پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی سال چهاردهم/ شماره بیست و هشتم/ پاییز و زمستان ۹۷

دریافت: ۹۶/۹/۱۷ پذیرش: ۹۷/۲/۱۶ ص ص: ۱۲۴-۱۱۷

تأثیر ۴ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی در رت‌های آلزایمری القاء شده با تزریق $A\beta_{1-42}$

ندا محمد خانلو[۱]، نادر شاکری[۲]، ماندانا غلام[۳]

چکیده

زمینه و هدف: هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر ۴ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر سطوح آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی و همچنین LRP1 محلول پلاسمایی در رت‌های آلزایمری القاء شده با تزریق $A\beta_{1-42}$ بود.

روش شناسی: ۴۸ سر رت ۸ هفته‌ای به روش تصادفی ساده به ۳ گروه تقسیم شدند: گروه AD، AD + تمرین و گروه کنترل. حیوانات گروه‌های AD و AD + تمرین از طریق تزریق $A\beta_{1-42}$ به داخل هیپوکمپ آلزایمری شدند. گروه تزریق AD + تمرین پس از ۳ روز ریکاوری، تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته را تجربه نمودند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی از رت‌ها خونگیری به عمل آمد و سپس تشریح شدند. از آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای مقایسه گروه‌ها در سطح معنی‌داری $P\leq ۰/۰۵$ استفاده شده است.

یافته ها: سطوح $A\beta_{1-42}$ مغزی و پلاسمایی به طور معنی‌داری در گروه AD + تمرین کمتر از گروه AD بود ($P<۰/۰۱$). سطوح LRP1 محلول پلاسمایی به طور معنی‌داری در گروه AD + تمرین بیشتر از گروه AD و گروه کنترل بود ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری: مطالعه حاضر نشان داد که القای بیماری آلزایمر موجب افزایش سطوح Aβ در مغز و پلاسما می‌شود. همچنین، سطوح LRP1

محلول پلاسمایی نیز افزایش جبرانی می‌یابد. با این حال، تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ، سطوح این عامل سمیت عصبی در مغز را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: بیماری آلزایمر؛ آمیلوئید بتا؛ **LRP1** محلول پلاسمایی؛ تمرین ورزشی

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران ، نویسنده مسئول، Nedakhanloo@gmail.com

۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

مقدمه

بیماری آلزایمر[1] (AD) یک بیماری تخریب عصبی مزمن همراه با کاهش آهسته و پیش‌رونده حافظه است و نیز از شایع‌ترین علل زوال عقل[2] در بزرگسالان می‌باشد. از دیدگاه بافت‌شناسی، وجود پلاک‌های نوریتیک[3] و رشته‌های عصبی درهم‌پیچیده[4] از نشانه‌های اصلی آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر به شمار می‌آیند. پلاک‌های نوریتیک عمدتاً از پپتید آمیلوئید بتا [5] (Aβ) (یک پپتید ۳۸ تا ۴۳ اسیدآمینه‌ای) و رشته‌های عصبی درهم‌پیچیده[6] عمدتاً از پروتئین هایپرفسفریله تائو تشکیل شده‌اند. در بیماری آلزایمر نواحی از مغز شامل هیپوکمپ، قاعده مغز قدامی و قشر مغز که مربوط به حافظه و یادگیری هستند، بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱).

پپتیدهای آمیلوئید بتا نقش کلیدی در بیماری‌زایی AD ایفا می‌کنند. انتقال Aβ از میان سد خونی-مغزی مسیر اصلی در حفظ سطوح مناسب آن در مغز می‌باشد. در حالی که این سازوکار اولیه مستقیماً بتاآمیلوئید را از مایع میان بافتی مغزی به خون صادر می‌کند، یک مسیر ثانویه که شامل جریان شبکه کروئیدی/مایع مغزی-نخاعی و معاوضهٔ Aβ مایع مغزی-نخاعی/خونی در فضای دور عروقی است، نیز در تعادل Aβ مغزی شرکت می‌کند (۲). پس از ورود Aβ به جریان خون، حامل اصلی آن در پلاسما شکل محلول LRP1 با عنوان sLRP1 می‌باشد. به طور جالب، گزارش شده است میزان sLRP1 در بیماران مبتلا به AD کاهش می‌یابد. حذف نهایی Aβ عمدتاً در کبد و در حد کمتری در کلیه‌ها رخ می‌دهد (۳).

فعالیت ورزشی به ویژه فعالیت ورزشی هوازی اثرات مفیدی بر سلامت مغز و عملکرد شناختی مغز دارد و اثرات مخرب بیماری‌های نورولوژیک مانند آلزایمر، پارکینسون و افسردگی را کاهش می‌دهد. اثرات مفید فعالیت ورزشی بر مغز بیشتر در نواحی هیپوکمپ و شکنج دندانه‌ای[7] مشاهده می‌شود و این اثرات مفید شامل افزایش جریان خون و اندازه هیپوکمپ در انسان‌ها، تغییرات مورفولوژیکی در دندریت و برآمدگی‌های دندریتی[8]، افزایش پلاستیسیته سیناپسی، نوروژنز و کاهش سطح Aβ مغز در حیوانات با شیوه‌های مختلف فعالیت ورزشی می‌باشد (۴). یکی از عناصر مهمی که اثرات مفید فعالیت ورزشی را بر مغز القاء می‌کند، کاهش بار آمیلوئیدی می‌باشد. با این حال، تأثیر تمرین ورزشی بر سطح Aβ مغز و خون به خوبی تبیین نشده است. نتایج مطالعات درباره تغییرات بار آمیلوئیدی و عوامل دخیل در پاکسازی Aβ به دنبال تمرین ورزشی متناقض است؛ به طوری که کاهش (۵)، عدم تغییر (۶) و افزایش (۷) آن گزارش شده است. بعلاوه، تأثیر ورزش بر سطح sLRP1 تاکنون گزارش نشده است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر ۴ هفته تمرین هوازی تداومی بر سطوح Aβ مغزی و خونی و همچنین، حامل پروتئینی اصلی Aβ در خون یعنی LRP1 محلول در رت‌های مبتلا به AD القا شده با تزریق $A\beta_{1-42}$ است.

روش پژوهش

آزمودنی‌های پژوهش حاضر را ۴۸ سر رت نر بالغ ویستار ۸ هفته‌ای تشکیل می‌دادند که از انستیتو پاستور ایران خریداری شده بودند. به دنبال خرید، رت‌ها به منظور آشناسازی با نوارگردان به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و ۳ روز در هفته) در معرض آن قرار گرفتند. سپس، حیوانات به روش تصادفی ساده در ابتدا به ۳ گروه تقسیم شدند:

1- Alzheimer`s Disease
2- Dementia
3 - neuritic plaques
4 - neurofibrillary tangles
5 - Amyloid Beta
6 - neurofibrillary tangle (NFT)
7 - Dentate Gyrus (DG)
8 - dendritic spines

گروه اول: این گروه شامل ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که تزریق Aβ در آنها صورت پذیرفت و با عنوان گروه AD شناخته شدند.

گروه دوم: این گروه شامل ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای می‌باشد که به عنوان گروه AD + تمرین، به دنبال تزریق Aβ به مدت ۴ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط را انجام دادند.

گروه سوم: این گروه شامل ۱۶ سر رت ۱۰ هفته‌ای بود که به عنوان گروه کنترل تحت هیچ گونه مداخله‌ای قرار نگرفتند.

حیوانات گروه‌های AD و AD + تمرین از طریق تزریق $A\beta_{1-42}$ به فضای درون بطنی آلزایمری شدند. گروه AD + تمرین پس از ۳ روز ریکاوری، تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته را بر اساس پروتکل تمرینی زاگار و همکاران[1] (۲۰۱۲) تجربه نمودند (۸). رت‌ها بر روی نوارگردان با شیب صفر درجه از ساعت ۹ صبح تا ۲/۳۰ بعد از ظهر و از شنبه تا چهارشنبه به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته با شدت و مدت مورد نظر) به تمرین کردند. رت‌ها در هفتهٔ اول و دوم با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه روی نوارگردان دویدند. در هفته سوم با افزایش شدت و زمان فعالیت، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه دویدند. در هفته چهارم، سرعت تردمیل ۱۵ متر بر دقیقه و مدت فعالیت ۶۰ دقیقه بود. رت‌های گروه تمرین هوازی در طول مدت جلسات تمرینی پایش شدند و با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کند و یا دستکاری با یک اسفنج به ادامه دویدن تشویق شد. همچنین، گروه‌های بدون تمرین همزمان با گروه تمرینی و با مدت مشابه با آن‌ها در معرض نوارگردان خاموش قرار گرفتند تا شرایط محیطی برای همه رت‌ها یکسان باشد. در پایان دوره تمرینی، رت‌ها تشریح شدند.

به منظور آماده‌سازی پپتید $A\beta_{1-42}$، ابتدا $A\beta_{1-42}$ را در بافر DMSO ۳ درصد (Sigma Aldrich, USA) با غلظت ۵ میکروگرم/میکرولیتر حل شد و سپس، در مقادیر ۳۰ میکرولیتر به ازای هر ویال تقسیم و در دمای ℃ ۸۰- نگهداری شد. محلول آمیلوئیدبتا به مدت ۷ روز در دمای ℃ ۳۷ انکوبه شد تا بتاآمیلوئید به شکل فیبریل درآید (۴). سپس، برای انجام جراحی استرئوتاکسی[2] از دستگاه استرئوتاکس استفاده شد. بدین منظور، حیوانات توسط تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. سر حیوان در دستگاه استرئوتاکس ثابت شد و با ایجاد شکاف طولی در بخش خلفی جمجمه، حفره‌هایی در موقعیت ۳/۸ عقب برگما (AP)، ۲/۲ میلی‌متر در طرفین شکاف طولی و ۲/۷ میلی‌متر پایین‌تر از سطح جمجمه ایجاد شد و تزریق درون هیپوکمپ آمیلوئیدبتا (هر طرف ۱ میکرولیتر) توسط سرنگ همیلتون صورت پذیرفت. تزریق درون بطنی شکل متراکم $A\beta_{1-42}$ (هر طرف ۱ میکرولیتر) با استفاده از میکروسرنگ همیلتون صورت گرفت.

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با تزریق مخلوط کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. سپس، سینه حیوان شکافته شده و پس از آشکار شدن قلب، خونگیری به طور مستقیم از بطن چپ صورت پذیرفت. نمونه‌های خونی پس از سانتریفیوژ و بدست آوردن پلاسما در دمای منفی ۲۰ نگهداری شدند. همچنین، سر حیوان جدا شد و مغز آن به صورت سالم بیرون آورده شد. پس از آن، هیپوکمپ راست به منظور اندازه‌گیری سطوح آمیلوئیدبتای مغزی استخراج شد. بافت هیپوکمپ هموژنایز شد و بخش محلول آن جدا گردید و در دمای منفی ۲۰ نگهداری شدند. اندازه‌گیری میزان LRP1 محلول پلاسمایی (antibodies-online, USA)، سطوح $A\beta_{1-42}$ محلول مغزی و سطوح $A\beta_{1-42}$ محلول پلاسمایی (CSB-E10786r; Cusabio Biotech, China) با استفاده از کیت‌های تجاری

1. Zagaar et al.
2. Stereotactic surgery/stereotaxy

و روش الایزا انجام شد. لازم به توضیح است که تمامی مراحل پژوهش بر اساس آیین‌نامه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه تربیت مدرس انجام شد.

با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف مشخص شد که متغیرهای بررسی شده دارای توزیع نرمال هستند. بنابراین، برای بررسی یافته‌ها از آزمون‌های آماری پارامتریک استفاده شد. برای مقایسه تغییرات متغیرهای وابسته بین ۳ گروه مطالعه، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد. معنی‌داری بین متغیرها در سطح P≤۰/۰۵ مورد توجه قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، نرم افزار SPSS 16 مورد استفاده قرار گرفت و برای ترسیم نمودارها از نرم افزار Excel استفاده شد.

نتایج

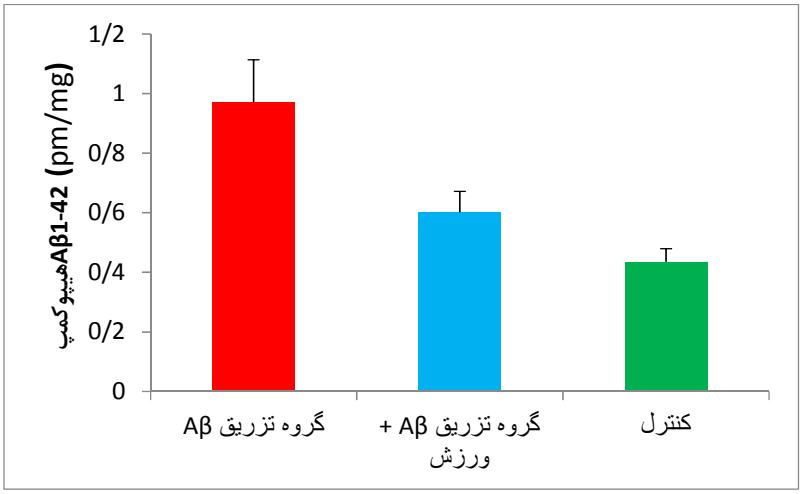
نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد که بین میانگین سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در سه گروه AD، گروه AD + ورزش و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p ≤ ۰/۰۰۱، F(۲،۴۵) =۱۶/۶۱۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در گروه AD + ورزش در مقایسه با گروه (p ≤ ۰/۰۰۸) و گروه کنترل (p ≤ ۰/۰۰۱) به طور معنی‌داری بیشتر است. همچنین، گروه AD + ورزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری سطوح بالاتری از LRP1 محلول پلاسمایی را نشان داد (p ≤ ۰/۰۳۴) (جدول ۱).

جدول ۱. سطوح sLRP-1 در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین± انحراف استاندارد).

متغیر / گروه	گروه AD	گروه AD + ورزش	گروه کنترل
sLRP-1 (میکروگرم بر میلی لیتر)	۴/۴۴ ± ۰/۴۴ [a]	۴/۹۱ ± ۰/۴۳۴ [a,b]	۴/۰۵ ± ۰/۳۹

(a: *تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل*؛ b: *تفاوت معنی‌دار با گروه تزریق* AD ، p ≤ ۰/۰۵)

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که بین میانگین سطوح $A\beta_{1-42}$ مغزی در سه گروه AD، گروه AD + ورزش و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p ≤ ۰/۰۰۱، F(۲،۴۵) =۱۳۴/۶۲۴). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح $A\beta_{1-42}$ هیپوکمپ در گروه AD و AD + ورزش در مقایسه با گروه کنترل بیشتر است (p ≤ ۰/۰۰۱). همچنین، گروه AD + ورزش در مقایسه با گروه AD به طور معنی‌داری مقادیر پایین‌تری از $A\beta_{1-42}$ هیپوکمپ را نشان داد (p ≤ ۰/۰۰۵).

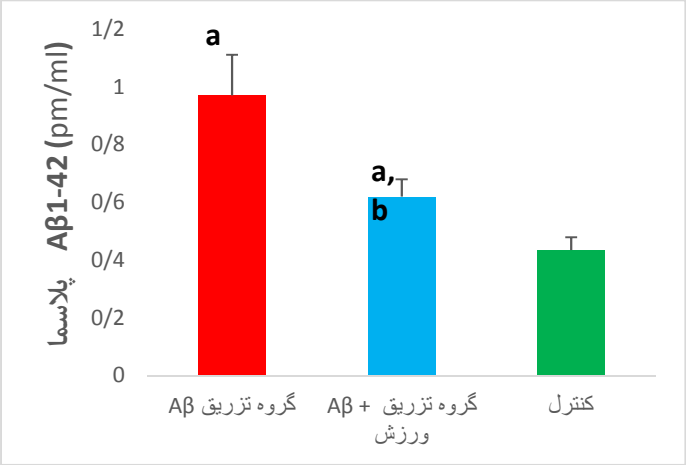


نمودار ۱. میانگین سطوح $A\beta_{1-42}$ هیپوکمپ در گروه‌های مطالعه

a: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ($p \leq ۰/۰۰۱$)

b: تفاوت معنی‌دار با گروه تزریق Aβ ($p \leq ۰/۰۱$)

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که بین میانگین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی در سه گروه AD، گروه AD + ورزش و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p \leq ۰/۰۰۱$، $F(۲،۴۵) = ۳۹/۵۷۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی در گروه AD و AD + ورزش در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر است ($p \leq ۰/۰۰۱$). همچنین، گروه AD + ورزش در مقایسه با گروه AD به طور معنی‌داری دارای مقادیر پایین‌تری از $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی بود ($p \leq ۰/۰۰۱$) (نمودار ۲).



نمودار ۲. میانگین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسما در گروه‌های مطالعه

a: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ($p \leq ۰/۰۰۱$)

b: تفاوت معنی‌دار با گروه تزریق Aβ ($p \leq ۰/۰۰۱$)

بحث

هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر ۴ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی در رت‌های آلزایمری القا شده با تزریق $A\beta_{1-42}$ بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در گروه AD و AD + ورزش در مقایسه با گروه کنترل بیشتر بود. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیاتی که گزارش‌های آنها حاکی از آن است که سطوح LRP1 محلول در بیماران مبتلا به AD در مقایسه با افراد سالم کمتر است (۳) ناهمسو می‌باشد. افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی Aβ در خون حیوانات AD احتمالاً به دلیل افزایش جبرانی این فاکتور برای پاکسازی Aβ است؛ چرا که نتایج این مطالعه مربوط به مراحل اولیه توسعه بیماری AD می‌باشد. از طرف دیگر، تمرین ورزشی حاضر توانسته است سطوح این حامل اصلی Aβ در خون را در مقایسه با گروه AD افزایش می‌دهد. تاکنون مطالعه‌ای تأثیر ورزش بر LRP1 محلول پلاسمایی را مورد بررسی قرار نداده است. تظاهر مناسب سطوح LRP1 محلول پلاسمایی در تنظیم بهینه سطوح بتاآمیلوئید مغز و کل بدن، و دوری از خطر افزایش سمیت عصبی Aβ مهم می‌باشد (۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطوح Aβ مغزی در گروه‌های تزریق $A\beta_{1-42}$ د رمقایسه با گروه کنترل بیشتر است. با این حال، تمرین ورزشی حاضر توانسته است سطوح این عامل سمیت عصبی را در مقایسه با گروه AD پایین بیاورد. این یافته با نتایج یعقوبی و همکاران (۱۳۹۴) همسو می‌باشد. آنان نشان دادند که سطح $A\beta_{1-42}$ در هیپوکمپ موش‌های آلزایمر کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به طور معنی داری بالاتر و در موش‌های گروه‌های تمرین آلزایمری با دو شدت پایین و بالا نسبت به گروه کنترل آلزایمر به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (۱۰). تجمع آمیلوئیدبتا در مغز آثار مخربی بر جا می‌گذارد. تجمع این پروتئین به صورت پلاک در مغز، یکی از عوامل اصلی ایجاد بیماری آلزایمر است. مطالعات مختلف سازوکارهای متفاوتی را برای کاهش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی پیشنهاد نموده‌اند. ادلارد و همکاران (۲۰۰۵) بیان کردند که تمرین اختیاری ممکن است متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و آبشار Aβ را در راستای کاهش تولید Aβ میانجی‌گری کند (۵). ساز و کار احتمالی دیگری در رابطه با ورزش و سطوح Aβ عبارت از تنظیم مثبت فعالیت پروتئازوم ناشی از ورزش است که می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (که در تولید Aβ نقش مهمی دارد) را میانجی‌گری نماید (۱۱). چو و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که فعالیت ورزشی، احتمالاً از طریق تنظیم پردازش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یا افزایش تخریب و پاکسازی Aβ می‌تواند مقادیر پلاک‌های Aβ مغز را کاهش دهد (۱۲). یکی دیگر از سازوکارهای بالقوه کاهش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی، افزایش سطوح LRP1 در سد خونی–مغزی و همچنین، افزایش LRP1 محلول پلاسمایی است که پاکسازی آن از مغز را تسهیل می‌کند (۱۳). با این که سازوکار دقیق تنظیم LRP1 در سد خونی–مغزی هنوز مشخص نشده است، به نظر می‌رسد که افزایش ADAM10 و ADAM17 ناشی از ورزش موجب افزایش آزاد شدن LRP1 محلول پلاسمایی می‌شود (۱۴). در مطالعه حاضر، سطوح LRP1 در سد خونی–مغزی اندازه‌گیری نشد، اما افزایش LRP1 محلول پلاسمایی به دنبال تمرین ورزشی نشان داده شد.

در مطالعه حاضر سطوح Aβ پلاسمایی در گروه‌های AD بیشتر از گروه کنترل بود، اما در حیوانات ورزشی در مقایسه با گروه تزریق $A\beta_{1-42}$ کمتر بود. نتایج تحقیق حاضر با نتایج فلاح محمدی و همکاران (۱۳۹۲) ناهمسو می‌باشد. آنها در تحقیق خود به بررسی تأثیر ترکیبی تمرین اختیاری و مصرف عصاره آلیوم پارادوکسوم بر سطوح

$A\beta_{1-42}$ پلاسمایی موش‌های صحرایی دیابتی پرداخته و نشان دادند که میزان $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی گروه ورزشی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافت (۱۵). این تفاوت در یافته‌ها احتمالاً به دلیل تفاوت در ماهیت بیماری AD در مقایسه با دیابت القا شده با آلوکسان در مطالعه مذکور می‌باشد. در سد خونی–مغزی، پروتئین‌ها و پپتیدها می‌توانند از طریق سیستم‌های انتقال (حامل‌های ویژه یا گیرنده‌ها) در هر دو جهت عبور کنند. پروتئین Aβ نیز به طور فعال از خون به سمت مغز توسط گیرنده فرآورده نهایی گلایکاسیون پیشرفته[1] و از مغز به سمت خون توسط پروتئین مرتبط با گیرنده لیپوپروتئینی–۱[2] (LRP1) و نیز گلیکوپروتئین–P[3] منتقل می‌شود. اما در سد خونی - مغزی بیماران مبتلا به آلزایمر، RAGE تنظیم مثبت و LRP1 و P-gp تنظیم منفی می‌شوند. این موضوع می‌تواند منجر به کاهش پاکسازی و انتقال به خارج از مغز Aβ و افزایش انتقال آن به درون مغز شود که در نتیجه افزایش بیشتر رسوب Aβ را در مغز و کاهش آن در پلاسما را در پی خواهد داشت. با توجه به این سازوکار به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی ممکن است این الگو را در سد خونی–مغزی معکوس نموده که در نتیجه منجر به افزایش پاکسازی Aβ از مغز به سمت خون و کاهش انتشار این پروتئین از خون به سمت مغز شود. بنابراین، می‌توان گفت که افزایش سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی احتمالاً ناشی از کاهش تجمع و افزایش پاکسازی این پروتئین در مغز باشد. این توضیح می‌تواند نتیجه مشاهده شده در مطالعه حاضر را مبنی بر بالا بودن سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی در گروه تزریق Aβ و گروه تزریق Aβ + ورزش توجیه نماید. بدین مفهوم که احتمالاً افزایش جبرانی پاکسازی از مغز در گروه تزریق Aβ و افزایش پاکسازی ناشی از ورزش از مغز در گروه تزریق Aβ + ورزش موجب بالا بودن سطوح Aβ پلاسمایی نسبت به گروه کنترل شده است. همچنین، بالاتر بودن میانگین سطوح $A\beta_{1-42}$ پلاسمایی در گروه تزریق Aβ نسبت به گروه تزریق Aβ + ورزش احتمالاً به دلیل پاکسازی بیشتر Aβ از خون باشد که اثر ورزش توسط کبد و کلیه‌ها رخ داده است.

به طور کلی، مطالعه حاضر نشان داد که القای بیماری آلزایمر موجب افزایش سطوح Aβ در مغز و پلاسما می‌شود. همچنین، سطوح LRP1 محلول پلاسمایی نیز افزایش جبرانی می‌یابد. با این حال، تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ، سطوح این عامل سمیت عصبی در مغز را کاهش دهد.

منابع

1: Rosa, E. & Fahnestock, M. 2014. Amyloid-Beta, BDNF, and the Mechanism of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. Handbook of Neurotoxicity. Springer.

2: Deane, R., Sagare, A., Hamm, K., Parisi, M., et al. 2008. ApoE isoform-specific disruption of amyloid β peptide clearance from mouse brain. J. Clin. Invest. 118: 4002–4013.

3: Sagare A, Deane R, Bell RD, et al.2007. Clearance of amyloid-b by circulating lipoprotein receptors. Nat Med; 13:1029–31.

4: Wrann CD., White, JP., Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME. & Spiegelman BM. 2013. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 pathway. Cell metabolism, 18, 649-659.

1. Receptor for –RAGE AdvancedGlycation End-Products
2. low-density Lipoprotein Receptor related Protein
3. P-glycoprotein-P-gp

5: Adlard, A., Perreau, V.M., Pop, V., Cotman, C.W. 2005. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. J Neurosci. 25(17):4217-4221.

6: Yuede, C.M., Zimmerman, S.D., Dong, H., Kling, M.J., Bero, A.W., Holtzman, D.M., Timson, B.F., Csernansky, J.G., 2009. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiol. Dis. 35, 426–432.

7: Jankowsky, J.L., Xu, G., Fromholt, D., Gonzales, V., Borchelt, D.R. 2003. Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 62:1220–1227.

8: Zagaar, Munder, et al.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.

9: Doost Mohammadpour, J., Hosseinmardi, N., Janahmadi, M., et al. 2015. Non-selective NSAIDs improve the amyloid-β-mediated suppression of memory and synaptic plasticity. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 132: 33–41.

10: Yaghoubi, Ali, Sahab-Joo, Marzieh; Fallah Mohammadi, Zia; Hedayati, Mahdi; Hajizadeh Moghadam, Akbar. The effect of continuous training intensity on the level of amyloid beta-42-1 hippocampus of alzheimerized mice with homocysteine injection. Journal of Arak University of Medical Sciences. 18 (11): 83-93. (Persian)

11: Nunan J, Shearman MS, Checler F, et al. 2001. The Cterminal fragment of the Alzheimer's disease amyloid protein precursor is degraded by a proteasome-dependent mechanism distinct from γ-secretase. Eur J Biochem; 268(20): 5329 - 5336.

12: Cho JY, Um HS, Kang EB, et al. 2010. The combination of exercise training and α-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. Int J Mol Med; 25(3): 337-34.

13: Herring A, Yasin H, Ambrée O, et al. 2008. Environmental Enrichment Counteracts Alzheimer's Neurovascular Dysfunction in TgCRND8 Mice. Brain Pathology 18:32-39.

14: Liu Q, Zhang J, Tran H, Verbeek MM, Reiss K, Estus S, Bu G. LRP1 shedding in human brain: roles of ADAM10 and ADAM17. Mol Neurodegener. 2009; 4:17.

15: Falah Mohammadi, Zia; Ebrahimzadeh, Mojtaba; Hajizadeh Moghadam, Akbar. 1392. The effect of 6 weeks of optional running on the levels of beta-amyloid beta (Aβ1-42) brain of alloxan-induced diabetic rats. Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 23-29. (Persian)