University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport Research Paper

Winter 2021, 9(20), 68-83

Received: Oct 10, 2017 Accepted: Jan 3, 2018

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Effect of aerobic training before and after induction of Alzheimer on interleukin-1ß and CREB gene expression in the hippocampus of Wistar male rats

Mostafa Saboury*, Mohammad Reza Kordi, Fatemeh Shabkhiz

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Aim: Alzheimer's disease is a progressive disorder of the nervous system. Inflammation plays an important role in neurological dysfunction and loss of neuronal cells in Alzheimer's disease. Previous studies have shown that cAMP response element-binding protein (CREB) activity decreases with beta amyloid and inflammation. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of aerobic training before and after induction of Alzheimer on interleukin-1β (IL-1β) and CREB gene expression of Wistar male rats. **Materials and Methods:** The number of 115 male adult rats (eight-week old) with an average weight of 250±17.20 grams in the pre-Alzheimer's stage were randomly divided into two equal resting (55 heads) and exercise (55 heads) groups. After four weeks and after induction of Alzheimer's disease, the rats of each group were divided into three subgroups including Amyloid injection, injecting the placebo, and without injection groups. Before the start of the study, animals were killed (5 heads in each group) and their hippocampus removed after four weeks of training (before and after Alzheimer's induction). IL-1β and CREB expression were measured by Real Time-PCR method and data were analyzed in two stages before and after Alzheimer's induction with one way- analysis of variance and least significant difference (LSD) tests at the significant level of $p \leq 0.05$. **Results**: Both in the pre and post-Alzheimer's stages, IL-1β and CREB expression decreased and increased significantly ($p<0.05$) in the training group compared to the resting group, respectively. **Conclusion:** Aerobic exercise can increase of CREB expression and reduction of inflammation before and after Alzheimer's induction, and it probably contributes to hippocampal plasticity in this way and has cognitive or functional benefits.

Keywords: Alzheimer, cAMP response element-binding protein, Interleukin 1 beta, Exercise training.

Cite this article:

Saboury, M., Kordi, M. R., & Shabkhiz, F. (2021). Effect of aerobic training before and after induction of Alzheimer on interleukin-1ß and CREB gene expression in the hippocampus of Wistar male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 9***(20), 68-83.**

*** Corresponding Author, Address: Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran;**
Email: mostafasaboory@ut.ac.ir

https://doi.org/10.22077/jpsbs.2018.1008.1316

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
مقاله پژوهشی
زمستان ۱۴۰۰، دوره ۹، شماره ۲۰، ص ۸۳-۶۸
تاریخ دریافت: ۹۶/۰۷/۱۸ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۳
دانشگاه بیرجند

اثر تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر بیان اینترلوکین-۱ بتا و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP در هیپوکمپ موش‌های نر نژاد ویستار

مصطفی صبوری*، محمد رضا کردی، فاطمه شب خیز

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: آلزایمر یک بیماری پیشرونده اختلال عصبی می‌باشد. التهاب نقش مهمی در اختلال عملکرد عصبی و از دست دادن سلول‌های عصبی در بیماری آلزایمر ایفا می‌کند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که فعالیت پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP (CREB) با بتا آمیلوئید و التهاب کاهش می‌یابد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بر بیان اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) و CREB هیپوکمپ موش های نر نژاد ویستار بود. **روش تحقیق:** تعداد ۱۱۵ سر رت نر بالغ (۸ هفته) با میانگین وزنی ۱۷/۲۰±۲۵۰ گرم در مرحله قبل از القای آلزایمر به صورت تصادفی به دو گروه مساوی استراحت (۵۵ سر) و تمرین (۵۵ سر) تقسیم شدند. پس از چهار هفته بعد از القای آلزایمر، رت‌های هر کدام از گروه‌ها به سه زیرگروه شامل گروه تزریق آمیلوئیدبتا؛ گروه تزریق دارونما؛ و گروه بدون تزریق تقسیم شدند. قبل از شروع مطالعه، پس از چهار هفته تمرین (قبل و بعد از القای آلزایمر)، حیوانات کشته شده (۵ سر در هر گروه) و هیپوکمپ آن ها جهت بررسی برداشته شد. بیان IL-1β و CREB با روش Real Time-PCR اندازه‌گیری و داده‌ها در دو مرحله پیش و پس از القای آلزایمر، با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار (LSD) در سطح p≤۰/۰۵ تحلیل شدند. **یافته‌ها:** هم در مرحله قبل و هم بعد از القای آلزایمر، بیان IL-1β و CREB در گروه تمرین نسبت به گروه استراحت، به ترتیب کاهش و افزایش معنی داری پیدا کرد (p<۰/۰۵). **نتیجه‌گیری:** تمرین هوازی می تواند قبل و بعد از القای آلزایمر، منجر به افزایش CREB و کاهش التهاب شده و احتمالاً از این طریق، به شکل پذیری هیپوکامپی کمک نموده و فوایدشناختی و عملکردی در پی دارد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگو به cAMP ، اینترلوکین-۱ بتا، تمرین ورزشی.

*نویسنده مسئول: آدرس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی؛
پست الکترونیک: mostafasaboory@ut.ac.ir
https://doi.org/10.22077/jpsbs.2018.1008.1316

مقدمه

آلزایمر یک بیماری پیشرونده اختلال عصبی می‌باشد که با کاهش نورونی و پلاک‌های پیری خارج سلولی مشخص و منجر به نقص در حافظه می‌شود (ژانگ[1] و دیگران، ۲۰۱۳). آلزایمر با یک آبشار پاتولوژیک ثابت مرتبط است و با تجمع بتا آمیلوئید[2] (βA) شروع می‌شود (ویس کورای و موک[3]، ۲۰۰۲؛ ژانگ و دیگران، ۲۰۱۳). از دست دادن حافظه، اختلال سیناپسی و تجمع پپتید βA از علائم اصلی بیماری آلزایمر هستند. اختلال سیناپسی پس از افزایش βA، با تنظیم منفی مسیر سیگنالینگ وابسته به گوانوزین مونوفسفات حلقوی[4] (cGMP) و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخگوی cAMP[5] (pCREB) مرتبط می‌باشد (پوزو[6] و دیگران، ۲۰۰۹).

عامل CREB برای شکل‌گیری و حفظ حافظه در چندین گونه از پستانداران ضرورت دارد (فرانک و گرینبرگ[7]، ۱۹۹۴). مطالعات نشان داده است که بیان CERB در هیپوکمپ در طول تقویت طولانی مدت[8] (LTP) افزایش می‌یابد (ایمپی[9] و دیگران، ۱۹۹۶). همچنین مشخص شده است که اختلالات در یادگیری بعد از تزریق CREB به درون هیپوکمپ موش‌ها، بهبود می یابد (گوسوفسکس و مک گاو[10]، ۱۹۹۷). علاوه بر این، CREB به عنوان یک عامل مهم هسته‌ای مطرح است که سیگنالینگ نوروتروفین‌ها را میانجی‌گری می‌کند (فینکبینر[11]، ۲۰۰۰). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بیان CREB در بیماری آلزایمر دچار اختلال می‌شود. گنگ[12] و دیگران (۲۰۰۴) کاهش در سطوح فسفوریله CREB در نورون‌های هیپوکمپ موش‌های تراریخته را گزارش کرده اند. درمان این موش‌ها با رولیپرام[13]، یک مهارکننده فسفودی استراز[14] که فسفوریلاسیون CREB را افزایش می‌دهد، منجر به بهبود معنی‌داری در عملکرد شناختی شده است. همچنین در نورون‌های کشت داده شده، اختلالات βA با فعال سازی CREB توسط cAMP و عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز[15] (BDNF) مختل می‌شود (تانگ[16] و دیگران، ۲۰۰۴؛ ویتولو[17] و دیگران، ۲۰۰۲).

از طرف دیگر، شواهد نشان داده‌اند که واکنش‌های التهابی ناشی از βA در دستگاه عصبی مرکزی منجر به آزادسازی عوامل التهابی می شود که ممکن است به نوبه خود توسعه پاتولوژی آمیلوئید را تسهیل کند (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۳؛ مورگان[18]، ۲۰۰۹). علاوه بر این، سایتوکاین‌های پیش التهابی ممکن است به اختلال در عملکرد مغز و نورون‌ها کمک کنند. به عنوان مثال، سایتوکاین‌های پیش التهابی عامل نکروز تومووری آلفا[19] (TNF-α) و اینترلوکین-۱ بتا[20] (IL-1β) شکل‌پذیری سیناپسی را مختل کرده و منجر به القاء اختلال در حافظه می‌شوند (ونگ[21] و دیگران، ۲۰۰۵). مطالعات نشان داده‌اند که رابطه نزدیکی بین افزایش IL-1β و پاتوژنز بیماری آلزایمر[22] (AD) وجود دارد (شفتل[23] و دیگران، ۲۰۰۸). افزایش بیان IL-1β در سلول های میکروگلیا و اطراف پلاک های βA شواهدی مبنی بر رابطه IL-1β و پاتوژنز AD فراهم کرده است (گریفین[24] و دیگران، ۱۹۸۹). از آن زمان، افزایش IL-1β در مغز موش‌های آلزایمری پیر و پلاک‌های مرتبط با میکروگلیا شناسایی شده‌اند (لیم[25] و دیگران، ۲۰۰۰؛ بایوئر[26] و دیگران، ۱۹۹۳). این همبستگی‌ها، علاوه بر مشاهده افزایش IL-1β در بیماران مبتلا به AD می‌باشد. شواهد کلیدی از نقش مرکزی IL-1β در پاتوژنز AD حمایت می‌کنند و اعتقاد بر آن است که IL-1β هم در شروع و هم در انتشار التهاب نورونی AD دخیل است (ماک[27] و گریفین، ۲۰۰۵). در حمایت از این عقیده، مونوسیت‌های کشت داده شده انسانی و سلول های میکروگلیای موش‌ها در پاسخ به قرار گرفتن در معرض βA، IL-1β تولید کردند و یا به میزان بیشتری قطعه‌های پیش ساز بتا آمیلوئید[28] (APPβ) ترشح کردند (مدا[29] و دیگران، ۱۹۹۹). علاوه بر این، تزریق IL-1β در مغز موش‌ها منجر به افزایش APPβ شد (شنگ[30] و دیگران، ۱۹۹۶).

علیرغم همه این ها، مداخلات هدفمند دارویی و غیردارویی برای سایتوکاین ها و مسیرهای سیگنالینگ آن‌ها، با هدف درمانی پیشنهاد شده است (داسیلوا[31] و دیگران، ۲۰۱۳). به طوری که برخی مطالعات نشان داده‌اند که سیلدنافیل[32] می‌تواند نقش مهمی در توانمندسازی نوروژنزیس از طریق افزایش سطوح cGMP بازی کند (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۳). چندین مطالعه نشان داده اند که حافظه بلندمدت به تحریک آبشارهای سلولی از طریق افزایش غلظت cGMP

1. Zhang
2. Beta amyloid
3. Wyss-Coray & Mucke
4. Cyclic guanosine monophosphate
5. cAMP response element-binding protein
6. Puzzo
7. Frank & Greenberg
8. Long-term potentiation
9. Impey
10. Guzowski & McGaugh
11. Finkbeiner
12. Gong
13. Rolipram
14. Phosphodiesterase
15. Brain-derived neurotrophic factor
16. Tong
17. Vitolo
18. Morgan
19. Tumor necrosis factor alpha
20. Interleukin 1 beta
21. Wang
22. Alzheimers disease
23. Shaftel
24. Griffin
25. Lim
26. Bauer
27. Mrak
28. Beta amyloid precursor protein
29. Meda
30. Sheng
31. Da Silva
32. Sildenafil

با فعال سازی پروتئین کیناز A [1] (PKA) و فسفوریلاسیون CREB وابسته است (گونی[2] و دیگران، ۲۰۰۲). با این حال، درمان‌های دارویی فعلی به دلیل کارآیی محدود، عوارض جانبی قابل‌توجه و به طور کلی، عدم تغییر چشمگیر در مسیر AD؛ ناکام مانده‌اند. در این راستا، پژوهش‌هایی مبنی بر چگونگی تاثیر ورزش بر التهاب عصبی و تغییرات CERB ناشی از پیری و انحطاط عصبی و همچنین توانایی التهاب در ایجاد مانع در برابر اثرات مفید ورزش بر عملکرد شناختی، شروع شده است.

اگرچه این فرضیه که فعالیت ورزشی خطر افت عملکرد شناختی را کاهش می دهد، بطور کلی پذیرفته شده است؛ مکانیسم های سلولی درک چنین اثراتی بسیار ضعیف است. در مطالعات قبلی که بهبود در عملکرد شناختی را با برنامه‌های ورزشی طولانی مدت نشان داده‌اند، حداقل بخشی از این تغییرات ناشی از افزایش فعالیت فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز/پروتئین کیناز B [3] (PI3-K/AKT) ذکر شده است (چائی و کیم[4]، ۲۰۰۹). مسیر PI3-K/AKT با عملکردهای مختلف سلولی، شامل رشد سلولی، تمایز، تفکیک، تحرک و بقای سلول ارتباط دارد. طبق یافته های کنونی، تمرین ورزشی منظم فعال سازی AKT هیپوکمپ جوندگان را افزایش می‌دهد. آگیوآر[5] و دیگران (۲۰۱۱) نشان داده اند که وهله های کوتاه تمرینات ورزشی، سطوح فسفوریلاسیون CREB را در هیپوکمپ موش های پیر افزایش می دهند. بنابراین بنظر می رسد وهله‌های کوتاه ورزشی یک استراتژی درمانی مناسب برای بهبود عملکرد شناختی و شکل‌پذیری سیناپس در موش‌های پیر باشد (آگیوآر و دیگران، ۲۰۱۱). از طرف دیگر، بعضی مطالعات التهاب را در جوندگان پیر مدل‌سازی و تاثیر ورزش بر نوروژنزیس و عملکرد شناختی این حیوانات بررسی کرده اند. وو[6] و دیگران (۲۰۱۲) در موش‌های پیر درمان شده با لیپوپلی ساکارید[7] (LPS) محیطی که به طور متناوب پروتکل دویدن روی نوارگردان را به مدت پنج هفته اجرا کردند، بهبود در اختلالات نوروژنزیس ناشی از LPS و همچین بهبود در اختلالات عملکرد ماز آبی موریس[8] (MWM) ناشی از LPS را نشان داده اند. در مطالعه ای دیگر، یک ماه دویدن اختیاری در موش‌های تاریخته با بیان بالای IL-1β، از اختلالات نوروژنزیس ناشی از IL-1β جلوگیری نکرد (وو و دیگران، ۲۰۱۲). همچنین کنگ[9] و دیگران (۲۰۱۳) نشان داده اند در موش‌های تاریخته AD که با جهش در پرسینیلین-۲[10] در فعالیت بدنی شرکت کردند، رسوب βA در هیپوکمپ و قشر مغز در مقایسه با موش‌های کمتر فعال، میزان کمتری داشت. این کاهش در تشکیلات پاتولوژی در گروه ورزشی با کاهش در نشانگرهای آپوپتوزی و کاهش معنی دار TNF-α و IL-1α همراه بوده است (کنگ و دیگران، ۲۰۱۳). با این حال، ناهمسویی در یافته ها مشاهده می‌شود که ممکن است ناشی از تفاوت در مدت دویدن، نوع فعالیت (اجباری یا اختیاری بودن)، یا نوع و منبع چالش التهابی باشد. بنابراین لازم است مطالعات آتی در این زمینه بتوانند توضیح دهند که آیا تمرین ورزشی می‌تواند بر تغییرات ناشی از التهاب بر نوروژنزیس و عملکرد شناختی اثرگذار باشد؟ بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر، بر میزان IL-1β و CREB در هیپوکمپ موش های نر نژاد ویستار بود.

روش تحقیق

جامعه آماری و نمونه آماری: در این مطالعه تجربی تعداد ۱۱۵ رت نژاد ویستار[11] نر در سن ۸ هفتگی با میانگین وزنی ۱۷/۲۰±۲۵۰ گرم از موسسه انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات بخش فیزیولوژی و فارموکولوژی موسسه پاستور در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر) دما (۳±۲۲ سانتی‌گراد)، و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج عدد رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند. قبل از شروع مطالعه و به منظور بدست آوردن مقادیر پایه متغیرهای مطالعه، ۵ سر رت قربانی شد. پس از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری و یک هفته آشناسازی با نوارگردان (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته)، رت‌ها به روش تصادفی ساده به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول: شامل ۵۵ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که به مدت ۴ هفته و هر هفته ۵ جلسه تمرین هوازی پیش‌آماده‌سازی انجام دادند. پس از گذشت ۴ هفته، رت ها به صورت تصادفی به سه گروه شامل گروه تمرین هوازی (۱۰ سر) که به مدت ۴ هفته دیگر تمرینات هوازی را ادامه دادند؛ گروه تمرین + تزریق βA (۲۰ سر) که خود به دو زیر گروه شامل زیر گروه الف که پس از تزریق، به مدت ۴ هفته تمرین را ادامه دادند (۱۰ سر)؛ و زیر گروه ب که پس از تزریق، تمرین هوازی

1. Protein kinase A
2. Gooney
3. Phosphatidylinositol -3 kinase/protein kinase B
4. Chae & Kim
5. Aguiar
6. Wu
7. Lipopolisacarid
8. Morris water maze
9. Kang
10. Presenilin 2
11. Wistar

انجام ندادند (۱۰ سر)؛ و گروه تمرین + تزریق دارونمای دی متیل سولفات[1] (DMSO) شامل ۲۰ سر تقسیم شدند. گروه آخری خود به دو زیر گروه شامل زیر گروه الف که پس از تزریق DMSO، به مدت ۴ هفته تمرین را ادامه دادند (۱۰ سر)؛ و زیر گروه ب که پس از تزریق، تمرین هوازی انجام ندادند (۱۰ سر) تقسیم‌بندی گردیدند. لازم به ذکر است بعد از تزریق βA، ۳ روز به حیوانات اجازه ریکاوری داده شد و سپس به مدت ۴ هفته، تمرینات ورزشی به اجرا درآمد. از طرف دیگر، گروه دوم شامل ۵۵ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که به عنوان گروه استراحت در هیچ‌گونه فعالیتی شرکت نکردند. پس از گذشت ۴ هفته رت ها به صورت تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. اول گروه استراحت + تزریق βA (۲۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف که پس از تزریق به مدت ۴ هفته تمرین هوازی انجام دادند (۱۰ سر) و زیر گروه ب که پس از تزریق استراحت را ادامه دادند (۱۰ سر) منفک شدند. دوم گروه استراحت + DMSO (۲۰ سر) که خود به دو زیر گروه الف که پس از تزریق به مدت ۴ هفته تمرین هوازی انجام دادند (۱۰ سر) و زیر گروه ب که پس از تزریق تمرین هوازی انجام ندادند (۱۰سر) جدا گردیدند. سوم گروه استراحت یا کنترل (۱۰ سر) که از شروع دوره تمرینی در هیچ فعالیت ورزشی شرکت نکردند، ولی در محیط مشابه با گروه تمرین، در معرض نوارگردان قرار گرفتند تا شرایط آزمایشگاهی یکسان باشد. رت‌ها تا پایان مرحله در قفس‌های خود نگه‌داری شدند. لازم به ذکر است که تمامی مراحل نگهداری و کشتار رت‌ها بر اساس ضوابط کمیته اخلاقی حیوانات مؤسسه پاستور انجام شد و کد اخلاق با شناسه IR.- UT.SPORT.REC.1396018 اخذ گردید.

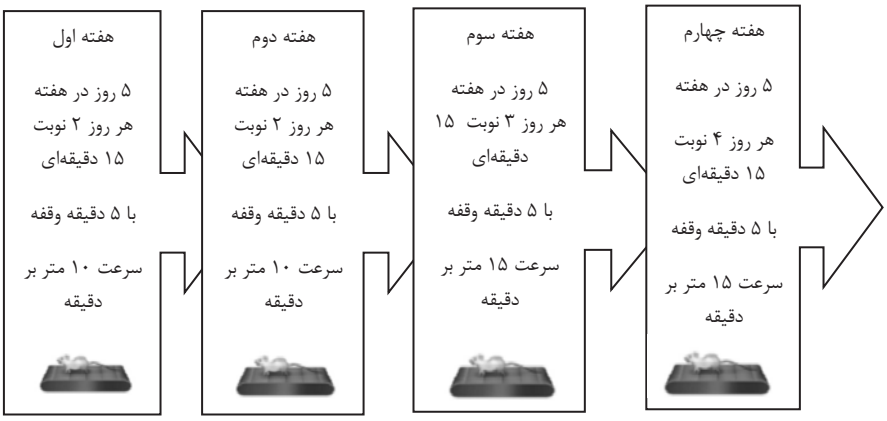
نحوه ایجاد آلزایمر القا شده با پپتید βA1-42: به منظور آماده‌سازی پپتید βA1-42، در مرحله اول βA را در محلول بافر DMSO حل کردیم تا pH آن به ۷/۴ برسد. سپس محلول حاصل در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ روز انکوبه شد تا βA به شکل متراکم درآید و بعد در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

پس از استراحت شبانه، حیوانات توسط تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. سپس سر حیوانات در دستگاه استریوتاکس ثابت شد و با ایجاد شکافی 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 گرفت و تزریق درون هیپوکمپ βA (هر طرف ۱ میکرولیتر) توسط سرنگ همیلتون صورت گرفت. جهت اطمینان از محل درست تزریق در مغز، به دو سر از رت‌ها رنگ تزریق شد و پس از کشتار، محل تزریق بررسی گردید. در گروه شم نیز تمام مراحل آزمایشگاهی مانند گروه تزریق βA بود، با این تفاوت که در گروه شم میزان ۱ میکرولیتر بافر DMSO در هر یک از هیپوکمپ‌ها تزریق شد.

پروتکل تمرین: رت‌ها بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه در چرخه روشنایی، از ساعت ۹ تا ۱۴:۳۰ از شنبه تا چهارشنبه به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته با شدت و مدت معین) به تمرین پرداختند (شکل ۱). رت‌ها در هفته اول و دوم با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در دو نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه (بدون فعالیت) ۵ دقیقه‌ای (به منظور جلوگیری از خستگی عضلانی در رت‌ها) بر روی نوارگردان شروع به دویدن کردند. در هفته سوم تمرینات را با افزایش شدت و زمان فعالیت، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در سه نوبت ۱۵ دقیقه‌ای و وقفه ۵ دقیقه‌ای ادامه دادند. در هفته چهارم رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در چهار نوبت ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای به فعالیت پرداختند (زاگار[2] و دیگران، ۲۰۱۲). رت‌های گروه های تمرین در تمام جلسات تمرینی پایش شدند و با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کرد و یا دستکاری با یک اسفنج؛ به ادامه دویدن تشویق شدند.

استخراج نمونه: ۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت ها (۵ سر در هر گروه) با تزریق درون صفاقی کتامین (۹۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) بی هوش شدند و هیپوکمپ آن ها سریعا استخراج شد و در نیتروژن ۸۰- منجمد گردید و برای تجزیه و تحلیل بعدی به یخچال ۸۰- منتقل شد. در مراحل بعدی، حدود ۱۰۰ میلی گرم هیپوکمپ با روش هاون کوبی پودر گردید و جهت استخراج RNA تام در ۱ میلی لیتر واکنش دهنده Isol RNA- Lysis Reagent هموژن گردید. به منظور برداشتن اجزای پروتئینی محصول حاصل در ۴ درجه سانتیگراد، ۱۰ دقیقه، با سرعت ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت[3] برداشته و به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق (۲۵-۱۵ درجه سانتی‌گراد) نگه داری شد. سپس با نسبت ۱ به ۵ کلروفرم با ایزولایسنس اولیه مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. محصول به مدت ۳-۲ دقیقه در دمای اتاق نگه داری شد. سپس میکروتیوب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد و بخش معدنی و آبی از هم جدا گردیدند. سپس بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت

1. Dimethyl Sulfoxide
2. Zagaar
2. Supernatant



شکل ۱. مراحل پروتکل تمرینی به اجرادرآمده

۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها و سپس در ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۲۰۰۰ بر دقیقه سانتریفیوژ شد. پلت[1] حاوی RNA در اتانول شست و شو و در ۳۰ میکرولیتر آب RNase-Free حل گردید. تمام مراحل استخراج زیر هود و با مواد و وسایل کاملا استریل انجام گرفت. غلظت RNA با استفاده از دستگاه نانودراپ سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۲/۱ -۱/۸ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. جهت اطمینان بیشتر از صحت تخلیص RNA، تعدادی از RNA های تخلیص شده به طور تصادفی روی ژل آگارز ۱/۵ درصد الکتروفورز شد و مشاهده باندهای RNA های ریبوزومی 18S و 28S به طور منفک، صحت تخلیص را تائید کرد.

RNA تام روی یخ و بافرها و ترکیبات مختلف کیت در دمای اتاق ذوب شدند. برای هر واکنش از دستور العمل مربوط به کیت برای فراهمی و اضافه کردن مواد استفاده شد. سپس مخلوط به مدت ۱۵ دقیقه، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد و سپس برای توقف واکنش، تیوب‌ها ۵ ثانیه در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شدند. در ادامه دمای واکنش ها به ۴ درجه سانتی‌گراد تقلیل یافت، تا مراحل بعدی آزمایش روی cDNA ها انجام شود.

برای اندازه گیری بیان ژن از روش Real time-PCR استفاده شد. بدین ترتیب که در ابتدای کار میزان غلظت بهینه cDNA و همچنین پرایمرهای مربوط به هر ژن با استفاده از آزمایش سریال غلظت برای هر کدام به طور جداگانه مشخص گردید؛ به طوری که کمترین میزان دایمر و بهترین Ct مشاهده شود. روش Real time-PCR با استفاده از RealQ Plus 2x Master Mix Green شرکت آمپلیکون[2] و با استفاده از غلظت ۲۵۰ نانوگرم از cDNA انجام گرفت. توالی پرایمر مربوط به IL-1β و CREB در جدول ۱ گزارش شده است. از 18S به عنوان ژن کنترل استفاده گردید و میزان بیان این ژن به صورت توامان اندازه گیری و میزان بیان ژن مورد نظر با فرمول ΔΔCT اندازه گیری شد.

آزمون حافظه و یادگیری فضایی ماز آبی موریس: این آزمایش ۴ هفته پس از اجرای تمرین انجام شد.

جدول ۱. توالی پرایمر ها

ژن	Forward primer 5´-3´	Reverse primer 5´-3´
IL-1β	CAC CTC TCA AGC AGA GCA CAG	GGG TTC CAT GGT GAA GTC AAC
CREB	AAGCTGAAAGTCAACAAATGACAGTT	TGGACTGTCTGCCCATTGG
18S	GCAATTATTCCCCATGAACG	GGCCTCACTAAACCATCCAA

دستگاه رفتاری شامل یک مخزن فلزی حلقوی با دیواره مشکی (به قطر ۱/۵ متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر) بود که تا ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری آن از آب ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد پر شده بود. یک سکوی مدور به قطر ۱۰ سانتی متر و ارتفاع ۲۸ سانتی‌متر، حدود ۲ سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از ربع دایره‌های از پیش تعیین شده، قرار داده شد. آزمایش‌کننده، رایانه و شکل‌های راهنمای خارج از ماز در سراسر آزمایش ثابت بودند. حرکت و رفتار حیوان به وسیله نرم افزار Etho Vision 7 و یک دوربین که در بالای مخزن قرار می‌گرفت، ردیابی و ثبت شد. بدین ترتیب

1. Pellet
2. Ampliqon

مسیر شنای موش در هر بار آموزش ثبت و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان سکوی پلکسی گلاس (سکوی پنهان) را پیدا کند و مدت زمانی که حیوان در ربع دایره هدف می‌گذراند، اندازه‌گیری شدند. روش آموزش MWM برای بررسی یادگیری و حافظه فضایی بدین صورت بود که الف) سازش یافتن: به منظور عادت کردن به ماز، ۲۴ ساعت قبل از آموزش، رت‌ها به مدت ۲ دقیقه در مخزن فاقد صفحه پلکسی گلاس شنا کردند. ب) مرحله یادگیری: در این مرحله رت‌های هر ۱۰ گروه به مدت ۴ روز متوالی و هر روز در ۴ کارآزمایی جداگانه جهت یافتن سکوی پنهان که در وسط ربع سوم (جنوب شرقی) قرار داشت، تحت آموزش قرار گرفتند. در شروع هر کارآزمایی، ابتدا به هر رت مدت ۱۵ تا ۲۰ ثانیه اجازه استقرار روی سکو داده شد، تا حیوان فرصت داشته باشد با رؤیت علایمی از قبیل پنجره، میز و قفسه؛ یک توصیف فضایی از محیط اطراف ماز به دست آورد. سپس حیوان به طور تصادفی از یکی از چهار جهت اصلی (شمال، جنوب، شرق، غرب) به نحوی داخل آب رها می‌شد که سر حیوان به سمت دیواره حوضچه قرار داشته باشد. حیوان شنا می‌کرد تا سکوی پنهان زیر آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد. در صورتی که رت قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود، با دست به طرف آن هدایت می‌شد. پس از پیدا کردن سکو، به حیوان اجازه داده می‌شد که به مدت ۲۰ ثانیه روی آن باقی بماند. مدت زمان پیدا کردن سکو (تأخیر در رسیدن به سکو) در هر بار آموزش اندازه‌گیری و ثبت می‌شد. پس از آخرین کارآزمایی آموزش در هر روز، حیوان از حوضچه خارج و با حوله خشک گشته و به قفس خود باز گردانده می‌شد.

آزمون پروب[1] (انتقال): یک روز بعد از آخرین روز آموزش، حافظه فضایی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مرحله، رت‌ها در یک آزمون ۶۰ ثانیه‌ای که در طی آن سکو از داخل آب برداشته می‌شد، مورد ارزیابی قرار گرفتند و مدت زمان صرف شده در ربع دایره هدف که قبلاً سکو در آن قرار داشت، اندازه‌گیری شد.

آزمون سکوی آشکار[2]: به منظور بررسی هماهنگی حسی- حرکتی و انگیزه حیوان، پس از انجام آزمون پروب، سکو توسط یک صفحه سفید رنگ، مرئی شد و هم سطح با آب قرار گرفت، تا به صورت واضح دیده شود. این سکو در وسط ربع دوم (منطقه شمال شرقی) قرار داشت و هر رت در چهار کارآزمایی به طور تصادفی از چهار جهت اصلی به داخل آب رها شد. در ادامه حیوان شنا می کرد تا سکوی سفید رنگ هم سطح آب را پیدا کند و روی آن قرار گیرد. مدت زمان پیدا کردن سکو در هر بار آزمون اندازه‌گیری شد. در صورتی که حیوان در این چهار کارآزمایی، قادر به پیدا کردن سکو در مدت ۶۰ ثانیه نبود، از گروه خود حذف می‌شد (زیدآبادی و دیگران، ۲۰۱۴).

روش های آماری: پس از جمع آوری داده ها، با استفاد از نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ و نرم افزار اکسل نسخه ۲۰۱۶ اطلاعات جمع آوری شده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. از گرایش مرکزی و پراکندگی (میانگین و انحراف استاندارد) و همچنین ترسیم گراف، برای توصیف داده های تحقیق استفاده شد. سپس از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه[3] و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار (LSD) به منظور بررسی تفاوت های بین گروهی پس از القای آلزایمر استفاده شد. سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ نیز به عنوان ضابطه تصمیم گیری جهت رد یا قبول فرضیه ها در نظر گرفته شد.

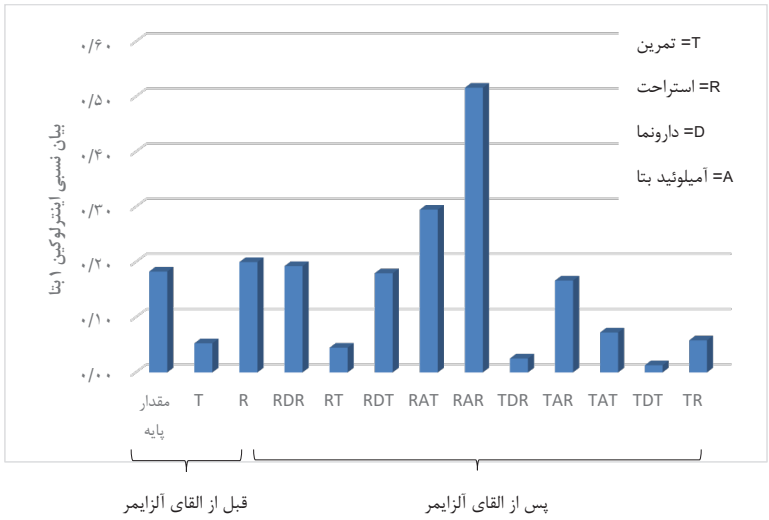
یافته‌ها

مرحله پیش از القای آلزایمر: بر اساس نتایج، چهار هفته تمرین هوازی، منجر به کاهش معنی‌دار بیان IL-1β به ترتیب به میزان ۰/۱۳ و ۰/۱۴ پیکوگرم بر میلی لیتر؛ و افزایش بیان CREB به ترتیب به میزان ۰/۴۵ و ۰/۴۶ پیکوگرم بر میلی لیتر؛ در مقایسه با مقدار پایه و گروه استراحت ($p=۰/۰۰۰۱$) شد (شکل ۲ و ۳).

مرحله پس از القای آلزایمر: چهار هفته تمرین هوازی پس از القای آلزایمر (جدول ۳)، منجر به کاهش بیان IL-1β و افزایش بیان CREB در گروه های تمرینی شد. لازم به ذکر است که گروه تمرین- تزریق βA1-42- تمرین (TAT) نسبت به گروه استراحت-تزریق βA1-42- استراحت (RAR) کاهش معنی‌دار ۰/۴۴ پیکوگرم بر میلی لیتر ($p=۰/۰۰۰۱$) را در IL-1β نشان داد (شکل ۲). همچنین تغییرات CERB در گروه TAT با افزایش معنی دار ۰/۱۸ پیکوگرم بر میلی لیتر در مقایسه با گروه RAR ($p=۰/۰۰۰۱$) همراه بود.

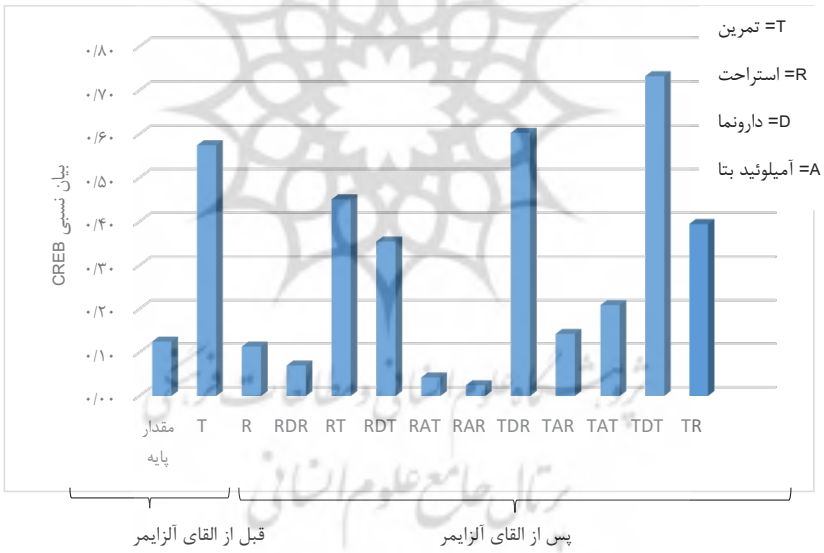
در آزمون حافظ و یادگیری فضایی ماز آبی موریس، بین گروه‌های مورد مطالعه در اجرای آزمون سکوی آشکار، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$). نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه‌های مختلف در روزهای دوم ($F=۱۲/۱۴۲$، $p<۰/۰۰۱$)، سوم ($F=۱۲/۱۶۷$، $p<۰/۰۰۱$) و چهارم ($F=۶/۲۸۲$، $p<۰/۰۰۱$) تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد؛ به گونه ای که مدت زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه‌های RAR در همه روزها به طور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های دیگر بود. همچنین، در همه روزها، گروه تمرین + تزریق DMSO+ تمرین (TDT) و گروه استراحت +

1. Probe test
2. Visible
3. One-way analysis of variance



شکل ۲. درصد بیان نسبی ژن اینترلوکین ۱ بتا نسبت به ژن ۱۸S در گروه های مختلف قبل و بعد از القای آلزایمر

تزریق βA1-42 + تمرین (RAT) در مقایسه با گروه‌های دیگر در مدت زمان کمتری سکو (p<۰/۰۰۱) را پیدا کردند (شکل ۴). نتایج آزمون پروب برای بررسی حافظه فضایی رت‌ها نشان داد که زمان صرف شده در ربع دایره هدف برای گروه‌های

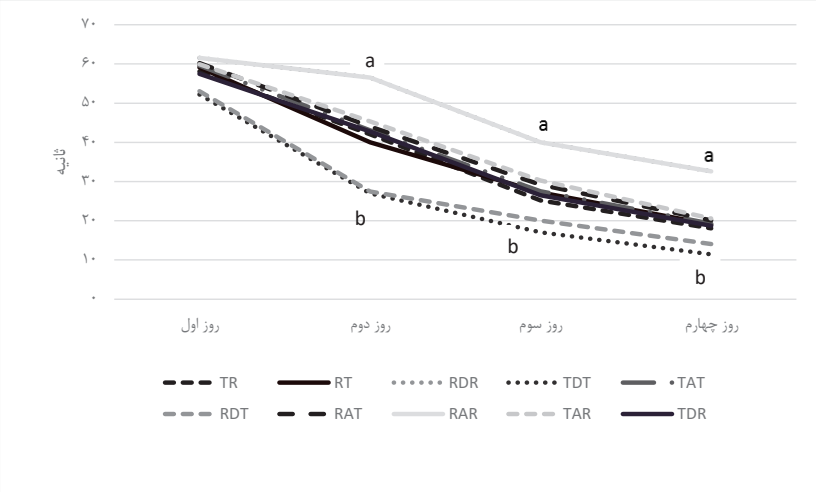


شکل ۳. درصد بیان نسبی ژن CREB نسبت به ژن ۱۸S در گروه های مختلف قبل و بعد از القای آلزایمر

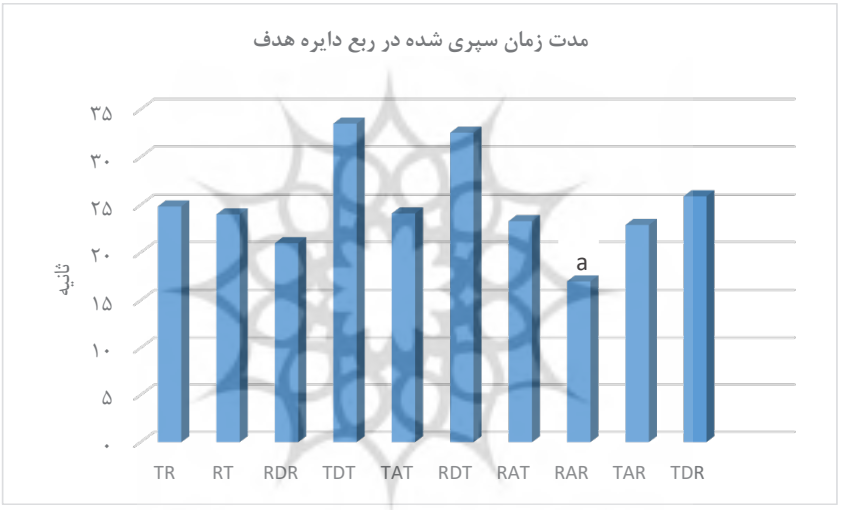
مختلف به طور معنی‌داری متفاوت است (p<۰/۰۰۱، F=۱۲/۷۲۲). زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه RAR به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های دیگر بود (p<۰/۰۱). همچنین، گروه‌های TAT در مقایسه با گروه RAR (p≤۰/۰۵)، عملکرد بهتری داشت (شکل ۵).

بحث

یافته مهم مطالعه حاضر این بود که چهار هفته تمرین هوازی پیش و پس از القای آلزایمر، بیان IL-1β را کاهش و CREB مغز را افزایش می دهد و این تغییرات نشان دهنده رابطه بالقوه بین فعالیت ورزشی، التهاب و عوامل درگیر در شکل پذیری عصبی در این بیماری آلزایمر می باشد. مزایای ورزش و فعالیت بدنی بر کاهش عملکرد مغز ناشی از افزایش سن با سازگاری در شکل پذیری سیناپسی و میتوکندریایی تایید شده است، این امر در مطالعات قبلی بر روی جوندگان با استفاده از دوره های طولانی ورزش اختیاری روی چرخ دوار و یا ورزش اجباری نشان داده



شکل ۴. مقایسه میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکو در گروه‌های مورد آزمایش در مدت چهار روز آموزش ماز آبی موریس.
a: نشانه تفاوت معنی‌دار گروه RAR با سایر گروه‌ها ($p\leq ۰/۰۵$)؛ b: نشانه تفاوت معنی‌دار گروه TDT و RAT با سایر گروه‌ها ($p\leq ۰/۰۵$)



شکل ۵. زمان سپری شده در ربع دایره هدف در گروه های مورد مطالعه در آزمون پروب.
a: نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه‌های دیگر در سطح $p<۰/۰۱$

شده است (استراناحان[1] و دیگران، ۲۰۱۰). آلزایمر عمدتا با کاهش عملکرد شناختی در گونه های مختلف، شامل انسان ها و رت ها مرتبط بوده است. در میان مناطق مغز بنظر می رسد هیپوکمپ نسبت به پیری و بیماری‌های تخریب عصبی در اتصالات ناحیه هیپوکامپ و شکل پذیری سیناپسی بیشتر حساس باشد (بورگر[2]، ۲۰۱۰). نشان داده شده است که برنامه های ورزشی طولانی مدت با شدت متوسط به بهبود عملکردهای شناختی کمک می‌کند (کاتمن و برچوتولد[3]، ۲۰۰۲)، اما ورزش های کوتاه مدت در انجام آن ناتوان‌اند (بوچنرد[4] و دیگران، ۱۹۹۲). همراستا با این نتایج، مطالعه حاضر نشان دهنده بهبود عملکرد شناختی معنی‌دار در گروه‌های تمرینی آلزایمر نسبت به RAR می‌باشد. اگرچه این فرضیه که فعالیت ورزشی خطر کاهش عملکرد شناختی را کاهش می دهد، بطور کلی پذیرفته شده است، اما مکانیسم های سلولی درک چنین اثراتی بسیار ضعیف است. در مطالعات قبلی که بهبود در عملکرد شناختی را با برنامه های ورزشی طولانی مدت نشان داده اند، این تغییرات حداقل در بخشی ناشی از افزایش فعالیت PI3-K/TrkB بوده است (چائی و دیگران، ۲۰۰۹). مزایای فعالیت بدنی بر حافظه با فعال‌سازی PI3-K/TrkB و در نتیجه، افزایش p-AKT و p-CREB توضیح شده است (چائی و دیگران، ۲۰۰۹؛ چن[5] و دیگران، ۲۰۰۹). کاسیل هاس[6] و دیگران (۲۰۱۲) افزایش در سطوح BDNF و گیرنده TrkB را در هیپوکمپ رت ها متعاقب برنامه تمرینی هوازی

1. Stranahan
2. Burger
3. Cotman & Berchtold
4. Buchner
5. Chen
6. Cassilhas

مشاهده کردند. اگرچه سطوح BDNF و گیرنده TrkB در این مطالعه اندازه گیری نشد، اما افزایش CREB در گروه های تمرینی نسبت به گروه های استراحت مشاهده گردید. مطالعه حاضر شواهد جدیدی فراهم کرد که تمرین هوازی قبل و بعد از القای آلزایمر بیان CREB در هیپوکمپ رت‌ها را افزایش می‌دهد. CREB برای شکل‌گیری و حفظ حافظه در چندین گونه از پستانداران ضروری می‌باشد (ویلا[1] و دیگران، ۲۰۱۷). مطالعات نشان داده است که بیان CERB در هیپوکمپ در طول LTP افزایش می‌یابد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بیان CREB در بیماری آلزایمر دچار اختلال می‌شود. گنگ و دیگران (۲۰۰۴) کاهش در سطوح فسفوریله CREB در نورون‌های هیپوکمپ موش‌های تراریخته را گزارش کردند. درمان این موش‌ها با رولیپرام، یک مهارکننده فسفودی استراز که فسفوریلاسیون CREB را افزایش می‌دهد، منجر به بهبود معنی‌داری در عملکرد شناختی شد. همچنین در نورون‌های کشت داده شده، اختلالات βA با فعال‌سازی CREB توسط cAMP و BDNF مختل می‌شود (تانگ و دیگران، ۲۰۰۴؛ ویتولو[2] و دیگران، ۲۰۰۲). همچنین آگیوآر و دیگران (۲۰۱۱) نشان دادند که وهله های کوتاه ورزشی، سطوح فسفوریلاسیون CREB را در هیپوکمپ موش های پیر افزایش می دهد. گارسیا-مسا[3] و دیگران (۲۰۱۴) نیز نشان دادند چرخ دوار منجر به افزایش p-CREB در موش های تراریخته می‌شود. با این‌حال افزایش در سطوح پایه CREB را نشان نداد. بنابراین، اختلال در مسیر پیام رسانی این فاکتور نسخه برداری احتمالا در اختلالات شناختی در موش های تراریخته دخالت داشته باشد. بنابراین بنظر می رسد افزایش فعال‌سازی CREB اختلالات حافظه فضایی در موش های آلزایمری را بهبود می‌بخشد؛ بطوری‌که مطالعات قبلی نشان دادند که مهار فعال‌سازی CREB، مسئول اختلال در شکل پذیری هیپوکمپ می باشد (وئی[4] و دیگران، ۲۰۱۲) و این کاهش در هیپوکمپ ممکن است در از دست دادن حافظه در موش های پیر مشارکت داشته باشد (موریس و گلد[5]، ۲۰۱۲). با این حال وهله‌های کوتاه ورزشی، یادگیری فضایی و حافظه را از طریق افزایش شکل پذیری هیپوکمپ ناشی از سیگنالینگ CREB و BDNF افزایش داد (آگیوآر و دیگران، ۲۰۱۱).

همچنین نتایج ما از این ایده حمایت می‌کند که تغییرات سایتوکاین‌های التهابی حداقل در بخشی، با اختلالات ناشی از سن مرتبط هستند؛ به گونه ای که در مرحله پیش آماده سازی (پیش از القای آلزایمر) افزایش بیان IL-1β را در گروه استراحت نسبت به مقادیر پایه مشاهده کردیم. چندین مطالعه نشان داده اند که اختلالات شناختی می‌توانند با افزایش سطوح IL-1β در جوندگان جوان تحریک شود (بارینتوس[6] و دیگران، ۲۰۰۴؛ مور[7] و دیگران، ۲۰۰۹). همبستگی اختلال حافظه و سطوح IL-1β با داده‌های حاصل از حافظه فضایی و تقویت طولانی‌مدت در جوندگان هم راستا می باشد (بوچانان[8] و دیگران، ۲۰۰۸). نتایج ما با پژوهش‌هایی که ارتباط بین اختلالات شناختی را با افزایش سطوح سایتوکاین‌های پیش التهابی ناشی از تزریق مرکزی IL-1β، التهاب محیطی و بیان بیش از حد IL-1β را بررسی کرده اند، همسو می‌باشد. علاوه بر این، دپینو[9] و دیگران (۲۰۰۴) نشان داده اند که مهار IL-1β در هیپوکمپ قدامی اثر تسهیل کننده در تکلیف اجتناب مهاری دارد. مطالعه حاضر اولین مطالعه‌ای است که اثرات ورزش اجباری را پیش و پس از القای آلزایمر بر التهاب نورونی در رت ها بررسی می‌کند. پروتکل ورزشی قبل از القای آلزایمر (رت های سالم) منجر به کاهش معنی دار بیان IL-1β در هیپوکمپ رت‌ها شد که با نتایج حاصل از پژوهش های لیم[10] و دیگران (۲۰۱۱) و نیکول[11] و دیگران (۲۰۰۸) همسو است؛ زیرا آنان نشان داده اند که ورزش منجر به کاهش بیان IL-1β و TNF-α در موش‌های تراریخته آلزایمری می‌شود؛ بنابراین بنظر می‌رسد ورزش بتواند حالت التهاب را تعدیل کرده و منجر به بهبود در اختلال حافظه ناشی از سن شود.

پس از کشف التهاب عصبی در AD، رابطه بسیار نزدیکی بین افزایش IL-1β و آسیب AD مشخص شد. افزایش بیان IL-1β در میکروگلیاها و اطراف پلاک های βA شواهدی را فراهم کرده است مبنی بر این که IL-1β ممکن است با پاتوژنزیس AD همراه باشد (شفتل[12] و دیگران، ۲۰۰۸). از آن زمان، افزایش IL-1β در مغز موش‌های آلزایمری پیر و پلاک‌های مرتبط با میکروگلیا شناسایی شد (لیم[13] و دیگران، ۲۰۰۰). سایتوکاین‌های التهابی معمولا در دستگاه عصبی مرکزی توسط میکروگلیاهای فعال شده و آستروسیت‌ها تولید می‌شوند، اگرچه پیشنهاد شده است که نورون‌های هیپوکمپی نیز می توانند سایتوکاین ها را تولید کنند. مشخص شده است که افزایش واکنش پذیری میکروگلیاها با سن رابطه دارد. مطابق با همین

1. Vilela
2. Vitolo
3. García-Mesa
4. Wei
5. Morris & Gold
6. Barrientos
7. Moore
8. Buchanan
9. Depino
10. Leem
11. Nichol
12. Shaftel
13. Lim

یافته ها، بوچانان و دیگران (۲۰۰۸) مشاهده کرده اند که مدل استرس، بیان IL-1β هیپوکمپی را افزایش می‌دهد؛ تغییری که با اختلالات شناختی در موش های پیر همراه است. علاوه براین، فعال سازی میکروگلیاها بر سایتوکاین‌های ضدالتهابی در موش های پیر اثر می‌گذارد، در حالی که میکروگلیاهای فعال شده در موش‌های جوان، سایتوکاین‌های ضد التهابی را آزاد می‌کنند که خود یک پاسخ محافظتی محسوب می‌شود. با این حال، فعال‌سازی میکروگلیاها در رت های میان‌سال منجر به تولید IL-1β و نهایتا اثرات زیان آور می شود (بوچانان و دیگران، ۲۰۰۸). مطالعات زیادی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی ممکن است اثرات حفاظت نورونی در مغز از طریق افزایش بیان عوامل نوروتروفیک همچون BDNF، عامل رشد شبه‌انسولین-۱[1] (IGF-1)، و فاکتور رشد عصبی داشته باشد (چنائوئی[2] و دیگران، ۲۰۰۸). اخیرا تانگ و دیگران (۲۰۰۷) نشان داده اند که IL-1β منجر به اختلال در مسیر BDNF می‌شود. چنائوئی و دیگران (۲۰۰۲) کاهش IL-1β را متعاقب فعالیت بدنی (روی نوارگردان به مدت هفت هفته) در هیپوکمپ نشان داده اند. عامل IL-1β مغز اثرات منفی بر شکل پذیری سیناپس دارد، بنابراین افزایش در آن همان طور که در هیپوکمپ رت‌های پیر مشاهده شده، می تواند تقویت درازمدت را دچار اختلال کند. اثرات مثبت فعالیت بدنی بر بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیکی از جمله دستگاه عصبی مرکزی مشخص شده است. برای مثال، نشان داده شده که فعالیت ورزشی یادگیری و حافظه را بهبود بخشیده و به طور مستقیم با توسعه نوروزنزیس، شکل پذیری سیناپسی و تغییرات بیان ژن رابطه دارد (فارمر[3] و دیگران، ۲۰۰۴). بسیاری از این بهبودها در هیپوکمپ که یک ساختار بسیار شکل پذیر است، مشاهده شده است (لینچ[4]، ۲۰۰۴). در پژوهش حاضر مشاهده شد که برنامه تمرینی پس از القای آلزایمر، بیان IL-1β را در هیپوکمپ گروه‌های تمرینی بویژه گروه های TAT و RAT کاهش داد. اخیراً نیز چندین مطالعه به نقش پیش‌آماده‌سازی ورزشی بر آثار ناشی از تزریق βA پرداخته‌اند. دائو[5] و دیگران (۲۰۱۵) نشان داده اند که چهار هفته فعالیت با شدت متوسط روی نوارگردان، از نقص سیناپسی شکنج دندانه‌ای و تغییرات آسیب‌رسان در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با AD که در اثر تزریق βA1–42 حاصل می‌شود، جلوگیری می‌کند (دائو و دیگران، ۲۰۱۵). در مطالعه دیگری در همین زمینه، سوزا[6] و دیگران (۲۰۱۳) گزارش کرده اند که هشت هفته تمرین شنا قبل از تزریق βA1–40، می‌تواند از کاهش ادراک، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی ایجاد شده با پپتیدهای βA1–40؛ جلوگیری نماید. همچنین نیکول و دیگران (۲۰۰۸) با بررسی اثرات ورزش بر موش های تراریخته آلزایمری نشان داده اند که میزان IL-1β در هیپوکمپ موش‌های غیرفعال، افزایش می یابد؛ یعنی مشابه آنچه در بیماران AD نیز مشاهده شده است. با این حال، موش هایی که فعالیت ورزشی روی چرخ دوار را انجام دادند، کاهش در سطوح IL-1β را نشان دادند، اما اختلاف ایجاد شده نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود. همچنین پاراچیکووا[7] و دیگران (۲۰۰۸) نشان داده اند که بدنبال سه هفته دویدن روی چرخ اختیاری در موش های مدل تراریختهٔ آلزایمری Tg2576، عملکرد ادراکی بدون تغییر در سطوح βA1-40 و βA1-42 نامحلول؛ بهبود می یابد. این محققین نتیجه گرفتند که این حالت ممکن است از طریق تغییرات در پاسخ التهابی ایجاد شده باشد .

با این حال، بعضی از مطالعات افزایش IL-1β را هم پس از فعالیت ورزشی نشان داده اند؛ به طوری که مویناً[8] و دیگران (۱۹۹۶) افزایش سطوح پلاسمایی IL-1β را متعاقب سه نوبت دوچرخه سواری شش دقیقه ای در آزمودنی های انسانی گزارش کرده اند. این در حالی بود که پس از گذشت دو ساعت، مقادیر IL-1β به مقادیر پایه برگشت (موینا و دیگران، ۱۹۹۶). این اختلاف در پیشینه تحقیق ممکن است ناشی از چندین عامل همچون مدل‌های استفاده شده، شدت و مدت فعالیت بدنی، و تکنیک‌های اندازه گیری باشد. همچنین ممکن است ورزش حاد با شدت و مدت خاص، منجر به اندوکسیمای[9] متوسط شود که به طور حاد، میزان IL-1β را بالا می برد (دونووان[10] و دیگران، ۲۰۰۷)، اما ورزش طولانی مدت منجر به سازگار شدن بدن با استرس حاصل از فعالیت ورزشی و نهایتا کاهش تولید IL-1β می شود. این نتایج منجر به این عقیده شد که کاهش IL-1β هیپوکمپی ناشی از برنامه تمرینی، ممکن است در اثرات مثبت فعالیت بدنی در دستگاه عصبی مرکزی نقش داشته باشد. کاهش معنی دار IL-1β هیپوکمپی ناشی از فعالیت بدنی، ممکن است تاثیر و تغییر در حفاظت نورونی BDNF را محدود کرده یا کاهش دهد؛ به گونه ای که نشان داده شده است فعالیت ورزشی، محافظت عصبی را افزایش می دهد و از طرف دیگر، IL-1β عملکرد BDNF را مختل می سازد (تانگ و دیگران، ۲۰۰۷). با این حال، اظهار نظر قطعی در مورد نحوه تأثیرپذیری شاخص‌های

1. Insulin-like growth factor- 1
2. Chennaoui
3. Farmer
4. Lynch
5. Dao
6. Souza
7. Parachikova
8. Moyna
9. Andoxima
10. Donovan

مربوط به التهاب (در بیماران آلزایمری) از تمرینات ورزشی، منوط به انجام تحقیقات و مطالعات بیشتر در این زمینه می‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که چهار هفته تمرین هوازی پیش و پس از القای آلزایمر، بیان IL-1β و CREB مغز را بهبود بخشید. این تغییرات ممکن است به نوعی اثر مفید فعالیت‌های بدنی و ورزشی در جلوگیری یا کاهش اثرات زیان آور شرایط پاتولوژیک تلقی شود. مطالعات آینده می توانند بر ارتباط بین عوامل التهابی و عوامل نوروتروفیک در بیماری های همراه اختلال عصبی، هنگام پرداختن به فعالیت های ورزشی تمرکز کنند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

از مساعدت و همکاری صمیمانه مسئولین انستیتو پاستور و تمام افرادی که موجب تسهیل اجرای پژوهش حاضر شدند، تقدیر و تشکر می گردد. ضمناً تمامی هزینه های پژوهش به صورت شخصی بوده و هیچ سازمانی حمایت مالی نکرده است.

منابع

Aguiar, A. S., Castro, A. A., Moreira, E. L., Glaser, V., Santos, A. R., Tasca, C. I., ... & Prediger, R. D. (2011). Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. *Mechanisms of Ageing and Development, 132***(11), 560-567.**

Barrientos, R. M., Sprunger, D. B., Campeau, S., Watkins, L. R., Rudy, J. W., & Maier, S. F. (2004). BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL-1beta administration. *Journal of Neuroimmunology, 155***, 119–126.**

Bauer, J., Berkenbosch, F., Van Dam, A.M., & Dijkstra, C.D. (1993). Demonstration of interleukin-1β in Lewis rat brain during experimental allergic encephalomyelitis by immunocytochemistry at the light and ultrastructural level. *Journal of Neuroimmunology, 48***(1), 13-21.**

Buchanan, J. B., Sparkman, N. L., Chen, J., & Johnson, R. W. (2008). Cognitive and neuroinflammatory consequences of mild repeated stress are exacerbated in aged mice. *Psychoneuroendocrinology, 33,* **755–765.**

Buchner, D. M., Beresford, S. A., Larson, E. B., LaCroix, A. Z., & Wagner, E. H. (1992). Effects of physical activity on health status in older adults II: Intervention studies. *Annual Review of Public Health, 13**(1), 469-488.***

Burger, C. (2010). Region-specific genetic alterations in the aging hippocampus: implications for cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience, 2,* **140.**

Cassilhas, R. C., Lee, K. S., Fernandes, J., Oliveira, M. G. M., Tufik, S., Meeusen, R., & De Mello, M. T. (2012). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience, 202***, 309-317.**

Chae, C. H., & Kim, H. T. (2009). Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochemistry International, 55***(4), 208-213.**

Chen, M. J., & Russo-Neustadt, A. A. (2009). Running exercise-induced up-regulation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor is CREB-dependent. *Hippocampus, 19***(10), 962-972.**

Chennaoui, M., Drogou, C., & Gomez-Merino, D. (2008). Effects of physical training on IL-1β, IL-6 and IL-1ra concentrations in various brain areas of the rat. *European Cytokine Network, 19***(1), 8-14.**

Chennaoui, M., Gomez Merino, D., Lesage, J., Drogou, C., & Guezennec, C. (2002). Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo–pituitary–adrenal axis in rats. *Acta Physiologica, 175***(2), 113-121.**

Cotman, C. W., & Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences, 25***(6), 295-301.**

Dao, A. T., Zagaar, M. A., & Alkadhi, K. A. (2015). Moderate treadmill exercise protects synaptic plasticity of the dentate gyrus and related signaling cascade in a rat model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology***,** *52***(3), 1067-1076.**

Da Silva, S. G., Simões, P. S. R., Mortara, R. A., Scorza, F. A., Cavalheiro, E. A., da Graça Naffah-Mazzacoratti, M., & Arida, R. M. (2013). Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal of Neuroinflammation, 10***(1), 827.**

Depino, A.M., Alonso, M., Ferrari, C., del Rey, A., Anthony, D., Besedovsky, H., … & Pittosi, F. (2004). Learning modulation by endogenous Hippocampal IL-1: Blockade of endogenous IL-1 facilitates memory formation. *Hippocampus, 14****, 526–535.***

Donovan, D. C., Jackson, C. A., Colahan, P. T., Norton, N., & Hurley, D. J. (2007). Exercise-induced alterations in pro-inflammatory cytokines and prostaglandin F2α in horses. *Veterinary Immunology and Immunopathology, 118***(3), 263-269.**

Farmer, J., Zhao, X. V., Van Praag, H., Wodtke, K., Gage, F. H., & Christie, B. R. (2004). Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague–Dawley rats in vivo. *Neuroscience, 124***(1), 71-79.**

Finkbeiner, S. (2000). CREB couples neurotrophin signals to survival messages. *Neuron, 25***(1), 11-14.**

Frank, D. A., & Greenberg, M. E. (1994). CREB: a mediator of long-term memory from mollusks to mammals. *Cell, 79***(1), 5-8.**

García-Mesa, Y., Pareja-Galeano, H., Bonet-Costa, V., Revilla, S., Gómez-Cabrera, M. C., Gambini, J., … & Sanfeliu, C. (2014). Physical exercise neuroprotects ovariectomized 3xTg-AD mice through BDNF mechanisms. *Psychoneuroendocrinology, 31***(45), 154-66.**

Gong, B., Vitolo, O. V., Trinchese, F., Liu, S., Shelanski, M., & Arancio, O. (2004). Persistent improvement in synaptic and cognitive functions in an Alzheimer mouse model after rolipram treatment. *Journal of Clinical Investigation, 114***(11), 1624.**

Gooney, M., Shaw, K., Kelly, A., O'Mara, S. M., & Lynch, M. A. (2002). Long-term potentiation and spatial learning are associated with increased phosphorylation of TrkB and extracellular signal-regulated kinase (ERK) in the dentate gyrus: evidence for a role for brain-derived neurotrophic factor. *Behavioral Neuroscience, 116***(3), 455.**

Griffin, W. S., Stanley, L. C., Ling, C. H. E. N., White, L., MacLeod, V., Perrot, L. J., ... & Araoz, C. (1989). Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 86***(19), 7611-7615.**

Guzowski, J. F., & McGaugh, J. L. (1997). Antisense oligodeoxynucleotide-mediated disruption of hippocampal cAMP response element binding protein levels impairs consolidation of memory for water maze training. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 94***(6), 2693-2698.**

Impey, S., Mark, M., Villacres, E. C., Poser, S., Chavkin, C., & Storm, D. R. (1996). Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron, 16***(5), 973-982.**

Kang, E. B., Kwon, I. S., Koo, J. H., Kim, E. J., Kim, C. H., Lee, J., ... & Cho, J. Y. (2013). Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during Aβ-induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. *Apoptosis, 18***(11), 1332-1347.**

Leem, Y.H., Lee, Y., Son, H., & Lee, S. (2011). Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/ htau23. *Biochemical and Biophysical Research Communications, 406***, 359–365.**

Lim, G. P., Yang, F., Chu, T., Chen, P., Beech, W., Teter, B., ... & Cole, G. M. (2000). Ibuprofen suppresses plaque pathology and inflammation in a mouse model for Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience***,** *20***(15), 5709-5714.**

Lynch, M. A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews, 84***(1), 87-136.**

Meda, L., Baron, P., Prat, E., Scarpini, E., Scarlato, G., Cassatella, M.A., & Rossi, F. (1999). Proinflammatory profile of cytokine production by human monocytes and murine microglia stimulated with β-amyloid [25–35]. *Journal of Neuroimmunology, 93***(1), 45-52.**

Moore, A. H., Wu, M., Shaftel, S. S., Graham, K. A., & O'Banion, M. K. (2009). Sustained expression of interleukin-1 in mouse hippocampus impairs spatial memory. *Neuroscience, 164***, 1484–1495.**

Morgan, D. (2009). The role of microglia in antibody-mediated clearance of amyloid-beta from the brain. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders), 8***(1), 7-15.**

Morris, K. A., & Gold, P. E. (2012). Age-related impairments in memory and in CREB and pCREB expression in hippocampus and amygdala following inhibitory avoidance training. *Mechanisms of Ageing and Development, 133***(5), 291-299.**

Moyna, N. M., Acker, G. R., Fulton, J. R., Weber, K., Goss, F. L., Robertson, R. J., ... & Rabin, B. S. (1996). Lymphocyte function and cytokine production during incremental exercise in active and sedentary males and females. *InternationalJournal of Sports medicine, 17***(08), 585-591.**

Mrak, R. E., & Griffin, W. S. T. (2005). ***Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration.*** *Neurobiology of Aging, 26***(3), 349-354.**

Nichol, K. E., Poon, W. W., Parachikova, A. I., Cribbs, D. H., Glabe, C. G., & Cotman, C. W. (2008). Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *Journal of Neuroinflammation, 5***, 13.**

Parachikova, A., Nichol, K. E., & Cotman, C. W. (2008). Short-term exercise in aged Tg2576 mice alters neuroinflammation and improves cognition. *Neurobiology of Disease, 30***(1), 121-129.**

Puzzo, D., Staniszewski, A., Deng, S. X., Privitera, L., Leznik, E., Liu, S ... & Arancio, O. (2009). Phosphodiesterase 5 inhibition improves synaptic function, memory, and amyloid-β load in an Alzheimer's disease mouse model. *Journal of Neuroscience, 29***(25), 8075-8086.**

Qin, L., Wu, X., Block, M.L., Liu, Y., Breese, G.R., Hong, J. S ... & Crews, F. T. (2007). Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia, 55***(5), 453-462.**

Shaftel, S. S., Griffin, W. S. T., & O'Banion, M. K. (2008). The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective. *Journal of Neuroinflammation, 5***(1), 7.**

Sheng, J. G., Ito, K., Skinner, R. D., Mrak, R. E., Rovnaghi, C. R., Van Eldik, L. J., & Griffin, W. S. T. (1996). In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiology of Aging, 17***(5), 761-766.**

Souza, L. C., Carlos Filho, B., Goes, A.T., Del Fabbro, L., de Gomes, M. G., Savegnago, L., ... & Jesse, C. R. (2013). Neuroprotective effect of physical exercise in a mouse model of Alzheimer's disease induced by β-amyloid1–40 peptide. *Neurotoxicity Research, 24***(2), 148-163.**

Stranahan, A. M., Lee, K., Becker, K. G., Zhang, Y., Maudsley, S., Martin, B ... & Mattson, M. P. (2010). Hippocampal gene expression patterns underlying the enhancement of memory by running in aged mice. *Neurobiology of Aging, 31***(11), 1937-1949.**

Tong, L., Balazs, R., Soiampornkul, R., Thangnipon, W., & Cotman, C. W. (2008). Interleukin-1β impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal *transduction*. *Neurobiology of Aging, 29***(9), 1380-1393.**

Tong, L., Balazs, R., Thornton, P.L., & Cotman, C. W. (2004). β-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience, 24***(30), 6799-6809.**

Vilela, T. C., Muller, A. P., Damiani, A. P., Macan, T. P., da Silva, S., Canteiro, P. B., … & de Pinho, R. A. (2017). Strength and aerobic exercises improve spatial memory in aging rats through stimulating distinct neuroplasticity mechanisms. *Molecular Neurobiology, 54***(10), 7928-7937.**

Vitolo, O. V., Sant'Angelo, A., Costanzo, V., Battaglia, F., Arancio, O., & Shelanski, M. (2002). Amyloid β-peptide inhibition of the PKA/CREB pathway and long-term potentiation: reversibility by drugs that enhance cAMP signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 99***(20), 13217-13221.**

Wang, Q., Wu, J., Rowan, M. J., & Anwyl, R. (2005). β-amyloid inhibition of long-term potentiation is mediated via tumor necrosis factor. *European Journal of Neuroscience, 22***(11), 2827-2832.**

Wei, Z., Belal, C., Tu, W., Chigurupati, S., Ameli, N.J., Lu, Y., & Chan, S.L. (2011). Chronic nicotine administration impairs activation of cyclic AMP-response element binding protein and survival of newborn cells in the dentate gyrus. *Stem Cells and Development, 21***(3), 411-422.**

Wu, M. D., Hein, A. M., Moravan, M. J., Shaftel, S. S., Olschowka, J. A., & O'Banion, M. K. (2012). Adult murine hippocampal neurogenesis is inhibited by sustained IL-1β and not rescued by voluntary running. *Brain, Behavior, and Immunity, 26***(2), 292-300.**

Wyss-Coray, T., & Mucke, L. (2002). Inflammation in neurodegenerative disease—a double-edged sword. *Neuron, 35***(3), 419-432.**

Zagaar, M., Alhaider, I., Dao, A., Levine, A., Alkarawi, A., Alzubaidy, M., & Alkadhi, K. (2012). The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. *Neurobiology of Disease, 45***(3), 1153-1162.**

Zeidabadi, R., Ara Ameri, E., Naghdi, N., & Blurry, B. (2014). Effect of long and short-term and very low intensity physical activity on learning and spatial memory of rat mice. *Motion Behavior, 15,* **172-155. [Persian]**

Zhang, J., Guo, J., Zhao, X., Chen, Z., Wang, G., Liu, A., ... & Wang, C. (2013). Phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil prevents neuroinflammation, lowers beta-amyloid levels and improves cognitive performance in APP/PS1 transgenic mice. *Behavioural Brain Research, 250,* ***230-237.***

Zhang, R., Miller, R.G., Madison, C., Jin, X., Honrada, R., Harris, W., ... & McGrath, M. S. (2013). Systemic immune system alterations in early stages of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroimmunology, 256**(1), 38-42.***

Zhang, Y.Y., Fan, Y.C., Wang, M., Wang, D., & Li, X. H. (2013). Atorvastatin attenuates the production of IL-1β, IL-6, and TNF-α in the hippocampus of an amyloid β1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging, 8, **103.***

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی