مجله پلاسما و نشانگرهای زیستی
شماره پیاپی ۶۶، دوره ۱۷، شماره ۲،بهار ۱۴۰۳، صفحه ۴۴ تا ۵۸
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵**

تاثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر بتا آمیلوئید، نپریلیسین خون، بیان کبدی LRP1 و PPARγ در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر

نادیا تاجوانچی[۱]، **رسول هاشم کندی اسدی**[۲]، رقیه پوزش جدیدی[۳]،فرزاد زهساز[۳]، کریم آزالی علمداری[۴]

۱-دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران
۲- استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. نویسنده مسئول: r_hashemkandi@yahoo.com
۳- استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، واحد تبریز دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
۴- دانشیار فیزیولوژی ورزش ، گروه علوم ورزشی،دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران

تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۰۹/۱۵ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۱۹**

چکیده

زمینه و هدف: ورزش و فعالیت بدنی می تواند در به تاخیر انداختن آلزایمر نقش موثری داشته باشد. مکانیسم های مولکولی متعددی توسط فعالیت های بدنی مختلف فعال می شوند که شاخص های زوال عقل را تقلیل می دهند و هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر بتا آمیلوئید، نپریلیسین خون، بیان کبدی LRP1 وPPARγ در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر بود.

مواد و روش ها: ۲۴ موش صحرایی به صورت تصادفی انتخاب و در سه گروه: کنترل سالم، گروه کنترل آلزایمری و گروه آلزایمر+ تمرین چرخ گردان پیچیده تقسیم شدند. گروه تمرینی به اجرای ۱۲ هفته تمرین پرداختند وگروه کنترل نیز به مدت ۱۲ هفته در قفس نگهداری شدند و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. تمرین موش ها روی چرخ دوار پیچیده و به مدت ۱۲ هفته بود، همچنین در انتهای هفته ۱۲ موش ها مبتلا به آلزایمر شده و از آن ها تست های شاتل باکس جهت اطمینان از القا بیماری آلزایمر گرفته شد. در این تحقیق به منظور بررسی تغییرات کبدی متغییر های یاد شده به روش آلایزا مورد بررسی قرار گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد تفاوت معنی داری بین بتا آمیلوئید و بیان کبدی LRP1 موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با بتا آمیلوئید و بیان کبدی LRP1 موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. اما تفاوت معنی داری بین نپریلیسین خون PPARγ موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با نپریلیسین خون وPPARγ موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود دارد.

نتیجه گیری: استفاده از فعالیت بدنی می تواند نپریلیسین خون و PPARγ را در موش های صحرایی بهبود بخشد اما بهبود بتا آمیلوئید و بیان کبدی LRP1 نیازمند پژوهش های بیشتر می باشد.

کلمات کلیدی: چرخ دوار پیچیده، بتا آمیلوئید، نپریلیسین خون، بیان کبدی PPARγ،LRP1 ، بیماری آلزایمر

مقدمه

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده و شایع ترین شکل زوال عقل است. این بیماری با رسوب خارج سلولی پلاک های آمیلوئید و تشکیل گره های عصبی فیبریلاری داخل سلولی متشکل از پروتئین تاو مشخص می شود(۱) پلاک های آمیلوئید عمدتاً از پپتیدهای بتا آمیلوئید تشکیل شده اند. بتا آمیلوئید با هضم آنزیمی پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا(APP) تشکیل می شود و باعث ایجاد پپتیدهای آمیلوئید بتا با طول های مختلف می شود(۲) تحت شرایط فیزیولوژیکی، آمیلوئید بتا به عنوان یک مونومر باز شده است و مطالعات نشان می دهد که نقش های فیزیولوژیکی احتمالی برای این پپتید در نوروژنز و هموستاز چربی وجود دارد(۳-۵). تجمع آمیلوئید بتا در مغز در طول بیماری آلزایمر احتمالاً در نتیجه عدم تعادل بین تشکیل، تجمع و پاکسازی آن است(۶). اکثر درمان‌های ضد بیماری آلزایمر، عمدتاً درمان‌های آنتی‌بادی، بر کاهش تشکیل توده‌های بزرگ‌تر آمیلوئید بتا متمرکز شده‌اند(۷). با این وجود، درمان‌های تجربی با هدف افزایش تخریب آمیلوئید بتا نیز مورد بحث قرار گرفته‌اند. این مطالعات بر شناسایی و افزایش فعالیت چندین اندوپپتیداز موجود در مغز که قادر به تجزیه آمیلوئید بتا هستند تمرکز کرده اند(۸-۱۰).

یکی از آنزیم های اصلی که قادر به تجزیه آمیلوئید بتا به قطعات غیر فعال است، نپریلیسین(NEP) است(۱۱). نپریلیسین برای اولین بار در کلیه ها به عنوان یک متالوپپتیداز روی طولانی حاوی ۷۴۹ اسید آمینه کشف شد(۱۲). این آنزیم همچنین در چندین بافت دیگر مانند کبد، مغز، ریه ها، روده ها، قلب و مغز بیان می شود. در مغز، نپریلیسین در هیپوکامپ(۹) و در مناطق مرتبط با آسیب شناسی بیماری آلزایمر(۱۳) به شدت بیان می شود و سطوح آن در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر پایین تر است(۱۴). نپریلیسین یک پروتئین گذرنده است که شامل یک دامنه خارج سلولی بزرگ حاوی محل کاتالیزوری، یک دامنه گذر غشایی و یک دامنه سیتوپلاسمی کوچک است(۱۲). نپریلیسین می تواند از غشای سلولی آزاد شود و باعث ایجاد نپریلیسین محلول(sNEP) شود. sNEP شکل غیر متصل به غشاء نپریلیسین با فعالیت کاتالیزوری حفظ شده و توزیع زیستی در چندین بافت و مایعات بیولوژیکی است(۱۵). اولین شواهد از نقش نپریلیسین در تنظیم سطوح آمیلوئید بتا از یک مطالعه آزمایشگاهی حاصل می شود که تخریب آمیلوئید بتا را نشان می دهد اما APP پیش ساز آن را با استفاده از نپریلیسین نوترکیب نشان نمی دهد(۱۶). از آن زمان، مطالعات متعددی نقش مهم نپریلیسین را در آسیب شناسی بیماری آلزایمر برجسته کرده اند(۱۷-۱۹). نکته مهم، تجمع آمیلوئید بتا و اختلال شناختی در موش‌های ناک اوت نپریلیسین(۱۹) و به دنبال درمان مدل‌های حیوانی پیش‌بالینی بیماری آلزایمر با آنتاگونیست‌های نپریلیسین مشاهده شده است(۲۰و۲۱). علاوه بر این، ژن درمانی نپریلیسین و بیان بیش از حد تراریخته نپریلیسین با کاهش قابل توجهی در غلظت آمیلوئید بتا در مغز مرتبط است(۲۲). اخیراً اهمیت درمانی افزایش فعالیت نپریلیسین در مغز را با استفاده از یک پپتید سوماتوستاتین هدف‌دار مغز نشان داده شده است که منجر به افزایش قابل‌توجهی در تخریب Aβ42 در هیپوکامپ موش‌های بیماری آلزایمر می‌شود(۹). همه این مطالعات پتانسیل نپریلیسین را به عنوان یک هدف برای درمان بیماری آلزایمر برجسته کرده اند.

همچنین پروتئین-۱ مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم(LRP1) با واسطه جذب و تخریب آمیلوئید بتا با واسطه گیرنده در آستروسیت ها، نورون ها و سلول‌های عضله صاف عروق مغزی، نقش اساسی در پاکسازی آمیلوئید بتا ایفا می‌کند(۲۳و ۲۴)، یا یک ترانس سیتوز آمیلوئید بتا هماهنگ همراه با ABCB1/P-گلیکوپروتئین(P-gp) در سراسر سد خونی مغزی(۲۵و۲۶). علاوه بر این، مدل‌های

سلولی نشان داده‌اند که LRP1 همچنین یک تعدیل‌کننده پردازش APP است که تولید آمیلوئید بتا را از طریق تعامل بین حوزه‌های درون سلولی و خارج سلولی هر دو پروتئین گذرنده LRP1 و APP هدایت می‌کند(۲۷و۲۸). این نقش‌های به ظاهر متضاد LRP1 در متابولیسم آمیلوئید بتا این سوال را مطرح کرده است که بیان LRP1 تا چه حد بر آسیب شناسی آمیلوئید بتا در مغز تأثیر می گذارد.

از سوی دیگر گیرنده‌های فعال شده با تکثیر پراکسی زوم(PPARs) به دلیل نقششان در متابولیسم محیطی به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته اند، اما ممکن است در پاتوژنز اختلالات مختلف سیستم عصبی مرکزی از جمله مولتیپل اسکلروزیس، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک، آلزایمر و بیماری پارکینسون نقش داشته باشند. مشاهده اینکه PPARها قادر به سرکوب پاسخ التهابی در ماکروفاژهای محیطی و در چندین مدل از بیماری‌های خودایمنی انسانی هستند، منجر به این ایده می‌شود که PPARها ممکن است برای اختلالات سیستم عصبی مرکزی دارای یک جزء التهابی مفید باشند. پاسخ التهابی عصبی در طول دوره بیماری آلزایمر با رسوب پپتید β-آمیلوئید در پلاک‌های خارج سلولی و تخریب مداوم عصبی ایجاد می‌شود. داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی(NSAIDs) برای به تاخیر انداختن شروع و کاهش خطر ابتلا به بیماری آلزایمر در نظر گرفته شده‌اند، در حالی که آن ها همچنین مستقیماً PPARγ را فعال می‌کنند. این منجر به این فرضیه شد که محافظت از NSAID در بیماری آلزایمر ممکن است تا حدی توسط PPARγ واسطه شود. چندین خط شواهد با استفاده از مدل‌های سلولی و حیوانی تراریخته مرتبط با بیماری آلزایمر این فرضیه را تأیید کرده‌اند. تحریک PPARγ توسط آگونیست های مصنوعی(تیازولیدین دیون ها) که اثرات ضد التهابی، ضد آمیلوئیدوژنیک و حساس کننده به انسولین را القا می کند، ممکن است اثرات مشاهده شده را توضیح دهد.

چندین آزمایش بالینی قبلاً نتایج امیدوارکننده‌ای را با استفاده از آگونیست‌های PPARγ نشان داده‌اند، بنابراین PPARγ یک هدف درمانی جذاب برای درمان بیماری آلزایمر است(۲۹).

تغییرات سبک زندگی با هدف قرار دادن عوامل خطر بیماری قبل یا در طول مرحله پیش بالینی آلزایمر ممکن است پتانسیل به تاخیر انداختن زوال شناختی و شروع زوال عقل، در افراد در معرض خطر ژنتیکی بالا را نیز داشته باشد(۳۰و۳۱).

برخی مطالعات به بررسی اثرات ورزش و فعالیت بدنی در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر پرداخته اند. یک کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل‌شده با ارزیابی این که آیا برنامه‌های ورزشی می‌توانند بر کاهش فعالیت‌های روزمره زندگی(ADL) در بیماران مبتلا به AD تأثیر بگذارند یا خیر، طراحی شد(۳۲). آن ها دریافتند که کاهش فعالیت‌های روزمره زندگی کندتر از گروه غیرفعال است. علاوه بر این، مرورهای سیستماتیک و متاآنالیزها بهبود زوال عقل، کاهش علائم عصبی روانی و کاهش جزئی در ADL را نشان می دهد(۳۳-۳۵). در یک مرور سیستماتیک بزرگ، ورزش نسبت به داروها عوارض جانبی کمتر و انطباق بالاتری داشت(۳۶). یک کارآزمایی تصادفی‌سازی و کنترل‌شده، برنامه‌های تمرین هوازی با شدت متوسط تا بالا را بر روی بیماران مبتلا به AD خفیف مورد بررسی قرار داد(۳۷). تمرین به مدت ۶۰ دقیقه سه بار در هفته به مدت ۱۶ هفته انجام شد، اما هیچ فایده ای برای توانایی شناختی نداشت. با این حال، نمره در علائم عصبی روانی به طور قابل توجهی بهبود یافته است. یک مطالعه تصادفی ۳ ماهه برنامه تمرینی تحت نظارت را سه بار در هفته بررسی کرد. از طریق فاصله تمرینی، آن ها به بهبود حافظه فوری و تاخیری پی بردند. در ناحیه سینگولیت قدامی، گروه تمرین نیز جریان خون مغزی را در هنگام استراحت نشان داد(۳۸).

از آنجایی که عدم فعالیت بدنی یک عامل خطر کلیدی برای بیماری آلزایمر است، تاثیر فعالیت بدنی بر نشانگرهای فیزیولوژیک بیماری آلزایمر کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بنابراین هدف تحقیق حاضر تاثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر بتا آمیلوئید، نپریلیسین خون، بیان کبدی LRP1 و PPARγ در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر می باشد.

مواد و روش ها

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی و بنیادی بوده و حیوانات پس از انتخاب و آشنایی با پروتکل تمرین به صورت تصادفی انتخاب و به سه گروه کنترل سالم، گروه کنترل آلزایمری و گروه آلزایمر+ تمرین چرخ گردان پیچیده تقسیم شدند. گروه تمرینی به اجرای ۱۲ هفته تمرین پرداختند وگروه های کنترل نیز به مدت ۱۲ هفته در قفس نگهداری شدند و در هیچ تمرینی شرکت داده نشدند. جامعه آماری این طرح پژوهشی شامل ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهیه و به مرکز پژوهش دانشگاه شهید مدنی آذربایجان منتقل شد. موش ها جهت مطابقت پذیری با محیط جدید در آزمایشگاه، به مدت زمان یک هفته، در قفسه های پلی کربنات شفاف، با رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و چرخه ی تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. لازم به ذکر است بدلیل تلفات و آلزایمر نشدن تعدادی از موش ها، نمونه آماری در هر گروه به ۸ سر تقلیل پیدا کرد.

محیط پژوهش و تغذیه آزمودنی ها

در هر قفس به ابعاد ۱۵ × ۲۶/۵ × ۴۲ و در اتاقی با شرایط کنترل شده(دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهویه مناسب)، ۳ موش قرار داده شدند. همچنین حیوانات در طی دوره با رژیم غذایی استاندارد(ساخت شرکت بهپرور(پلت)) تغذیه شدند و بصورت آزاد از طریق بطری ها به آب مصرفی دسترسی داشتند. پوشال مصرفی جهت استفاده در بستر قفس نگهداری حیوانات، خاک اره درشت از جنس چوب نرات(با رنگ روشن بدون گرد و خاک) در نظر گرفته شد که به ارتفاع ۳ تا ۵ سانتی متر از کف قفس قرار داده شد و دو بار در هفته در تمام دوره پژوهش تعویض انجام می شد. در سرتاسر دوره تحقیق موش ها توسط یک نفر نیز جابجا و دستکاری گردیدند.

برنامه تمرین

موش ها استراتژی های کلی برای مقابله با فاصله پله های ناهموار را یاد می گیرند:

(الف) روی چرخ دویدن معمولی، موش‌ها پنجه‌های جلویی و عقبی را روی پله‌های متوالی قرار می‌دهند در حالی که با پنجه جلویی طرف مقابل به جلو می‌روند. (B تا E) این استراتژی ها به سایر الگوهای پله ای قابل انتقال هستند. (B) و (C) و (D) و (E)(۳۹). در این تحقیق چرخ گردان ها مجهز به شمارشگر بودند و میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت کردند. هر دور این چرخ، برابر با یک متر بود. میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی، راس ساعت مقرر در تمام روزهای تحقیق توسط کانتر چرخ دوار شمارش و ثبت شد. در آخرین دوره تمرینی میانگین و انحراف استاندارد کل روزهای تمرینی تا ۷۲ ساعت قبل از آخرین جلسه تمرینی محاسبه شد. موش‌ها الگوهای گام‌های خاصی را حفظ نمی‌کنند، اما استراتژی‌های کلی را برای دویدن روی چرخ‌هایی با شکاف‌های نابرابر توسعه می‌دهند. تسلط بر یک الگوی پله، آن ها را برای تسلط بر یک الگوی متفاوت به آسانی آغاز می کند. طول دوره تمرین ۱۲ هفته در نظر گرفته شد.

تست شاتل باکس:

از تست های شاتل باکس جهت اطمینان از القا بیماری آلزایمر استفاده شد. دستگاه شاتل باکس که در ارزیابی رفتار

احترازی غیرفعال حین عبور مورد استفاده قرار می گیرد دارای دو محفظه، هر یک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی متر می باشد و در بالای هر یک درب کشویی قرار گرفته است. یکی از این دو محفظه، محفظه روشن(ناحیه ایمن) است که دیواره های سفید رنگ دارد و دیگری محفظه تاریک(ناحیه ناامن) می باشد که دیواره های آن سیاه رنگ است. یک درب گیوتینی در قسمت وسط و پایین دیواره ما بین محفظه های روشن و تاریک قرار دارد. میله های شوک دهنده از جنس استیل ضد زنگ کف محفظه تاریک را پوشانده اند و توسط سیم هایی به دستگاه الکتروشوکر(وسیله ای برای ایجاد شوک الکتریکی به کار برده می شود) وصل شده اند. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت یک میلی آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله های شوک دهنده به بدن حیوان انتقال می دهد. طولانی تر بودن تاخیر زمانی برای اولین ورود به اطاق تاریک به عنوان نشانه یادگیری بهتر خواهد بود(زواری و کریم زاده، ۲۰۱۷).

روش آلایزا و وسترن بلات:

در این تحقیق به منظور بررسی تغییرات LRP1 و PPARy از روش وسترن بلات(شرکت تولید کننده آنتی بادی وسترن، سانتاکروز می باشد) ، و جهت بررسی تغییرات نپریلیسین و بتا آمیلوئید از روش آلایزا بهره برده شده است(۴۰)، که بر پایه اندازه گیری کمپلکس رنگی آنتی‌ژن و آنتی‌بادی استوار است. به این ترتیب که نمونه مورد آزمایش با مقدار نامشخصی آنتی ژن روی فاز جامد(معمولا پلیت پلی استیرن) ریخته می شود، سپس آنتی بادی بازیابی اضافه می‌شود تا با آنتی ژن واکنش داده و ترکیبی ایجاد کند. آنتی بادی بازیابی با آنزیم پیوندی کووالانسی برقرار می کند. بین هر مرحله پلیت با محلول پاک کننده ملایمی شسته می شود تا هر پروتئین یا آنتی بادی باقیمانده شسته شود. پیش از آخرین مرحله شستشو، پلیت با اضافه کردن زیر لایه آنزیمی کشت داده می شود و ماده رنگی تولید می‌شود. طول موج رنگ به دست آمده توسط یک دستگاه اسپکتروفتومتر قرائت شده و ثبت می‌شود که این طول موج معرف حضور یک آنتی بادی یا آنتی‌ژن و نیز غلظت آن است.

روش تجزیه و تحلیل داده ها

توصیف کمی داده ها با استفاده از شاخص های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و بررسی تجانس واریانس ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنی دار هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی دار آماری از آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

نتایج

میانگین و انحراف معیار بتا آمیلوئید خون، نپریلیسین خون، بیان کبدLRP1 ، PPARY، در موش های نر نژاد ویستار در جدول ۱ نشان داده شده است. بر اساس نتایج میانگین بتا آمیلوئید خون گروه آلزایمر کنترل از هر دو گروه کنترل نرمال و تمرین چرخ پیچیده بیشتر می باشد. میانگین نپریلیسین خون گروه تمرین چرخ پیچیده از هر دو گروه نرمال کنترل و آلزایمر کنترل بیشتر است و میانگین بیان کبدLRP1 ، PPARY در گروه کنترل نرمال بیشتر از آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده می باشد.

نتایج تاثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر بتا آمیلوئید خون، نپریلیسین خون، بیان کبدLRP1 ، PPARY در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر در جدول ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان داد تفاوت معنی داری در بتا

آمیلوئید خون در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گروه های کنترل نرمال، آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. اما تفاوت معنی داری در نپریلیسین خون، بیان کبدLRP1 ، PPARY در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گروه های کنترل نرمال، آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده وجود دارد.

جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد متغیرها

گروه	کنترل نرمال	آلزایمر کنترل	تمرین چرخ پیچیده
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	**انحراف معیار ± میانگین**
بتا آمیلوئید خون	۱۶۴.۶۲±۱۵.۹۶	۱۷۵.۶۲±۱۸.۳۹	**۱۶۷.۲۵±۱۷.۲۶**
نپریلیسین خون	۶۲.۲۵±۸.۳۲	۸.۱۴±۵۵.۶۲	**۷۱.۱۲±۹.۱۷**
بیان کبدLRP1	۱±۰.۱۴۳	۰.۱۳۹±۰.۷۹۶	**۰.۸۰۴±۰.۱۲۴**
PPARγ	۱±۰.۱۴۰	۰.۱۱۷±۰.۶۹۹	**۰.۸۷۲±۰.۱۴۷**

جدول۲- مقایسه متغییرهای تحقیق در گروه های سه گانه بر اساس آزمون تحلیل واریانس یک راهه

		مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	Sig
بتا آمیلوئید خون	بین گروهی	۵۲۸.۰۸	۲	۲۶۴.۰۴	۰.۸۸۹	۰.۴۲۶
	درون گروهی	۶۲۳۹.۲۵	۲۱	۲۹۷.۱۰		
	مجموع	۶۷۶۷.۳۳	۲۳			
نپریلیسین خون	بین گروهی	۹۶۷.۷۵	۲	۴۸۳.۸۷	۶.۶۰۶	۰.۰۰۶*
	درون گروهی	۱۵۳۸.۲۵	۲۱	۷۳.۲۵		
	مجموع	۲۵۰۶	۲۳			
بیان کبدیLRP1	بین گروهی	۰.۲۱۳	۲	۰.۱۰۷	۵.۷۹۱	۰.۰۱۰*
	درون گروهی	۰.۳۸۷	۲۱	۰.۰۱۸		
	مجموع	۰.۶۰۰	۲۳			
PPARY	بین گروهی	۰.۳۶۵	۲	۰.۱۸۲	۹.۹۰۴	۰.۰۰۱*
	درون گروهی	۰.۳۸۷	۲۱	۰.۰۱۸		
	مجموع	۰.۷۵۲	۲۳			

علامت* نشانگر معنی‌داری شاخص‌های مورد مطالعه در سطح P≤0/001 است.

نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین نپریلیسین خون موش های صحرایی گروه کنترل نرمال با نپریلیسین خون موش های آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد، اما تفاوت معنی داری بین نپریلیسین خون موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با نپریلیسین خون موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود دارد. تفاوت معنی

داری بین بیان کبدیLRP1 موش های صحرایی گروه کنترل نرمال با بیان کبدیLRP1 موش های آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده وجود دارد، اما تفاوت معنی داری بین بیان کبدیLRP1 موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با بیان کبدیLRP1 موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. تفاوت معنی داری بینPPARY موش های صحرایی گروه کنترل نرمال با PPARY موش های آلزایمر کنترل وجود دارد، همچنین تفاوت معنی داری بین PPARY موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با PPARY موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود دارد. اما تفاوت معنی داری بین PPARY موش های صحرایی گروه کنترل نرمال با PPARY موش های صحرایی گروه تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. با توجه به معنی دار بودن آماره فیشر، جهت مشخص کردن تفاوت‌های بین گروهی از آزمون پس تعقیبی توکی استفاده شد

جدول۳- آزمون پس‌تعقیبی توکی

گروه ها		کنترل نرمال		آلزایمر کنترل	
		تفاوت میانگین	Sig	تفاوت میانگین	Sig
نپریلیسین خون	آلزایمر کنترل	۶.۶۲۵	۰.۲۹۰	۸.۸۷۵	۰.۱۲۰
	تمرین چرخ پیچیده			-۱۵.۵۰۰*	۰.۰۰۴
بیان کبدیLRP1	آلزایمر کنترل	۰.۲۰۳۷*	۰.۰۱۸	۰.۱۹۶۰*	۰.۰۲۳
	تمرین چرخ پیچیده			-۰.۰۰۷۷	۰.۹۹۳
PPARγ	آلزایمر کنترل	۰.۳۰۰۸*	۰.۰۰۱	۰.۱۲۷۳	۰.۱۷۰
	تمرین چرخ پیچیده			-۰.۱۷۳۵*	۰.۰۴۶

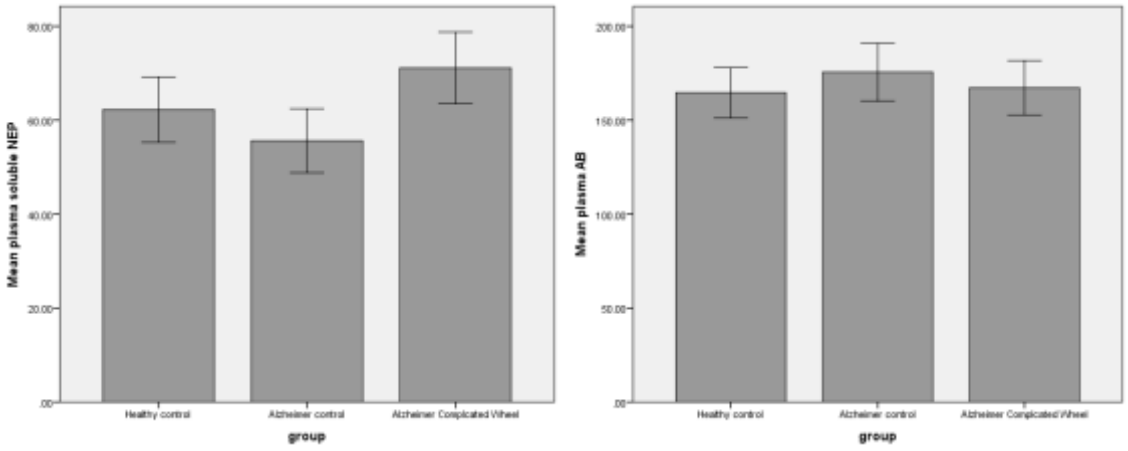
علامت* نشانگر معنی‌داری شاخص‌های مورد مطالعه در سطح P≤0/001 است.

بحث

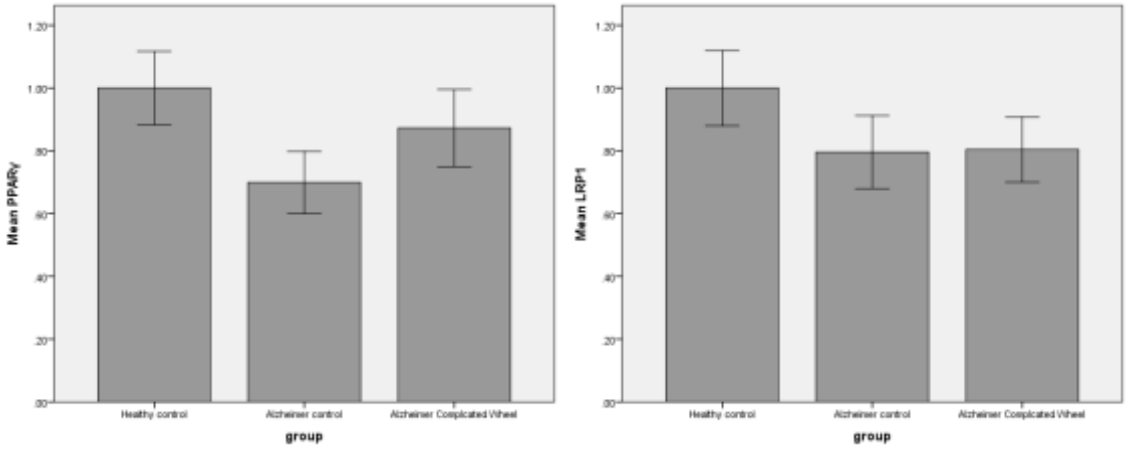
هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر دویدن روی چرخ دوار پیچیده بر بتا آمیلوئید، نپریلیسین خون، بیان کبدی LRP1 و PPARY در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر بود.

نتایج نشان داد تفاوت معنی داری در بتا آمیلوئید خون در موش های صحرایی مدل بیماری آلزایمر گروه های کنترل نرمال ، آلزایمر کنترل و تمرین چرخ پیچیده وجود ندارد. رودریگوئز- آیلون و همکاران (۲۰۲۳) در متاآنالیز مداخله ای مشخص کردند که فعالیت بدنی به طور متوسط سطوح Aβ خون را در افراد میانسال و مسن کاهش می دهد. با این حال، نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبودند و تعداد مطالعاتی که Aβ را فقط در خون در متاآنالیز نهایی ارزیابی می‌کردند، محدود بود(۴۱). نتایج منتشر شده در رابطه با همبستگی Aβ خون با Aβ مغز و CSF متناقض است و تأثیر آن بر سایر نشانگرهای زیستی AD هنوز نامشخص است. در مجموع این یافته‌ها نتیجه‌گیری اینکه آیا فعالیت بدنی می‌تواند یک عامل محافظتی برای AD از طریق اثر آن روی Aβ باشد را دشوار می‌کند. آنها عنوان کردند که عدم تأثیر مثبت فعالیت بدنی بر سلامت شناختی در افراد

مسن را پیشنهاد نمی کنند، فقط مکانیسم های احتمالی دیگری مانند تغییرات ناشی از ورزش در بیان عوامل نوروتروفیک و انتقال دهنده های عصبی وجود دارد که ممکن است نقش محافظتی فعالیت بدنی را در سلامت عصبی شناختی در اواخر بزرگسالی توضیح دهد. علاوه بر این، توجه به این نکته مهم است که در حال حاضر چندین سوال بی پاسخ مانده است. اولاً، تأثیر فعالیت بدنی بر Aβ ممکن است بین افراد از نظر شناختی عادی و دارای اختلال شناختی و همچنین در بزرگسالان جوان و مسن متفاوت باشد. در این راستا، مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی تنها ممکن است در کاهش تجمع Aβ در مراحل اولیه بالینی مؤثر باشد. بر این اساس، افرادی که در حال حاضر بدتر شدن عملکرد شناختی را تجربه می‌کنند ممکن است در دوره بیماری بیش از حد پیشرفته باشند که فعالیت بدنی برای تغییر رسوب Aβ وجود نداشته باشد. در مجموع، با توجه به یافته‌های متناقض، ناهمگونی بین مطالعات و تعداد کم مطالعاتی که در متاآنالیز گنجانده شده بود، به مطالعات مداخله‌ای بیشتری نیاز است تا تصویر کاملی از نقش سن و وضعیت سلامت شناختی در اثرات جسمانی فعالیت بر روی Aβ در افراد میانسال و مسن تر ایجاد شود.



شکل ۱- نمودار بتا آمیلوئید و نپریلیسین خون در گروه های مورد مطالعه



شکل ۲- نمودار بیان کبدLRP1 ، PPARY در گروه های مورد مطالعه

همچنین پژوهش حاضر نشان داد تمرین بر روی چرخ پیچیده بر نپریلیسین خون موش های صحرایی تاثیر معناداری دارد. این یافته با نتایج تحقیق یعقوبی (۲۰۲۳) در تضاد می باشد(۴۲). دلیل تفاوت در نتایج تحقیق حاضر با تحقیق یعقوبی احتمالا به دلیل تفاوت در پروتکل های تمرینی می باشد. در تبیین نتایج تحقیق حاضر می توان اشاره کرد که ایریسین در تحقیقات گذشته عامل ترشح نپریلیسین است (۴۳و۴۴) و خود هورمونی است که تحت تاثیر فعالیت بدنی ترشحش افزایش می یابد (۴۴). بنابراین احتمالا فعالیت بدنی با افزایش ترشح هورمون ایریسین می تواند زمینه فعالیت بیشتر نپریلیسین را فراهم کند.

یافته دیگر تحقیق حاضر این بود که تمرین بر روی چرخ پیچیده بر بین بیان کبدی LRP1 موش های صحرایی تاثیر معناداری ندارد. این یافته با نتایج تحقیق زرین افضل و همکاران (۲۰۲۱) و محمدخانلو و همکاران(۲۰۱۹) در تضاد می باشد. تفاوت در پروتکل تمرینی ممکن است توجیه کننده تفاوت در نتایج دو تحقیق باشد (۴۵و۴۶). از سوی دیگر میسو و همکاران (۲۰۱۷) در توجیه نتایج متفاوت تاثیر فعالیت بدنی بر شاخص های اندازه گیری شده از عامل مقاومت تمرینی یاد کردند این عامل بیان می کند که پاسخ فردی به ورزش با توجه به استقامت یا سلامت متابولیک به طور قابل توجهی متفاوت است. مقاومت تمرینی بدون هیچ عامل مسبب اکتسابی آشکار، یک متغیر مادرزادی در نظر گرفته می شود (۴۷).

یافته دیگر تحقیق حاضر این بود که تفاوت معنی داری بین PPARγ موش های صحرایی گروه آلزایمر کنترل با گروه تمرین چرخ پیچیده وجود دارد. این یافته با نتایج تحقیقات جعفری (۲۰۲۰) و شعبانی و همکاران (۲۰۲۲) همسو می باشد(۴۸و۴۹). PPARγ در اکثر انواع سلول ها، عروق، نورون ها و آستروسیت ها وجود دارد، جایی که واسطه عملکرد چندوجهی است (۵۰).

PPARγ در انواع مختلف سلول های مرتبط با ایمنی، به ویژه در سلول های چربی، ماکروفاژها، سلول های دندریتیک و میکروگلیا بیان می شود (۵۱). PPARγ فعال سازی جایگزین سلول های ایمنی را با افزایش بیان ژن مرتبط با ضد التهاب تنظیم می کند (۵۲) و کاهش دهنده واسطه های پیش التهابی از طریق عملکرد آنها بر روی میکروگلیا/ماکروفاژهای فعال شده (۵۳). تنظیم دخیل CD36 با واسطه PPARγ در تعدیل فعال شدن میکروگلیا و فنوتیپ، ترویج فاگوسیتوز سلول های آپوپتوز و در نتیجه کمک به رفع التهاب پس از ایسکمی نقش داشته است (۵۴). PPARγ همچنین باعث کاهش ژن‌های التهابی مانند سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2)، متالوپروتئیناز-۹ (MMP-9)، گیرنده جاذب A، نیتریک اکساید سنتاز القایی (iNOS) و همچنین تولید پرو سیتوکین های التهابی، کموکاین ها و اینترلوکین ها می‌شود (۵۳و۵۵). بنابراین، کاهش فعال سازی PPARγ ممکن است به التهاب مزمن کمک کند. آگونیست های PPARγ ممکن است بیان ژن های التهابی را از طریق مکانیسم های مستقل از PPARγ تعدیل کنند، همان طور که در سلول های بنیادی جنینی پوچ PPARγ نشان داده شد (۵۶).

نتیجه‌گیری

به طور کلی براساس نتایج تحقیق حاضر احتمالا تاثیر فعالیت بدنی بر افراد، تحت تاثیر وضعیت شناختی و همچنین سن آنها قرار می گیرد و نتایج متفاوتی حاصل می شود. همچنین مقاومت تمرینی عامل دیگری است که توجیه کننده نتایج متفاوت در پژوهش های مختلف صورت گرفته می باشد. و تاثیر مثبت فعالیت بدنی بر بیماران آلزایمری ممکن است به دلیل تاثیر آن بر آنزیم نپریلیسن و PPARγ باشد.

تعارض در منافع

هیچ گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

فهرست منابع

1. Selkoe DJ. Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid\beta-protein. Journal of Alzheimer's disease. 2001 Feb 1;3(1):75-82.

2. Dawkins E, Small DH. Insights into the physiological function of the β-amyloid precursor protein: beyond Alzheimer's disease. Journal of neurochemistry. 2014 Jun;129(5):756-69.

3. Giuffrida ML, Caraci F, Pignataro B, Cataldo S, De Bona P, Bruno V, Molinaro G, Pappalardo G, Messina A, Palmigiano A, Garozzo D. β-amyloid monomers are neuroprotective. Journal of Neuroscience. 2009 Aug 26;29(34):10582-7.

4. Giuffrida, M. L Giuffrida ML, Tomasello MF, Pandini G, Caraci F, Battaglia G, Busceti C, Di Pietro P, Pappalardo G, Attanasio F, Chiechio S, Bagnoli S. Monomeric ß-amyloid interacts with type-1 insulin-like growth factor receptors to provide energy supply to neurons. Frontiers in cellular neuroscience. 2015 Aug 7;9:297.

5. Zimbone S, Monaco I, Gianì F, Pandini G, Copani AG, Giuffrida ML, Rizzarelli E. Amyloid Beta monomers regulate cyclic adenosine monophosphate response element binding protein functions by activating type-1 insulin-like growth factor receptors in neuronal cells. Aging Cell. 2018 Feb;17(1):e12684.

6. Spencer B, Rockenstein E, Crews L, Marr R, Masliah E. Novel strategies for Alzheimer's disease treatment. Expert opinion on biological therapy. 2007 Dec 1;7(12):1853-67.

7. Tolar M, Abushakra S, Hey JA, Porsteinsson A, Sabbagh M. Aducanumab, gantenerumab, BAN2401, and ALZ-801—the first wave of amyloid-targeting drugs for Alzheimer’s disease with potential for near term approval. Alzheimer's research & therapy. 2020 Dec;12:1-0.

8. Campos CR, Kemble AM, Niewoehner J, Freskgård PO, Urich E. Brain shuttle neprilysin reduces central amyloid-β levels. Plos one. 2020 Mar 10;15(3):e0229850.

9. Rofo F, Yilmaz CU, Metzendorf N, Gustavsson T, Beretta C, Erlandsson A, Sehlin D, Syvänen S, Nilsson P, Hultqvist G. Enhanced neprilysin-mediated degradation of hippocampal Aβ42 with a somatostatin peptide that enters the brain. Theranostics. 2021;11(2):789.

10. Sikanyika NL, Parkington HC, Smith AI, Kuruppu S. Powering amyloid beta degrading enzymes: a possible therapy for Alzheimer’s disease. Neurochemical Research. 2019 Jun 15;44:1289-96.

11. Miners JS, Barua N, Kehoe PG, Gill S, Love S. Aβ-degrading enzymes: potential for treatment of Alzheimer disease. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 2011 Nov 1;70(11):944-59.

12. Devault A, Lazure C, Nault C, Le Moual H, Seidah NG, Chretien M, Kahn P, Powell J, Mallet J, Beaumont A. Amino acid sequence of rabbit kidney neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) deduced from a complementary DNA. The EMBO Journal. 1987 May;6(5):1317-22.

13. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu SI, Saido TC. Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. Scientific reports. 2013 Mar 18;3(1):1472.

14. Wang S, Wang R, Chen L, Bennett DA, Dickson DW, Wang DS. Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain. Journal of neurochemistry. 2010 Oct;115(1):47-57.

15. Kuruppu S, Rajapakse NW, Minond D, Smith AI. Production of soluble Neprilysin by endothelial cells. Biochemical and biophysical research communications. 2014 Apr 4;446(2):423-7.

16. Howell S, Nalbantoglu J, Crine P. Neutral endopeptidase can hydrolyze β-amyloid (1–40) but shows no effect on β-amyloid precursor protein metabolism. Peptides. 1995 Jan 1;16(4):647-52.

17. Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC. Metabolic regulation of brain Aβ by neprilysin. Science. 2001 May 25;292(5521):1550-2.

18. Takaki Y, Iwata N, Tsubuki S, Taniguchi S, Toyoshima S, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Lee HJ, Shirotani K, Saido TC. Biochemical identification of the neutral endopeptidase family member responsible for the catabolism of amyloid β peptide in the brain. The journal of biochemistry. 2000 Dec 1;128(6):897-902.

19. Madani R, Poirier R, Wolfer DP, Welzl H, Groscurth P, Lipp HP, Lu B, Mouedden ME, Mercken M, Nitsch RM, Mohajeri MH. Lack of neprilysin suffices to generate murine amyloid-like deposits in the brain and behavioral deficit in vivo. Journal of neuroscience research. 2006 Dec;84(8):1871-8.

20. Mouri A, Zou LB, Iwata N, Saido TC, Wang D, Wang MW, Noda Y, Nabeshima T. Inhibition of neprilysin by thiorphan (icv) causes an accumulation of amyloid β and impairment of learning and memory. Behavioural brain research. 2006 Mar 15;168(1):83-91.

21. Newell AJ, Sue LI, Scott S, Rauschkolb PK, Walker DG, Potter PE, Beach TG. Thiorphan-induced neprilysin inhibition raises amyloid β levels in rabbit cortex and cerebrospinal fluid. Neuroscience letters. 2003 Oct 30;350(3):178-80.

22. Leissring MA, Farris W, Chang AY, Walsh DM, Wu X, Sun X, Frosch MP, Selkoe DJ. Enhanced proteolysis of β-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. Neuron. 2003 Dec 18;40(6):1087-93.

23. Kanekiyo T, Cirrito JR, Liu CC, Shinohara M, Li J, Schuler DR, Shinohara M, Holtzman DM, Bu G. Neuronal clearance of amyloid-β by endocytic receptor LRP1. Journal of Neuroscience. 2013 Dec 4;33(49):19276-83.

24. Liu CC, Hu J, Zhao N, Wang J, Wang N, Cirrito JR, Kanekiyo T, Holtzman DM, Bu G. Astrocytic LRP1 mediates brain Aβ clearance and impacts amyloid deposition. Journal of Neuroscience. 2017 Apr 12;37(15):4023-31.

25. Storck SE, Hartz AM, Bernard J, Wolf A, Kachlmeier A, Mahringer A, Weggen S, Pahnke J, Pietrzik CU. The concerted amyloid-beta clearance of LRP1 and ABCB1/P-gp across the blood-brain barrier is linked by PICALM. Brain, behavior, and immunity. 2018 Oct 1;73:21-33.

26. Pflanzner T, Janko MC, André-Dohmen B, Reuss S, Weggen S, Roebroek AJ, Kuhlmann CR, Pietrzik CU. LRP1 mediates bidirectional transcytosis of amyloid-β across the blood-brain barrier. Neurobiology of aging. 2011 Dec 1;32(12):2323-e1.

27. Pietrzik CU, Yoon IS, Jaeger S, Busse T, Weggen S, Koo EH. FE65 constitutes the functional link between the low-density lipoprotein receptor-related protein and the amyloid precursor protein. Journal of Neuroscience. 2004 Apr 28;24(17):4259-65.

28. Rebeck GW, Moir RD, Mui S, Strickland DK, Tanzi RE, Hyman BT. Association of membrane-bound amyloid precursor protein APP with the apolipoprotein E receptor LRP. Molecular brain research. 2001 Mar 5;87(2):238-45.

29. T Heneka M, Reyes-Irisarri E, Hull M, P Kummer M. Impact and therapeutic potential of PPARs in Alzheimer's disease. Current neuropharmacology. 2011 Dec 1;9(4):643-50.

30. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, Hänninen T, Laatikainen T, Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. Alzheimer's & Dementia. 2018 Mar;14(3):263-70.

31. Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hyppönen E, Kuźma E, Llewellyn DJ. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. Jama. 2019 Aug 6;322(5):430-7.

32. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, Reynish E, Thomas D, Andrieu S, Rivière D, Vellas B. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: A 1-year randomized, controlled trial. Journal of the American Geriatrics Society. 2007 Feb;55(2):158-65.

33. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. Psychological medicine. 2009 Jan;39(1):3-11.

34. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, Browndyke JN, Sherwood A. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. Psychosomatic medicine. 2010 Apr;72(3):239.

35. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. Cochrane database of systematic reviews. 2015(4).

36. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, Priller J, Rapp MA, Rieckmann N. Drug and exercise treatment of Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of effects on cognition in randomized controlled trials. The American

Journal of Geriatric Psychiatry. 2015 Dec 1;23(12):1234-49.

37. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jacobsen S. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. Journal of Alzheimer's Disease. 2016 Jan 1;50(2):443-53.

38. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. Frontiers in aging neuroscience. 2013 Nov 12;5:75.

39. Hibbits N, Pannu R, Wu TJ, Armstrong RC. Cuprizone demyelination of the corpus callosum in mice correlates with altered social interaction and impaired bilateral sensorimotor coordination. ASN neuro. 2009 Aug 3;1(3):AN20090032.

40. Zhang Y, Wang L, Weng Y, Wang D, Wang R, Wang L, Shen S, Wang H, Li Y, Wang Y. Curcumin inhibits hyperandrogen-induced IRE1α-XBP1 pathway activation by activating the PI3K/AKT signaling in ovarian granulosa cells of PCOS model rats. Oxidative medicine and cellular longevity. 2022 Aug 24;2022.

41. Rodriguez-Ayllon M, Solís-Urra P, Arroyo-Ávila C, Álvarez-Ortega M, Molina-García P, Molina-Hidalgo C, Gómez-Río M, Brown B, Erickson KI, Esteban-Cornejo I. Physical activity and amyloid beta in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of sport and health science. 2023 Aug 7.

42. Yaghoubi A. Changes in Aβ42, Neprilysin, and γ-Secretase in the Hippocampus of Male Rats Alzheimer's model: The Effects of Aerobic Training and Omega-3 Intake. Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2023 Jun 1;30(3):136-45.

43. Kim E, Kim H, Jedrychowski MP, Bakiasi G, Park J, Kruskop J, Choi Y, Kwak SS, Quinti L, Kim DY, Wrann CD. Irisin reduces amyloid-β by inducing the release of neprilysin from astrocytes following downregulation of ERK-STAT3 signaling. Neuron. 2023 Nov 15;111(22):3619-33.

44. Bellettini-Santos T, Batista-Silva H, Marcolongo-Pereira C, Quintela-Castro FC, Barcelos RM, Chiepe KC, Rossoni Jr JV, Passamani-Ambrosio R, da Silva BS, Chiarelli-Neto O, Garcez ML. Move Your Body toward Healthy Aging: Potential Neuroprotective Mechanisms of Irisin in Alzheimer's Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Aug 4;24(15):12440.

45. Mohamad Khanlo N, Shakery N, Gholami M. The effect of 4 weeks of moderate intensity continuous aerobic training on plasma soluble LRP1 levels and brain amyloid beta level in rats with Alzheimer's disease induced by Aβ1-42 injection. Journal of Applied Exercise Physiology. 2019 Jan 21;14(28):117-24.

46. Zarin Afzal M, Kazemzadeh Y, Sedaghati S, Mirzaiyan S, Banaeifar A. The effect of interval training with curcumin supplementation on LRP1 and beta amyloid levels in rats with Alzheimer's disease. EBNESINA 2021; 23 (4) :4-14

47. Misu H, Takayama H, Saito Y, Mita Y, Kikuchi A, Ishii KA, Chikamoto K, Kanamori T, Tajima N, Lan F, Takeshita Y. Deficiency of the hepatokine selenoprotein P increases responsiveness to exercise in mice through upregulation of reactive oxygen species and AMP-activated protein kinase in muscle. Nature medicine. 2017 Apr;23(4):508-16.

48. Jafari M. eroxisome proliferator-activated receptors beta and gamma (PPARβ and PPARγ) genes expression following exercise trainings and high fat diet in male Wistar rats. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2021 Mar 21;9(17):58-67.

49. Shabani M, Salesi M, Daryanoosh F. The effect of high-intensity interval training on the level of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and PR domain containing 16 proteins in adipose tissue in overweight type 2 diabetic male Sprague-Dawley rats with diabetes. Pars Journal of Medical Sciences. 2022 Dec 25;16(4):1-9.

50. Moreno S, Farioli-Vecchioli S, Ceru MP. Immunolocalization of peroxisome proliferator-activated receptors and retinoid X receptors in the adult rat CNS. Neuroscience. 2004 Jan 1;123(1):131-45.

51. Yuan G, Chen X, Li D. Modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) by conjugated fatty acid in obesity and inflammatory bowel disease. Journal of agricultural and food chemistry. 2015 Feb 25;63(7):1883-95.

52. Bouhlel MA, Derudas B, Rigamonti E, Dièvart R, Brozek J, Haulon S, Zawadzki C, Jude B, Torpier G, Marx N, Staels B. PPARγ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. Cell metabolism. 2007 Aug 8;6(2):137-43.

53. Kapadia R, Yi JH, Vemuganti R. Mechanisms of anti-inflammatory and neuroprotective actions of PPAR-gamma agonists. Frontiers in bioscience: a journal and virtual library. 2008 Jan 1;13:1813.

54. Ballesteros I, Cuartero MI, Pradillo JM, de la Parra J, Pérez-Ruiz A, Corbí Á, Ricote M, Hamilton JA, Sobrado M, Vivancos J, Nombela F. Rosiglitazone-induced CD36 up-regulation resolves inflammation by PPARγ and 5-LO-dependent pathways. Journal of leukocyte biology. 2014 Apr;95(4):587-98.

55. Lenglet S, Montecucco F, Mach F. Role of matrix metalloproteinases in animal models of ischemic stroke. Current vascular pharmacology. 2015 Jan 1;13(2):161-6.

56. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-γ dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. Nature medicine. 2001 Jan;7(1):48-52.

.

Journal of Plasma & Biomarkers
Volume17 , Issue 2, Number 66, Pages 44-58
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: 9880-1735**

The effect of running on a Complex wheel running on beta-amyloid, blood neprilysin, hepatic expression of LRP1 and PPARγ in Alzheimer's model rats.

Nadia Tajwanchi [1], **Rasul Hashem Kennedy Asadi [2]**, Ruqiyeh Pozesh Jadidi [3], Farzad Zehsaz [3], Karim Azali Alamdari [4]

1-PhD student of exercise physiology, department of exercise physiology, Tabriz branch of Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
2- Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. Corresponding Author : r_hashemkandi@yahoo.com
3- Assistant professor, Department of Exercise Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
5 Associate Professor, Department of Exercise Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Shahid Madani University of Azerbaijan, Tabriz, Iran.

Received:2023.12.06 **Accepted: 2024.01.31**

Abstract

Background & Aim: Exercise and physical activity can play an effective role in delaying Alzheimer's. Multiple molecular mechanisms are activated by different physical activities that reduce dementia indices. The purpose of this study was to investigate the effect of running on a Complex wheel running on beta-amyloid, blood neprilysin, and liver expression of LRP1 and PPARγ in Alzheimer's disease model rats.

Materials & Methods: 24 rats were randomly selected and divided into three groups: healthy control, Alzheimer's control group, and Alzheimer's + complex spinning wheel training group. The training group performed 12 weeks of training and the control group was kept in a cage for 12 weeks and did not participate in any training. The rats were trained on a Complex wheel running for 12 weeks, and at the end of the 12th week, the rats were diagnosed with Alzheimer's and shuttle box tests were used to ensure the induction of Alzheimer's disease. In this research, in order to investigate liver changes, the mentioned variables were investigated by ELISA method. In order to analyze the data, one-way analysis of variance test was used.

Results: The results showed that there is no significant difference between beta-amyloid and liver LRP1 expression of Alzheimer's control group rats and beta-amyloid and liver LRP1 expression of rats in the Complex wheel running training group. However, there is a significant difference between blood neprilysin of PPARγ rats in the control Alzheimer's group and neprilysin blood and PPARγ of rats in the complex wheel training group.

Conclusion: Using physical activity can improve blood neprilysin and PPARγ in rats, but the improvement of beta-amyloid and liver LRP1 expression requires more research.

Key words: Complex wheel running, beta amyloid, blood neprilysin, liver expression of LRP1, PPARγ, Alzheimer's disease