های تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (Tg2576)، هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح Aβ ($A\beta_{1-40}$، $A\beta_{1-42}$) محلول در قشر و هیپوکامپ مغز گروه‌های کنترل و تمرینی ایجاد نشد(۱۱). یوم و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان با شدت پایین، موجب کاهش معنی‌دار سطح پروتئین $A\beta_{1-42}$ مغز موش‌های تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (NSE/APPsw) می‌شود(۱۲). این در حالی است که مطالعه‌ای دیگر هم نشان داد که ۳ هفته تمرین دویدن، تغییری در سطح Aβ ($A\beta_{1-40}$، $A\beta_{1-42}$) نامحلول در هیپوکامپ موش‌های تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (Tg2576) ایجاد نمی‌کند(۱۳). مطالعه‌ای دیگر نشان داد که ۳ هفته تمرین دویدن با شدت متوسط، موجب کاهش $A\beta_{1-40}$ محلول و Aβ فیبریلاری محلول در قشر موش‌های آلزایمری می‌شود. با این وجود، تفاوت آماری بین $A\beta_{1-42}$ بخش‌های محلول و نامحلول قشر موش‌های دونده و بی‌تحرک تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (Tg2576) مشاهده نشد(۱۴). هم‌چنین، بو و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه دیگری بیان کردند که تمرین روی نوارگردان با شدت ۴۵ تا ۵۵ درصد VO_2max، باعث کاهش Aβ در هیپوکامپ موش‌های تغییر ژنتیک داده شده مدل آلزایمری (APP/PS1) می‌شود و پیشنهاد کردند که تمرین از طریق بهبود عملکرد میتوکندریایی در هیپوکامپ می‌تواند سطح Aβ را کاهش داده و به عنوان یک راهکار درمانی برای آلزایمر در نظر گرفته شود(۱۵).

با توجه به این که تمرین ورزشی به عنوان یک مداخله غیر دارویی و بدون عوارض جانبی در درمان آلزایمر مد نظر می باشد(۴) و نتایج تحقیقات در زمینه تأثیر تمرین با سرعت (شدت) پایین و بالا بر سطح $A\beta_{1-42}$ مغز آزمودنی‌های آلزایمری از اجماع برخوردار نیستند و با نظر به این که بسیاری از مداخلات دارویی برای درمان آلزایمر بر کاهش سطح Aβ تمرکز دارند، این تحقیق به منظور بررسی اثر ۸ هفته تمرین تداومی با دو شدت متفاوت بر سطح $A\beta_{1-42}$ در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر آلزایمری شده طراحی شد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه‌ی آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی ۱۰۰ تا ۱۵۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد که از انیستیتو پاستور شمال ایران (آمل) تهیه گردیدند. موش‌ها در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و در قفس‌های پلی کربنات (۵ موش در هر قفس) نگهداری شدند. پس از رسیدن موش‌ها به دامنه‌ی وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، موش‌های گروه های آلزایمری و شم (در مجموع ۴۰ سر موش) با تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس سر موش‌ها درون دستگاه استروتاکس قرار داده شدند و بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون، کانول درون بطن مغز قرار گرفت و به کمک سیمان دندان پزشکی

www.SID.ir

Archive of SID

به جمجمه متصل شد(۱۶). یک هفته بعد از کانول گذاری، ۱ میکرو لیتر محلول Hcy از طریق سرنگ هامیلتون به مدت ۲ دقیقه جهت القای آلزایمر به درون بطن ۳۰ سر موش تزریق شد. مقدار مؤثر Hcy برای تخریب نورونی و ایجاد آلزایمر، ۰/۶ مولار (۰/۸۶ میکروگرم برای هر موش) تعیین شده است(۱۶). گروه شم نیز که شامل ۱۰ سر موش بود، فقط حلال هوموسیستئین را به صورت تزریق درون بطنی دریافت کرد. از آزمون شاتل باکس برای بررسی تغییرات رفتاری و اطمینان از ایجاد بیماری آلزایمر ناشی از تزریق Hcy بر بافت هیپوکامپ استفاده شد. بعد از اطمینان از القای آلزایمر، موش‌های آلزایمری به طور تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی شامل آلزایمر کنترل، آلزایمر تمرین با شدت پایین و آلزایمر تمرین با شدت بالا تقسیم شدند. در مجموع، با در نظر گرفتن گروه‌های سالم و شم (۲ گروه ۱۰ تایی)، ۵ گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. لازم به ذکر است که در طول اجرای پژوهش، ۱۰ سر موش به علت مرگ و یا ناتوانی از مراحل تحقیق حذف شدند.

پروتکل تمرین تداومی با شدت بالا: مجموع دوره تمرین به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته و در ۳ مرحله‌ی آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار اجرا شد. در مرحله‌ی آشنایی (هفته اول)، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله‌ی اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، به تدریج در طی ۳ هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی ۶۰ دقیقه با سرعت ۲۷ متر در دقیقه رسید. در مرحله‌ی حفظ یا تثبیت (هفته پنجم تا هشتم)، تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید. بر اساس تحقیق چیلی بک و همکاران (۱۹۹۸)، این شدت معادل ۷۵ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی یا ۷/۶ میلی‌لیتر اکسیژن در هر ۱۰۰ گرم وزن موش در هر دقیقه می‌باشد(۱۷).

پروتکل تمرین تداومی با شدت پایین: کل دوره تمرین با شدت پایین نیز شامل ۸ هفته و ۵ روز در هفته بود و در ۳ مرحله اجرا شد. در مرحله‌ی آشنایی (هفته اول) موش‌ها هر روز به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله‌ی اضافه بار (هفته دوم تا چهارم)، 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 مرحله‌ی حفظ یا تثبیت (هفته پنجم تا هشتم) تمرین با همین شدت ادامه یافت تا ۸ هفته به پایان رسید. این شدت فعالیت معادل ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی موش می‌باشد(۱۸).

تمامی آزمودنی‌ها، ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. برای جمع‌آوری نمونه‌های هیپوکامپ، سر آزمودنی‌ها با قیچی مخصوص از ناحیه گردن جدا شد. ابتدا، جمجمه با استفاده از تیغ جراحی شکافته شد و مغز با احتیاط خارج گردید. مغز سالم با استفاده از تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاکسینوس، هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد. نمونه‌های هیپوکامپ جمع‌آوری شده برای اندازه‌گیری‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. لازم به ذکر است که تمامی مراحل اجرایی پژوهش شامل کانول گذاری، القای آلزایمر، اجرای پروتکل تمرین، کشتار و بافت برداری بر اساس آیین نامه کمیته اخلاق در پژوهش زیستی دانشگاه مازندران انجام شد.

برای اندازه‌گیری سطح $A\beta_{1-42}$، ابتدا ۵۰ میلی‌گرم از بافت هیپوکامپ در محلول بافر سیترات-سالین سرد قرار داده شد. سپس بافت مذکور به مدت ۱۰ دقیقه از طریق میکروهموژنایزر هوموژن شد. بافت هوموژن شده سانتریفوژ گردید و مایع رویی به داخل اپندورف منتقل شد. از این محلول برای اندازه‌گیری $A\beta_{1-42}$ در بافت هیپوکامپ استفاده گردید. سطح $A\beta_{1-42}$ هیپوکامپ به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی شرکت کازابیو چین (تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) ویژه‌ی موش‌های صحرایی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه‌گیری

www.SID.ir

Archive of SID

شد. حساسیت کیت ۰/۲۲۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ضریب تغییرات ۸/۲ درصد بود.

به منظور بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن نرمال بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی با سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ صورت گرفت.

یافته‌ها

در جدول ۱ مقایسه‌ی وزن موش‌ها قبل و بعد از ۸ هفته تمرین تداومی و هم چنین داده‌های حاصل از آزمون شاتل باکس (زمان ورود به ناحیه تیره) بعد از القای آلزایمر در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

جدول ۱. مقادیر وزن موش ها قبل و بعد از ۸ هفته مداخله و داده های حاصل از آزمون شاتل باکس*

شاخص	گروه / زمان	سالم کنترل (تعداد=۹)	آلزایمر کنترل (تعداد=۸)	آلزایمر تمرین با شدت پایین(تعداد=۹)	آلزایمر تمرین با شدت بالا (تعداد=۸)	شم (تعداد=۶)
وزن	پیش آزمون	۲۱۷/۲۲±۱۳/۹۴	۲۲۰/۶۲±۹/۹۴	۲۲۱/۳۳±۱۱/۶۹	۲۲۸/۳۸±۱۴/۵۱	۲۲۰±۱۰/۹۵
(گرم)	پس آزمون	۳۲۵/۱۱±۳۸/۹۷	۳۰۱/۲۵±۲۴/۸۹	۳۲۷/۳۳±۴۴/۹۹	۳۱۹/۳۸±۲۳/۶۸	۳۱۴/۱۷±۳۲/۰۱
زمان ورود به ناحیه تیره در دستگاه شاتل باکس (ثانیه)	در پیش آزمون	۱۸۳/۷۸±۸۲/۲۹	۲۵/۵۰±۲۱/۷۸	۲۳/۴۴±۱۵/۹۶	۲۴/۵۰±۱۷/۲۰	۱۶۵/۵۰±۴۵/۱۱

* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند.

در جدول ۲ نیز مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار و هم چنین یافته‌های آزمون آماری در خصوص اثر تمرین تداومی بر سطح $A\beta_{1-42}$ در گروه‌های تحقیق ارائه شده است. بر اساس یافته‌های موجود در جدول ۲، بین میانگین سطح $A\beta_{1-42}$ در گروه‌های تحقیق اختلاف معنی‌داری مشاهده شد ($F=۷/۱۳۳$ و $p=۰/۰۰۱$).

جدول ۲. مقایسه‌ی سطح Aβ1-42 هیپوکامپ گروه‌های تحقیق و یافته‌های آزمون تحلیل واریانس یک طرفه

گروه ها / شاخص	سالم کنترل	آلزایمر کنترل	آلزایمر تمرین با شدت پایین	آلزایمر تمرین با شدت بالا	شم	F†	P‡
$A\beta_{1-42}$ (پیکوگرم در میلی گرم بافت)	۴۸/۳۳±۶/۹۸*	۱۰۲/۰۱±۲۰/۷۳	۷۰/۲۲±۲۴/۵۰	۶۸/۸۷±۲۱/۳۵	۶۲/۸۳±۳۳/۹۶	۷/۱۳۳	&۰/۰۰۱

* مقادیر به صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده اند. † آماره ی آزمون، ‡ مقدار $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار است، & وجود تفاوت معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) بین گروه های تحقیق

در جدول ۳ یافته‌های آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه‌های جفتی سطح $A\beta_{1-42}$ در گروه‌های مختلف ارائه شده است. بر اساس یافته‌های موجود در جدول ۳، سطح $A\beta_{1-42}$ در گروه آلزایمر کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی داری بالاتر بود ($p=۰/۰۰۱$). هم چنین بین سطح $A\beta_{1-42}$ در هیپوکامپ موش‌های گروه شم نسبت به گروه سالم کنترل تفاوتی مشاهده نشد($p=۰/۸۳$)، ولی سطح این شاخص در گروه آلزایمر کنترل نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری بالاتر بود($p=۰/۰۱$). سطح $A\beta_{1-42}$ هیپوکامپ موش‌های گروه‌های تمرین تداومی با شدت پایین و بالا نسبت به موش‌های آلزایمر کنترل، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (مقادیر p در هر دو مقایسه ۰/۰۲).

www.SID.ir

Archive of SID

هم چنین بین سطح $A\beta_{1-42}$ در دو شدت بالا و پایین تمرین تفاوت معنی‌داری وجود نداشت(p=۰/۹۹). اما سطح $A\beta_{1-42}$ در گروه‌های تمرین با شدت پایین و بالا نسبت به گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (مقادیر p به ترتیب ۰/۲۸ و ۰/۳۹).

جدول ۳. یافته‌های آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه‌های جفتی سطح Aβ1-42 هیپوکامپ گروه‌های مختلف تحقیق

گروه ها	p
سالم کنترل با آلزایمر کنترل	*۰/۰۰۱
سالم کنترل با شم	۰/۸۳
آلزایمر کنترل با شم	*۰/۰۱
آلزایمر کنترل با آلزایمر تمرین با شدت پایین	*۰/۰۲
آلزایمر کنترل با آلزایمر تمرین با شدت بالا	*۰/۰۲
آلزایمر تمرین با شدت پایین با آلزایمر تمرین با شدت بالا	۰/۹۹
سالم کنترل با آلزایمر تمرین با شدت پایین	۰/۲۸
سالم کنترل با آلزایمر تمرین با شدت بالا	۰/۳۹

* وجود تفاوت معنی‌دار بین دوگروه مورد مطالعه (p<۰/۰۵)

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق محلول ۰/۶ مولار Hcy به درون بطن مغز باعث افزایش معنی‌دار $A\beta_{1-42}$ در هیپوکامپ موش‌ها (به عنوان مرکز حافظه و یاد گیری) می‌گردد(p=۰/۰۰۱). بیماری آلزایمر یک بیماری چند عاملی است که به هر دو عامل اکتسابی و ژنتیکی مرتبط می‌باشد. این بیماری از تجمع پلاک‌های عصبی و پلاک‌های Aβ در مغز حاصل می‌شود(۱۹). افزایش سطح Hcy به عنوان عامل خطر مستقلی برای بیماری‌های استحاله عصبی محسوب می‌گردد. در افراد مبتلا به آلزایمر، سطح Hcy پلاسما افزایش می‌یابد. به طوری که نشان داده شده است سطح بیشتر از ۱۴ میکرو مول در لیتر Hcy پلاسما، احتمال خطر بیماری آلزایمر را تقریباً ۲ برابر افزایش می‌دهد(۲۰). بیان شده است که Hhcy می‌تواند به طور مستقیم (اثرات عصبی و عروقی) و غیر مستقیم (کمبود ویتامین B12 و فولات) باعث آسیب مغزی گردد(۲۱). تحقیقات نشان داده‌اند که استرس اکسایشی، فعال سازی گیرنده‌های گلوتامات، تحریک فسفوریلاسیون پروتئین تائو و تحریک تولید Aβ راه‌های مستقیمی هستند که Hcy از طریق آن‌ها باعث بیماری‌زایی آلزایمر می‌شود(۸). در این راستا سانتاگ و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که اختلال در متابولیسم Hcy در محیط کشت، افزایش تجمع پروتئین تائو و Aβ را در پی‌دارد(۲۲). هم‌چنین در تحقیق دیگری حسین زاده و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که تزریق Hcy به درون بطن مغز باعث ایجاد شرایط آلزایمر در موش‌های صحرایی نر می‌گردد(۱۶). بنابراین نتایج تحقیق حاضر با نتایج تحقیقات در زمینه افزایش Hcy و افزایش Aβ هم‌سو می‌باشد.

بر اساس شواهد، هم میکروگلیاها و هم آستروسیت‌ها پروتئین Aβ ترشح می‌کنند(۲۳). پلاک‌های پیری اصولاً متشکل از پپتیدهای Aβ می‌باشند که نقش اصلی آن در بیماری‌زایی آلزایمر به طور گسترده‌ای ثابت شده است(۳، ۲۳). به طور ویژه رسوب Aβ در پلاک‌های خارج سلول باعث اختلال سیناپسی، آپوپتوز سلول عصبی و کاهش حافظه می‌گردد(۲۳). هرچند سازوکار ایجاد کننده سمیت عصبی ناشی از Aβ نامشخص است، اما به طور گسترده‌ای ثابت شده است که تجمع پپتید Aβ در مغز باعث القای استرس اکسایشی و التهاب عصبی می‌گردد(۳، ۲۳). شواهد حاکی است که Aβ به عنوان یک عامل پیش التهابی عمل می‌کند و باعث فعال سازی چندین ترکیب التهابی می‌شود(۲۳). رهایی پپتید Aβ و رسوب آن در مغز همراه با تشکیل NFT یک مشخصه پاتولوژیک کلیدی در بیماری آلزایمر است(۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح $A\beta_{1-42}$ هیپوکامپ موش‌های آلزایمری در گروه‌های تمرین تداومی با شدت پایین و بالا نسبت به موش‌های آلزایمر کنترل، به طور معنی‌داری پایین تر بود (مقادیر p در هر دو مقایسه ۰/۰۲). با این حال، تفاوت معنی‌داری بین شدت‌های مختلف تمرین تداومی (پایین و بالا) با سطح $A\beta_{1-42}$ موش‌های آلزایمری مشاهده نشد(p=۰/۹۹). همان‌طور که بیان شد، تاکنون تحقیقی در زمینه‌ی بررسی تغییرات سطح $A\beta_{1-42}$ در بیماری آلزایمر در تمرین با شدت‌های مختلف صورت

www.SID.ir

Archive of SID

نگرفته است و مطالعه حاضر اولین تحقیقی است که به بررسی دو شدت مختلف در بیماری آلزایمر پرداخته است.

کانگ و چو (۲۰۱۴) تأثیر ۶ هفته تمرین نوارگردان (با سرعت ۲۰ متر در دقیقه) بر سیگنال دهی انسولین و سطح $A\beta_{1-42}$ مغز موش‌های آلزایمری شده توسط استروپتوزوتوسین را بررسی نمودند. نتایج آن‌ها کاهش معنی‌دار $A\beta_{1-42}$ و افزایش سیگنال دهی انسولین در مغز موش‌های آلزایمر تمرین نسبت به گروه آلزایمر کنترل را نشان داد. آن‌ها اظهار کردند که کاهش سیگنال دهی انسولین با افزایش میزان γ-سکرتاز همراه است که افزایش Aβ را در پی‌دارد و بهبود سیگنال دهی انسولین ناشی از ۶ هفته تمرین، احتمالاً از طریق تعدیل γ-سکرتاز موجب کاهش AB می‌شود(۴). لیو و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که تعداد و اندازه پلاک‌های Aβ در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری پس از ۵ ماه تمرین روی نوارگردان با شدت ۴۵ تا ۵۵ درصد VO2max، کاهش معنی‌داری یافت. محققان این گونه نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً تمرین نوار گردان از مسیرهای آمیلوئیدژنیک (آمیلوئیدزایی) جلوگیری می‌کند و تجزیه APP را به سمت غیر آمیلوئیدژنیک تعدیل می‌کند و از این رو عنوان کردند که تمرین می‌تواند اثر مهاری بر افزایش سطح Aβ داشته باشد(۱۰). یوم و همکاران (۲۰۰۸) نیز نشان دادند که ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان با شدت پایین موجب کاهش معنی‌داری در سطح پروتئین $A\beta_{42}$ مغز موش‌های آلزایمری می شود. نتایج نشان داد که گروه کنترل موش‌های آلزایمری نسبت به گروه کنترل موش‌های غیرآلزایمری دارای سطح بالاتری از $A\beta_{42}$ بودند. با این وجود، سطح $A\beta_{42}$ در موش‌هایی که ۱۶ هفته دویدند به طور معنی‌داری پایین‌تر بود(۱۲) که با یافته‌های تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی یودا و همکاران (۲۰۰۹)، به دنبال ۴ ماه دویدن موش‌های تغییر ژنتیک یافته آلزایمری به صورت اختیاری و اجباری (معادل با فعالیت گروه اختیاری) با وجود مقداری کاهش، هیچ‌گونه تفاوت معنی‌داری روی سطح Aβ محلول ($A\beta_{42}$، $A\beta_{40}$) در قشر و هیپوکامپ مغز گروه‌های کنترل و تمرینی مشاهده نشد(۱۱). نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر ناهم‌سو می‌باشد.

سازوکارهای مربوط به تغییرات ناشی از تمرین در مقادیر $A\beta_{1-42}$ ناشناخته است، ولی سطح Aβ موجود در مغز، تعادلی بین تولید و پاک‌سازی یا تخریب آن می‌باشد. تمرین ورزشی می‌تواند متابولیسم پروتئین پیش ساز آمیلوئید (APP) و آبشار Aβ را در راستای کاهش تولید Aβ میانجی‌گری کند. در نتیجه، این موضوع می‌تواند یادگیری و حافظه را در حیوانات تمرین کرده تحت تأثیر قرار دهد(۲۴). در این راستا باکر و همکاران (۲۰۱۰) اظهار کردند که ورزش ممکن است افزایش دهنده تجزیه APP باشد(۲۵). از آن‌جایی که فعالیت ورزشی بسیاری از فرآورده‌های ژنی را هم در سطح mRNA و هم در سطح پروتئین تعدیل می‌کند، القاءکننده تغییرات آناتومیکی، عصبی- شیمیایی و الکتروفیزیولوژیکی افزایش دهنده‌ی شکل‌پذیری نورونی می‌باشد(۲۶)، این احتمال وجود دارد که چندین مسیر ممکن است برای تنظیم سطح آمیلوئید به طور مستقیم و یا به طور غیرمستقیم فعال باشد. یک احتمال این است که ورزش می‌تواند فعالیت پروتئازوم را به طور مثبت تنظیم کند و در نتیجه می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی APP را در پی داشته باشد. احتمال دوم این است که ورزش به طور مستقیم متابولیسم APP را با استفاده از افزایش فعالیت نورونی تعدیل می‌کند. به عنوان مثال، پردازش APP می‌تواند از طریق پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن (MAPK) و فسفولیپاز C افزایش یابد و این مسیرها از طریق ورزش فعال می‌شوند(۲۷). از طرف دیگر، فعالیت کولینرژیک با ورزش افزایش می‌یابد و تنظیم سیستم کولینرژیک در اثر ورزش در شکل‌پذیری نورونی ناشی از ورزش دخالت دارد(۲۶). از طرف دیگر اشاره شده است که احتمالاً فعالیت بدنی می‌تواند اختلالات رفتاری را با کاهش مقادیر پپتید $A\beta_{1-42}$ از طریق افزایش ساخت عامل‌های نوروتروفیک (NGF، BDNF و IGF-1) که برای بقاء نورونی، تکثیر نورونی و شکل‌پذیری سیناپسی دارای اهمیت هستند، بهبود بخشد(۲۸). هم‌چنین، فعالیت ورزشی، پلاک‌های Aβ را کاهش می‌دهد

www.SID.ir

Archive of SID

و یادگیری فضایی (سه بعدی)، حافظه، شکل‌پذیری سیناپسی و ایجاد بافت عصبی موش‌های آلزایمری را بهبود می‌بخشد(۲۹). به علاوه، بیان شده است که سطح سیتوپلاسمی نشان‌گرهای آپوپتوزی مانند سیتوکروم C، کسپیس-۹، کسپیس-۳ و پروتئین بکس در مغز موش‌های آلزایمری فعال نسبت به موش‌های آلزایمری غیرفعال به طور معنی‌داری کاهش یافته است. در موش‌های آلزایمری، کاهش پروتئین‌های پیش- آپوپتوزی شامل سیتوکروم C و بکس با فعالیت ورزشی، احتمالاً از طریق جلوگیری از مسیرهای کسپیس مرتبط با آپوپتوزی به طور نظام‌مندی با کاهش سطح پروتئین Aβ مرتبط است(۱۲). نتایج تحقیقات نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی منظم، آپوپتوز سلول‌های نورونی را که در بیماری‌زایی آلزایمر دخالت دارند، از طریق افزایش تخریب یا پاکسازی Aβ تضعیف می‌کند(۲۵). کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی با بیماری‌های مختلف عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر مرتبط می‌باشد. فعالیت ورزشی منظم به طور معنی‌داری احتمال خطر زوال عقل یا آلزایمر را کاهش می‌دهد و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بهبود می‌بخشد که در نتیجه منجر به جلوگیری از آپوپتوز و آسیب سلولی می‌شود(۳۰). در این راستا نشان داده شده است که سطح سوپر اکساید دیس موتاز(SOD-1) و پروتئین کاتالاز در مغز موش‌های آلزایمری فعال نسبت به غیرفعال افزایش معنی‌داری دارد. این تغییرات با کاهش پروتئین‌های آپوپتوزی (سیتوکروم C، کسپیس-۹، کسپیس-۳ و بکس) و افزایش پروتئین شوک گرمایی ۷۰ (Hsp70) و فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) مرتبط می‌باشند که با استفاده از فعالیت ورزشی منظم در مغز القاء شده و سپس با استفاده از کاهش بالینی پپتیدهای $A\beta_{1-42}$ در موش‌های آلزایمری میانجی‌گری می‌شوند(۱۲).

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق Hcy به درون مغز باعث ایجاد شرایط آلزایمری در موش‌های صحرایی می‌شود. هم‌چنین، با توجه به نتایج این تحقیق به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی بدون توجه به شدت تمرین می‌تواند از طریق کاهش سطح Aβ در مغز موش‌های آلزایمری مفید باشد. در مجموع تمرین ورزشی تداومی می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در بیماران آلزایمری مورد مطالعه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری تخصصی رشته فیزیولوژی ورزش دانشگاه بیرجند می‌باشد. بدین وسیله از مسئولان محترم دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی و گروه زیست شناسی دانشگاه مازندران جهت همکاری در مراحل اجرایی این پروژه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

1. Iranmanesh F, Sayyadi A, Fayegh A, Shafiee Z. Surveying of estrogen and progesterone effects on electroencephalogram and mini-mental status examination (MMSE) in female patients with alzheimer's disease. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2006; 13(2): 9-15.[Persian]
2. Siahmard Z, Alaei H, Reisi P, Pilehvarian AA. Evaluation of the effects of red grape juice on alzheimer's disease in rats. JIMS 2012; 29(167): 2383-90.[Persian]
3. Souza LC, Carlos Filho B, Goes AT, Del Fabbro L, de Gomes MG, Savegnago L, et al. Neuroprotective Effect of Physical Exercise in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Induced by β-Amyloid1–40 Peptide. Neurotoxicity research. 2013;24(2):148-63.
4. Kang EB, Cho JY. Effects of treadmill exercise on brain insulin signaling and β-amyloid in intracerebroventricular streptozotocin induced-memory impairment in rats. Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry. 2014;18(1):89-90.
5. Kumar A, Singh A. A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. Pharmacological Reports. 2015; 67(2): 195-203.
6. Podolski IY, Podlubnaya Z, Kosenko E, Mugantseva E, Makarova E, Marsagishvili L, et al. Effects of Hydrated Forms of C60 Fullerene

www.SID.ir

Archive of SID

on Amyloid□-Peptide Fibrillization In Vitro and Performance of the Cognitive Task. Journal of nanoscience and nanotechnology. 2007;7(4-5):1479-85.
7. Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: Impact on Neurodegenerative Diseases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. [cited 2015 Jun 19] Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12424/pdf.
8. Zylberstein DE, Lissner L, Björkelund C, Mehlig K, Thelle DS, Gustafson D, et al. Midlife homocysteine and late-life dementia in women. A prospective population study. Neurobiology of aging. 2011; 32(3):380-6.
9. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Exercise, cognition, and the aging brain. Journal of applied physiology. 2006; 101(4):1237-42.
10. Liu H-l, Zhao G, Zhang H. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. Behavioural brain research. 2013;256:261-72.
11. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM, et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiology of disease. 2009;35(3):426-32.
12. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. International journal of molecular medicine. 2008;22(4):529-39.
13. Parachikova A, Nichol K, Cotman C. Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. Neurobiology of disease. 2008;30(1):121-9.
14. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. J Neuroinflammation. 2008; 5(13): 2094-5.
15. Bo H, Kang W, Jiang N, Wang X, Zhang Y, Ji LL. Exercise-induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase. Oxidative medicine and cellular longevity. 2014;2014.
16. Hosseinzadeh S, Roshan VD, 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. Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences. 2013;7(1):37.
17. Chilibeck P, Bell G, Farrar R, Martin T. Higher mitochondrial fatty acid oxidation following intermittent versus continuous endurance exercise training. Canadian journal of physiology and pharmacology. 1998; 76(9): 891-4.
18. Ghanbari-Niaki A, Fathi R, Hedayati M. Effect of 8 Weeks Endurance Training With Two Different Durations on Plasma HDL-Ghrelin in Male Rats. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011; 13(3): 309-14.
19. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002; 297(5580): 353-6.
20. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(7):476-83.
21. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Chiappelli M, Montesi F, Tumini E, et al. Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. Neurobiology of aging. 2007; 28(12):1810-20.
22. Sontag E, Nunbhakdi-Craig V, Sontag J-M, Diaz-Arrastia R, Ogris E, Dayal S, et al. Protein phosphatase 2A methyltransferase links homocysteine metabolism with tau and amyloid precursor protein regulation. The Journal of Neuroscience. 2007; 27(11):2751-9.
23. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, Ozkan S, Çolak O, Demirkan ES, et al. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and

www.SID.ir

Archive of SID

vascular dementia. Neurochemical research. 2012; 37(7):1554-9.
24. 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): 4217-21.
25. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease: JAD. 2010;22(2):569-70.
26. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. Trends in neurosciences. 2002; 25(6): 295-301.
27. Lu B, Chow A. Neurotrophins and hippocampal synaptic transmission and plasticity. Journal of neuroscience research. 1999; 58(1):76-87.
28. Trejo JL, Carro E, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. The Journal of Neuroscience. 2001;21(5):1628-34.
29. Nichol KE, Parachikova AI, Cotman CW. Three weeks of running wheel exposure improves cognitive performance in the aged Tg2576 mouse. Behavioural brain research. 2007; 184(2):124-32.
30. Rybak L, Somani S, Ravi R. Effect of exercise training on antioxidant system in brain regions of rat. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 1995; 50(4):635-9.

www.SID.ir