Received: 2020/12/16
Accepted: 2021/8/31
How to cite:
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
DOI: 10.22034/23.4.4

Original Article

The effect of interval training with curcumin supplementation on LRP1 and beta amyloid levels in rats with Alzheimer's disease

Mostafa Zarin Afzal[1], Yaser Kazemzadeh[2]✉, Saeed Sedaghati[2], Sanaz Mirzaiyan[3], Abdolali Banaeifar[4]

Abstract

Background and aims: Beta amyloid protein (Aβ) deposition in the brain is a hallmark of Alzheimer's disease (AD). The aim of the present study was to investigate the effect of a moderate-intensity interval training with curcumin supplementation on plasma levels of LRP1 (as the main carrier of Aβ in plasma) and Aβ levels in plasma and brain of induced AD rats.

Methods: Fifty Wistar rats (eight-week-old) with an average weight of 191±10g were randomly divided into five equal groups: 1) AD+exercise+curcumin, 2) AD+exercise, 3) AD+curcumin, 4) AD, and 5) control group. AD was induced by injecting Aβ1-42 into the intraventricular space of AD groups. After three days of recovery, the training groups experienced moderate-intensity interval training for four weeks and other groups continued their normal lives. Curcumin was also injected intraperitoneally three days a week in two curcumin groups.

Results: The results of one-way analysis of variance showed that there was a significant difference between the mean levels of hippocampal Aβ, plasma Aβ, and plasma LRP1 in different groups (p=0.001). Also, the results of LSD post hoc test showed the highest mean difference (compared to the other intergroup comparisons) in plasma Aβ and LRP-1 variables of AD+exercise+curcumin group in comparison with healthy control and AD control groups.

Conclusion: In general, the results of the present study showed that moderate-intensity interval training and curcumin supplementation can modulate and control the factors affecting AD in laboratory rats by increasing plasma levels of LRP1 and environmental clearance of Aβ levels in the hippocampus.

Keywords: Aerobic Exercise, Alzheimer's Diseases, beta Amyloid, LRP1 protein, Humans, Curcumin

1. PhD student, Faculty of Physical and Education and Sport Sciences, Islamshahr Branch Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
2. Assistant professor, Faculty of Physical and Education and Sport Sciences, Islamshahr Branch Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
3. Associate professor, Faculty of Physical and Education and Sport Sciences, Islamshahr Branch Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
4. Associate professor, Faculty of Physical and Education and Sport Sciences, South Tehran Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran

✉ Corresponding Author:
Yaser Kazemzadeh
Address: Faculty of Physical and Education and Sport Sciences, Islamshahr Branch Islamic Azad University, Islamshahr, Iran
Tel: +98 (21) 56123601
E-mail: yaser.kazemzadeh@yahoo.com

OPEN ACCESS
Copyright© 2021. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir

مقاله تحقیقی

تأثیر یک دوره تمرین تناوبی به همراه مکمل‌سازی کورکومین بر LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی در رت‌های آلزایمری

مصطفی زرین‌افضل[۱]، یاسر کاظم‌زاده[۲]✉، سعید صداقتی[۲]،
ساناز میرزاییان[۳]، عبدالعلی بنایی‌فر[۴]

چکیده

زمینه و اهداف: رسوب آمیلوئیدبتا در مغز موجب شروع بیماری آلزایمر می‌شود. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت متوسط به همراه مکمل‌سازی کورکومین بر LRP1 محلول پلاسمایی (حامل اصلی بتاآمیلوئید در پلاسما) و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی در رت‌های آلزایمری القاء شده بود.

روش بررسی: بدین منظور ۵۰ سر رت نژاد ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۰±۱۹۱ گرم به روش تصادفی ساده به پنج گروه مساوی: ۱) آلزایمری+ورزش+کورکومین؛ ۲) آلزایمری+ورزش؛ ۳) آلزایمری+کورکومین؛ ۴) آلزایمری؛ و ۵) گروه کنترل تقسیم شدند. رت‌های آلزایمری از طریق تزریق Aβ1-42 به فضای درون بطنی آلزایمری شدند. گروه‌های تمرینی پس از ۳ روز ریکاوری، تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته را تجربه نمودند. بقیه گروه‌ها به زندگی عادی خود ادامه دادند. همچنین کورکومین تهیه‌شده به‌صورت درون صفاقی سه روز در هفته در گروه‌های کورکومین تزریق شد.

یافته‌ها: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین میانگین سطوح Aβهیپوکمپ، Aβ پلاسما و LRP1 محلول پلاسمایی در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معنی‌داری وجود دارد (p=۰/۰۰۱). همچنین نتایج آزمون تعقیبی LSD بیانگر بیشترین اختلاف میانگین (نسبت به سایر مقایسه‌های بین گروهی) در متغیرهای Aβ پلاسما و LRP1 پلاسمایی بین گروه آلزایمری+ورزش+کورکومین در مقایسه با گروه کنترل سالم و کنترل آلزایمری بود.

نتیجه‌گیری: به‌طورکلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط و مکمل کورکومین می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکمپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در بیماری آلزایمر در رت‌های آزمایشگاهی شود.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، آلزایمر، آمیلوئید بتا، LRP1، کورکومین

۱. دانشجوی دکتری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، اسلامشهر، ایران
۲. استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، اسلامشهر، ایران
۳. دانشیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، اسلامشهر، ایران
۴. دانشیار، دانشگاه آزاد واحد تهران جنوب، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تهران، ایران

✉مؤلف مسئول: یاسر کاظم‌زاده
آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، اسلامشهر، ایران
تلفن: ۵۶۱۲۳۶۰۱ (۲۱) ۹۸+
ایمیل: yaser.kazemzadeh@yahoo.com

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و سوم، شماره چهارم، زمستان ۱۴۰۰، مسلسل ۷۷)
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۲۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۶/۹

همه حقوق مادی و معنوی این اثر به فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا تعلق دارد.

مقدمه

در انسان‌ها، پیری یک عامل خطر برای بسیاری از شرایط، از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت و زوال عقل است که یکپارچگی بدن و مغز را به خطر می‌اندازد. بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت زوال عقل در میان افراد مسن است و به‌وسیله آتروفی نواحی مشخصی از مغز، کاهش ادراک پیشرونده و از دست دادن حافظه و ناتوانی در انجام کارهای روزمره مشخص می‌شود. این بیماری می‌تواند تأثیر قابل‌توجهی در هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی داشته باشد. گزارش شده است که تأخیر ۵ ساله در شروع زوال عقلی موجب کاهش ۵۰ درصدی در تعداد موارد زوال عقل خواهد شد [۱]. سازوکارهای فیزیولوژیکی متعددی مسئول آثار محافظت عصبی و تغییرپذیری عصبی ناشی از فعالیت ورزشی در ساختار مغز هستند. از جمله سازوکارهای فیزیولوژیکی که با فعالیت ورزشی ایجاد می‌شوند می‌توان به بالا رفتن سطوح نوروتروفین‌ها، بهبود تشکیل عروق خونی، تسهیل سیناپس‌زایی، تعدیل التهاب و استرس اکسایشی و کاهش اختلال رسوب پروتئینی اشاره کرد [۲].

پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[1] یک پروتئین ترا غشایی[2] است که به‌طور زیادی در مغز بیان می‌شود و در سیناپس‌های عصبی تمرکز می‌یابد. APP در حفاظت عصبی و به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رشد سلول عصبی، تعاملات سلول-سلول یا سلول-ماتریکس و در شکل‌پذیری سیناپسی[3] به کار می‌رود. رسوب Aβ در مغز به‌عنوان پلاک‌های پیری و آنژیوپاتی آمیلوئیدی مغزی (CAA)[4] آبشاری از رویدادها را آغاز می‌کند که موجب شروع بیماری آلزایمر می‌شود. تجمع داخل‌سلولی Aβ می‌تواند از یک سلول به سلول دیگر متصل به آن منتقل شود که منجر به پیشرفت تدریجی بیماری‌زایی در بیماری آلزایمر می‌شود [۳]. پاکسازی Aβ از مغز از طریق سه مسیر رخ می‌دهد: تخریب آنزیمی/گلیایی در بافت مغزی، انتقال از میان سد خونی-مغزی و جریان مایع مغزی نخاعی [۴]. تخمین زده شده است که میزان پاکسازی Aβ1-40 از میان سد خونی-مغزی ۶ برابر بیشتر از پاکسازی آن از طریق جریان مایع مغزی نخاعی است؛ بااین‌حال، مشارکت نسبی تخریب مغزی Aβ تعیین نشده است. برخی از مطالعات نقش پاکسازی Aβ از میان سد خونی-مغزی و برخی دیگر نقش تخریب مغزی آن را برجسته کرده‌اند. به نظر می‌رسد که مسیر غالب برای حذف گونه‌های مختلف Aβ متفاوت باشد [۵]. حامل اصلی بتاآمیلوئید در پلاسما شکل محلول LRP با عنوان sLRP1 است. به‌طور جالب، گزارش شده است sLRP1 در بیماران آلزایمر در یک حالت اکسید شده است (که میل sLRP برای بتاآمیلوئید کاهش می‌یابد) و همچنین، میزان sLRP1 نیز کاهش می‌یابد. حذف نهایی بتاآمیلوئید عمدتاً در کبد و در حد کمتری در کلیه‌ها رخ می‌دهد [۶].

از طرفی دیگر تصور می‌شود که استرس اکسیداتیو نقش اصلی را در بیماری‌زایی دارد که منجر به تولید گونه‌های اکسیژن فعال و ایجاد آسیب‌هایی به ماکرومولکول‌ها در سلول‌های هدف می‌شود. گزارش شده است که فاکتور هسته‌ای اریتروئید۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2)[5] یک تنظیم‌کننده کلیدی سیستم‌های دفاعی قابل القای داخلی در بدن است و سطح بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند گلوتاتیون-S ترانسفراز را افزایش می‌دهد. در شرایط آسیب اکسیداتیو، Nrf2 به هسته منتقل می‌شود و به عنصر پاسخ آنتی‌اکسیدان (ARE)[6] متصل می‌شود و توالی را برای آغاز رونویسی از ژن‌های حفاظت کننده سلول افزایش می‌دهد [۷].

امروزه گیاهان نقش و جایگاه مهمی در بین عوامل جدید دارویی دارند و تقاضا برای داروهای جدید خوراکی بدون عوارض همچنان ادامه دارد [۸]. از جمله گیاهانی که در این مورد از آن استفاده می‌شود، گیاه زردچوبه است. کورکومین که

1. Amyloid precursor protein
2. Transmembrane protein
3. Synaptic plasticity
4. Cerebral amyloid angiopathy
5. Nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2
6. Antioxidant response element

عامل ایجاد رنگ زرد در پودر زردچوبه است، جزء فعال بیولوژیکی آن بوده و یک آنتی‌اکسیدان و ضد التهاب بسیار قوی است. از زردچوبه قرن‌ها در طب سنتی جهت درمان اختلالات تنفسی، اختلالات کبدی، بی‌اشتهایی، روماتیسم، زخم‌های دیابتی، سینوزیت و غیره استفاده شده است. اثرات ضدسرطانی، ضد میکروبی، ممانعت از تشکیل ترومبوز و نقش حفاظتی آن در آنفارکتوس قلبی هم به اثبات رسیده است [۹]؛ بااین‌حال هنوز در مورد نقش این گیاه در بیماری آلزایمر اطلاعات زیادی در دسترس نیست.

از سوی دیگر، قویاً برای پیشگیری از بیماری‌های عصبی و به تعویق انداختن فرآیندهای پیری، به انجام ورزش توصیه شده است. یافته‌های مطالعات حاکی از آن است که فعالیت جسمانی به‌عنوان روشی بی‌خطر، کم‌هزینه و مؤثر در پیشگیری و بهبود علائم بیماری آلزایمر مطرح است. فعالیت ورزشی منظم نقش حفاظت نورونی دارد، نوروتروفین‌ها را به‌صورت مثبت تنظیم می‌کند و آثار مطلوبی بر ادراک، حجم مغز و فعالیت شبکه عصبی در مطالعات کنترل شده افراد مسن که از لحاظ ادراکی سالم هستند و بزرگسالان با اختلال حافظه دارد [۱۰]. همچنین، افزایش فعالیت جسمانی به‌طور بالقوه از طریق آثار آن بر نشانگر زیستی Aβ در مغز، با کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی همراه است [۱۰]. به‌طورکلی، نتایج مطالعات ورزشی در مورد تعادل Aβ مغزی، که نقش محوری در توسعه بیماری آلزایمر دارد، به دلیل تنوع یافته‌ها چالش برانگیز بوده است. به‌طوری که کاهش [۱۱] و عدم تغییر [۱۲] سطوح Aβ مغزی به‌دنبال تمرین جسمانی گزارش شده است. همچنین، یافته‌های متناقضی نیز در مورد عوامل درگیر در پاکسازی Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی به چشم می‌خورد [۱۳، ۱۴]. به علاوه، تاکنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر سطوح انتقال‌دهنده‌های Aβ پلاسمایی، یعنی sLRP و ارتباط آن با Aβ مغزی گزارش نشده است. بنابراین، با توجه به آثار مثبت متعددی که ورزش می‌تواند بر پیشگیری و حتی درمان بیماری آلزایمر داشته باشد، و همچنین نقش کورکومین در دفاع آنتی‌اکسیدانی و با عنایت به ابهامات پیش‌گفته در مورد تغییرات بار Aβ مغزی و عوامل درگیر در پاکسازی آن به دنبال ورزش، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرین هوازی تناوبی به همراه مکمل سازی کورکومین بر LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی و پلاسمایی در رت‌های آلزایمری بود.

روش بررسی

این تحقیق به روش تجربی و به صورت پس آزمون اجرا گردید. تعداد ۵۰ سر رت ۸ هفته‌ای با میانگین وزن ۱۰±۱۹۱ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور ایران آزمودنی‌های این مطالعه را تشکیل دادند. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت‌ها به‌منظور آشناسازی با نوارگردان به مدت یک هفته (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) در معرض آن قرار گرفتند. سپس، رت‌ها به طور تصادفی به پنج گروه مساوی ۱۰تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل ۱) آلزایمری+ورزش+کورکومین؛ ۲) آلزایمری+ورزش؛ ۳) آلزایمری+کورکومین؛ ۴) آلزایمری؛ و ۵) گروه کنترل تقسیم شدند. رت‌های آلزایمری (گروه‌های اول تا چهارم) از طریق تزریق Aβ1-42 به فضای درون بطنی آلزایمری شدند. گروه‌های تمرینی (اول و دوم) پس از سه روز ریکاوری، تمرین هوازی تناوبی با شدت متوسط به مدت چهار هفته را تجربه نمودند. بقیه گروه‌ها به زندگی عادی خود ادامه دادند. همچنین، گروه‌های بدون تمرین (سوم تا پنجم) همزمان با گروه‌های 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، 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 به‌طور مستقیم از بطن چپ صورت پذیرفت. نمونه‌های خونی پس از سانتریفیوژ و به دست آوردن پلاسما در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. همچنین، سر

حیوان جدا شد و مغز آن به‌صورت سالم بیرون آورده شد. پس از آن، هیپوکمپ راست به‌منظور اندازه‌گیری سطوح آمیلوئیدبتای مغزی استخراج شد. بافت هیپوکمپ هموژنیزه شد و بخش محلول آن جدا گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. اندازه‌گیری میزان LRP1 محلول پلاسمایی، سطوح Aβ1-42 محلول مغزی و سطوح Aβ1-42 محلول پلاسمایی با استفاده از کیت‌های تجاری (کمپانی کازابیو[1] ساخت کشور چین) و روش الایزا (دستگاه مدل بیوتک[2] ساخت کشور امریکا) انجام شد.

نحوه القا آلزایمر با تزریق Aβ1-42

به‌منظور آماده‌سازی پپتید Aβ1-42، ابتدا Aβ1-42 را در محلول سالین حل می‌کنیم تا pH محلول به ۷/۴ برسد. سپس، محلول حاصل سه روز قبل از استفاده در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد تا Aβ1-42 به‌صورت متراکم[3] درآید [۱۵]. برای القا آلزایمر، در ابتدا، رت‌ها پس از استراحت شبانه با تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس، برای انجام جراحی استرئوتاکسی[4] از دستگاه استرئوتاکس استفاده شد. بدین منظور، منظور، سر حیوان در دستگاه استرئوتاکس ثابت شد و با ایجاد شکاف 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 گرفتند. تزریق درون بطنی شکل متراکم Aβ1-42 (هر طرف پنج میکرولیتر) با استفاده از میکروسرنگ همیلتون صورت گرفت. برای اطمینان از محل درست تزریق، در مغز دو تا از رت‌ها رنگ تزریق شد و پس از کشتار، محل تزریق بررسی شد.

1. Cusabio
2. BIOTEK
3. Aggregate
4. Stereotactic surgery/stereotaxy

مکمل دهی کورکومین

برای آماده‌سازی مکمل کورکومین، به دلیل کیفیت‌های مختلف ریزوم زردچوبه در مناطق مختلف، یک گرم از پودر کورکومین ساخت شرکت مرک[5] آلمان فراهم شد که با یک سی‌سی الکل خالص مخلوط شد و پس از آن با حلال اتیل‌اولئات (شرکت مرک) برای رسیدن به محلول۱۰۰ سی‌سی مخلوط شد. سپس محلول تهیه‌شده به‌صورت درون صفاقی (۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) سه روز در هفته در گروه‌های آلزایمری تزریق شد [۱۶]. لازم به ذکر است که در گروه‌های کنترل، کنترل آلزایمری و آلزایمری+ورزش برای از بین بردن اثرات تزریق و همچنین حلال اتیل اولئات، در طی این دوران با اتیل‌اولئات+الکل هم‌اندازه با گروه‌های کورکومین‌دار تزریق شدند.

پروتکل تمرین

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 پرداختند. رت‌ها در هفته اول و دوم با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه در دو ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای (استراحت غیرفعال، به‌منظور جلوگیری از خستگی عضلانی) روی نوارگردان دویدند. در هفته سوم با افزایش شدت و زمان فعالیت، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در سه ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای بین ست‌ها دویدند. در هفته چهارم، رت‌ها با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه در چهار ست جداگانه ۱۵ دقیقه‌ای با وقفه ۵ دقیقه‌ای بین ست‌ها به فعالیت پرداختند [۱۷، ۱۸]. رت‌های گروه تمرین هوازی در طول مدت جلسات تمرینی پایش خواهند شد و با استفاده از یک شوک الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کند و یا دست‌کاری با یک اسفنج تشویق به ادامه

5. Merck

جدول ۱- پروتکل تمرین هوازی؛ اقتباس از زاگار و همکاران [۱۷، ۱۸]

هفته	روز در هفته	ست در هر روز	مدت زمان وقفه (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
اول	۵	۲	۵	۱۰
دوم	۵	۲	۵	۱۰
سوم	۵	۳	۵	۱۵
چهارم	۵	۴	۵	۱۵

دویدن شدند.

ملاحظات اخلاقی

در مطالعه حاضر سعی شد که تمام موازین اخلاقی کار با حیوان مورد توجه باشد و الزامات معاهده هلسینکی رعایت گردد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌های این پژوهش از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی استفاده گردید. از آمار توصیفی برای محاسبه میانگین و انحراف معیار داده‌ها و از آمار استنباطی برای مقایسه گروه‌ها باهم استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده‌های پیش‌آزمون با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف انجام شد. به‌منظور تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهش علاوه بر آمار توصیفی، برای بررسی نتایج بین گروهی از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه با آزمودن تعقیبی LSD استفاده شد. کلیه محاسبات آماری با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS نگارش ۲۶ انجام گرفت. از برنامه اکسل ۲۰۱۶ برای رسم نمودار در پنج گروه استفاده گردید.

یافته‌ها

نتایج آزمون کولموگروف-اسمیرنوف نرمال بودن داده‌های پنج گروه پژوهش را در متغیرهای مقادیر LRP-1، سطوح Aβ هیپوکمپ و پلاسما نشان داد. همچنین همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لوین در تمامی گروه‌های تحقیق مورد تأیید قرار گرفت. بنابراین، برای آزمون فرضیه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد که بین پنج گروهی که پژوهش بر روی آنها انجام شد در متغیرهای Aβ هیپوکمپ، Aβ پلاسما و LRP1 محلول پلاسمایی اختلاف معنی‌داری وجود داشت (جدول ۲).

نتایج آزمون تعقیبی LSD در متغیر Aβ هیپوکمپ نشان داد که تنها بین گروه‌های آلزایمری+ورزش و آلزایمری+کورکومین (p=۰/۲۸۷) در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌دار نبود؛ اما در مقایسه دو به دو بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید. در متغیر Aβ پلاسما نشان داد که تنها بین گروه‌های آلزایمری+ورزش و آلزایمری+کورکومین (p=۰/۰۵۵)، و همچنین بین آلزایمری+کورکومین و آلزایمری (p=۰/۱۱۹)، و نیز بین آلزایمری و کنترل (p=۰/۲۰۲) در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نبود؛ اما در مقایسه دو به دو بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید. همچنین در متغیر LRP1 محلول پلاسمایی نشان داد که تنها بین گروه‌های آلزایمری+ورزش+کورکومین و آلزایمری+ورزش (p=۰/۲۲)، و همچنین بین آلزایمری+کورکومین و آلزایمری (p=۰/۶۸۸)، در مقایسه دو گروه با هم اختلاف معنی‌داری نبود؛ اما در مقایسه دو به دو بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (جدول ۳).

جدول ۲- سطوح متغیرهای وابسته در گروه‌های مورد مطالعه همراه با نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه

متغیر	گروه	آلزایمری+ورزش +کورکومین	آلزایمری+ورزش	آلزایمری+کورکومین	آلزایمری	گروه کنترل	مقدار p
سطوح Aβ هیپوکمپ		۰/۵۵±۰/۰۶۴	۰/۷۱۶±۰/۰۷۹	۰/۶۷۴±۰/۰۹۲	۰/۹۱۴±۰/۱۱	۰/۴۳۹±۰/۰۷۱	*۰/۰۰۱
سطوح Aβ پلاسما		۰/۷۷۸±۰/۱۰۳	۰/۶۹۱±۰/۰۷۱	۰/۶۱±۰/۰۹	۰/۵۴۵±۰/۰۹۹	۰/۴۹۱±۰/۰۹	*۰/۰۰۱
سطوح LRP-1		۷/۵۶۱±۱/۶۴۱	۶/۹۲۱±۱/۳۷۱	۵/۰۱۳±۰/۷۷۸	۴/۸۰۵±۰/۷۶۳	۳/۶۲±۰/۹۲۹	*۰/۰۰۱

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی LSD بین گروه‌های مختلف در متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	مقایسه گروه‌ها		اختلاف میانگین	خطای استاندارد	مقدار p
	گروه A	گروه B			
Aβ هیپوکمپ (پیکومول بر میلی‌گرم بافت)	(۱)	(۲)	۰/۱۶۵	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
		(۳)	۰/۱۲۴	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۲
		(۴)	۰/۳۶۴	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
		(۵)	۰/۱۱	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۶
	(۲)	(۳)	۰/۴۱۲	۰/۰۳۸	۰/۲۸۷
		(۴)	۰/۱۹۸	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
		(۵)	۰/۲۷۶	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
	(۳)	(۴)	۰/۲۳۹	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
		(۵)	۰/۲۳۵	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
	(۴)	(۵)	۰/۴۷۴	۰/۰۳۸	*۰/۰۰۱
Aβ پلاسما (پیکومول بر میلی‌لیتر پلاسما)	(۱)	(۲)	۰/۰۸۶	۰/۰۴۱	*۰/۰۴۰
		(۳)	۰/۱۶۸	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۲
		(۴)	۰/۲۳۳	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
		(۵)	۰/۲۸۶	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
	(۲)	(۳)	۰/۸۱۱	۰/۰۴۱	۰/۰۵۵
		(۴)	۰/۱۴۶	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
		(۵)	۰/۱۹۹	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۱
	(۳)	(۴)	۰/۰۶۵	۰/۰۴۱	۰/۱۱۹
		(۵)	۰/۱۱۸	۰/۰۴۱	*۰/۰۰۶
	(۴)	(۵)	۰/۰۵۳	۰/۰۴۱	۰/۲۰۲
LRP-1 (میکروگرم بر میلی‌لیتر پلاسما)	(۱)	(۲)	۰/۶۴	۰/۵۱۴	۰/۲۲
		(۳)	۲/۵۴۸	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
		(۴)	۲/۷۵۶	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
		(۵)	۳/۹۴۱	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
	(۲)	(۳)	۱/۹۰۸	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
		(۴)	۲/۱۱۶	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
		(۵)	۳/۳۰۱	۰/۵۱۴	*۰/۰۰۱
	(۳)	(۴)	۰/۲۰۸	۰/۵۱۴	۰/۶۸۸
		(۵)	۱/۳۹۳	۰/۵۱۴	*۰/۰۱
	(۴)	(۵)	۱/۱۸۵	۰/۵۱۴	*۰/۰۲۶

گروه‌ها: (۱) آلزایمری+ورزش+کورکومین؛ (۲) آلزایمری+ورزش؛
(۳) آلزایمری+کورکومین؛ (۴) آلزایمری؛ (۵) کنترل
* وجود اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر نخستین مطالعه در خصوص بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی با شدت متوسط به همراه مکمل‌سازی کورکومین بر LRP1 محلول پلاسمایی و سطوح آمیلوئیدبتای مغزی در رت‌های آلزایمری القاشده بود. آلزایمر با استرس اکسیداتیو و التهاب شناخته می‌شوند و اعتقاد بر این است که متابولیسم غیر طبیعی Aβ، منجر به سطوح بالای الیگومرهای سمی Aβ همراه با استرس اکسیداتیو و التهاب، یک چرخه بیماری‌زایی آلزایمر را تشکیل می‌دهد [۱۹]. همچنین کورکومین یک آنتی‌اکسیدان قدرتمند در نظر گرفته می‌شود، که گزارش شده چندین برابر ویتامین E به‌عنوان پاک کننده رادیکال‌های آزاد قدرتمندتر است. اخیراً خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی کورکومین در ارتباط با بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفته است، زیرا اکنون به‌خوبی مشخص شده است که استرس اکسیداتیو و التهاب مزمن در مراحل اولیه بیماری‌زایی این عارضه مهم هستند [۲۰].

همسو با نتایج تحقیق حاضر یعقوبی و همکاران نشان دادند که سطوح Aβ1-42 هیپوکمپ موش‌های آلزایمری گروه کنترل نسبت به گروه سالم کنترل به‌طور معنی‌داری بالاتر بود و در موش‌های گروه‌های تمرین آلزایمری با دو شدت پایین و بالا نسبت به گروه آلزایمری به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود [۲۱]. همچنین ادلارد[1] و همکاران نشان دادند پنج ماه دویدن اختیاری روی چرخ دوار منجر به کاهش معنی‌داری در پلاک‌های خارج سلولی Aβ در قشر قدامی (۳۸٪) و قشر واقع در سطح هیپوکمپ (۵۳٪) و هیپوکمپ (۴۰٪) شد [۱۱]. چو[2] و همکاران نشان دادند که ۱۶ هفته دویدن روی نوارگردان، سطوح Aβ1-42 را در موش‌های ۱۳ ماهه آلزایمری کاهش داد [۲۲]. تزو-وی[3] و همکاران گزارش کردند که ۱۰ هفته تمرین تردمیل در موش‌های ترنسژنیک APPswe/PS1dE9، سطوح Aβ محلول را در هیپوکمپ و آمیگدال کاهش می‌دهد [۱۳]. فلاح محمدی و همکاران نشان داد که ۶ هفته تمرین دویدن اختیاری روی چرخ دوار موجب کاهش سطوح آمیلوئید بتای قشر مغز در موش‌های صحرایی دیابتی تحریک شده با آلوکسان می‌شود [۲۳]. بااین‌حال، جانکوفسکی[4] و همکاران گزارش کردند که موش‌های ترنسژنیک APPswe/PS1dE9 که در معرض ۶/۵ ماه غنی‌سازی محیطی قرار گرفتند، بار

1. Adlard
2. Cho
3. Tzu-Wei
4. Jankowsky

آمیلوئیدی بالاتر همراه با افزایش در تجمع Aβ و Aβ تام را نشان می‌دهند [۲۴].

مطالعات مختلف سازوکارهای متفاوتی را برای کاهش سطوح Aβ مغزی به دنبال تمرین ورزشی پیشنهاد نموده‌اند. ادلارد و همکاران بیان کردند که تمرین اختیاری ممکن است متابولیسم پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و آبشار Aβ را در راستای کاهش تولید Aβ میانجی‌گری کند. ساز و کار احتمالی دیگری در رابطه با ورزش و سطوح Aβ عبارت از این است که 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 نشان دادند که فعالیت ورزشی، احتمالاً از طریق تنظیم فرآیند پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید یا افزایش تخریب و پاکسازی Aβ می‌تواند مقادیر پلاک‌های Aβ مغز را کاهش دهد [۲۲]. 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 را از مغز تسهیل می‌کند [۱۴]. در مطالعه حاضر، سطوح LRP1 در سد خونی–مغزی اندازه‌گیری نشد، اما افزایش LRP1 محلول پلاسمایی به دنبال تمرین ورزشی نشان داده شد.

همسو با نتایج پژوهش حاضر مطالعات در شرایط آزمایشگاهی نشان داده است که کورکومین بر تولید Aβ تأثیر دارد، زیرا مشخص شده است که کورکومین با تغییر در انتقال APP از طریق مسیر ترشحی، از تولید پپتیدهای Aβ جلوگیری می‌کند [۲۵]. ژانگ[1] و همکاران سلول‌های عصبی اولیه قشر مغز موش را با غلظت‌های مختلف کورکومین (۲۰-۱ میکرومولار) به مدت ۲۴ ساعت تحت درمان قرار داد و دریافت که هر دو سطح Aβ1-40 و Aβ1-42 به‌طور قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد [۲۵]. پیشنهاد شد که کورکومین می‌تواند فرم نابالغ APP را تثبیت کند و مقدار رسیدن آن به سطح سلول که برای اندوسیتوز (فرآیند لازم برای تولید Aβ) نیاز است را کاهش دهد [۲۶]. علاوه بر این، در سایر مطالعات ۳ تا ۳۰ میکرومولار کورکومین منجر به سرکوب تجمع Aβ ناشی از تنظیم آنزیم BACE1 گردیده است [۲۷]. با درک توانایی کورکومین در کاهش تولید Aβ با کاهش بیان mRNA ژن BACE1 و پروتئین مربوطه [۲۸]، کورکومین به‌عنوان یک کنترل‌گر مثبت قوی در کنترل تجمع Aβ و فرایند اکسیداسیون است. در حمایت از این ویژگی نشان داده شد که کورکومین از تنظیم APP و BACE1 ناشی از یون‌های فلزی مس و منگنز جلوگیری می‌کند [۱۳]. مطالعات قبلی این باور را پشتیبانی می‌کنند که کورکومین می‌تواند سمیت ناشی از Aβ را کاهش دهد. یک مطالعه توسط پارک[2] و همکاران از کشت سلول‌های PC12 استفاده شده است که قبل از قرار گرفتن در معرض Aβ با ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر کورکومین تحت درمان قرار گرفته‌اند. در مقایسه با گروه کنترل، سلول‌های تحت درمان کاهش قابل توجهی در استرس اکسیداتیو و همچنین هجوم کمتری از کلسیم داشتند که منجر به محافظت در برابر آسیب DNA و مرگ سلولی می‌شود [۲۹]. همچنین نشان داده شده است که کورکومین (۱ تا ۳۰ میکرومولار) تولید گونه‌های رادیکال آزاد اکسیژن ناشی از Aβ در سلول‌های عصبی را کاهش می‌دهد و نشان داده شده است که کورکومین ۲۰ میکرومولار از تغییرات ساختاری Aβ به سمت ساختارهای ثانویه و تجمع آن جلوگیری می‌کند [۲۷]. مطالعات آزمایشگاهی میکروگلیا نشان داده است که کورکومین می‌تواند مسیرهای التهابی را که باعث عدم بازسازی سلول‌های عصبی می‌شوند، کاهش دهد. در این مطالعه، کورکومین به‌طور وابسته به دوز، زنده ماندن سلول‌های عصبی در برابر التهاب ناشی از Aβ-42 را بهبود بخشید، زیرا تولید IL-1β، IL-6 و TNF-α را از بین می‌برد. همچنین نشان داده شد که

1. Zhang

2. Park

کورکومین باعث کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2 و p38 می‌شود، سپس نشان داده شد که باعث کاهش تولید سایتوکاین توسط میکروگلیا می‌شود [۳۰]. در مطالعات سلول‌های نوروبلاستوما با استفاده از APP، کورکومین با مهار فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا (GSK-3β) مسیر سیگنالینگ Wnt/β–کاتنین را فعال کرد [۳۱]. مهار GSK-3β ناشی از کورکومین نیز ممکن است باعث کاهش تشکیل NFT شود. این مطالعات در مجموع نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند بر سیگنالینگ GSK-3β و Wnt/β–کاتنین تأثیر بگذارد، که هر دو عامل اصلی در پاتوژنز AD هستند. علاوه بر این، اخیراً نشان داده شده است که فعال شدن مسیر سیگنالینگ Wnt/β–کاتنین با اتصال فاکتور سلول T-4 به ژن پروموتر BACE1، رونویسی BACE1 را مهار می‌کند، در نتیجه باعث کاهش تولید Aβ می‌شود [۳۲]. در مطالعه‌ای که ماکروفاژهای بیماری آلزایمر را قبل از درمان با کورکومینوئیدها انجام داد، منجر به افزایش جذب Aβ در ۵۰٪ ماکروفاژها شد [۲۵]. توانایی کورکومین در کاهش آسیب اکسیداتیو و آسیب‌شناسی آمیلوئید در موش‌های تراریخته آلزایمری، که توسط گارسیا آلوزا[1] و همکاران انجام شد، نشان می‌دهد که کورکومین می‌تواند بر روی سیتوپاتولوژی ناشی از آمیلوئید یا فرآیند ماکروفاژ آمیلوئید تأثیر بگذارد [۳۳]. فیالا[2] و همکاران کاهش ۳۰ درصدی اندازه پلاک و رشد آهسته پلاک، در حیواناتی که به مدت ۷ روز کورکومین دریافت می‌کردند را گزارش کردند؛ آنها در مطالعه‌ای اثر کورکومین را در افزایش فاگوسیتوز Aβ در یک سطح مولکولی بررسی کردند و دریافتند که کورکومین در رونویسی گلیکوپروتئین MGAT3 (آنزیمی که تصور می‌شود در فاگوسیتوز دخالت دارد) مؤثر در تنظیم طبیعی Aβ نقش دارد [۳۴]. این نتایج نشان می‌دهد که کورکومین ممکن است نقایص ایمنی در بیماران آلزایمری را اصلاح کند و پیشنهاد می‌شود یک روش جدید برای ایمونوتراپی در این بیماران است.

1. Garcia-Alloza
2. Fiala

به‌طورکلی نتایج تحقیق 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. بااین‌حال، تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط و مکمل کورکومین می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 محلول پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکمپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در بیماری آلزایمر در رت‌های آزمایشگاهی داشته باشد. نتایج پژوهش حاضر یک راهبرد ساده برای مقاومت در مقابل توسعه نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر در مغز را تقویت نماید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.PS.REC.1399.170 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده داروسازی و علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران به تصویب رسیده است. نویسندگان این مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از همه افرادی که در جمع‌آوری اطلاعات این پژوهش با ما همکاری نمودند اعلام می‌دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان اعلام می‌دارد که هیچ گونه تعارض در منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در ایده‌پردازی و انجام طرح، همچنین نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

در این پژوهش از هیچ ارگانی حمایت مالی دریافت نگردیده است.

References

1. Kawas CH, Brookmeyer R. Aging and the public health effects of dementia. The New England journal of medicine. 2001;344(15):1160-1161. doi:10.1056/nejm200104123441509
2. Radak Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Atalay M, Ohno H, et al. Exercise plays a preventive role against Alzheimer's disease. Journal of Alzheimer's disease. 2010;20(3):777-783. doi:10.3233/jad-2010-091531
3. Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M. Spreading of neurodegenerative pathology via neuron-to-neuron transmission of β-amyloid. The journal of neuroscience 2012;32(26):8767-8777. doi:10.1523/jneurosci.0615-12.2012
4. Saito S, Ihara M. New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. Frontiers in aging neuroscience. 2014;6. doi:10.3389/fnagi.2014.00290
5. Zolezzi JM, Bastías-Candia S, Santos MJ, Inestrosa NC. Alzheimer's disease: relevant molecular and physiopathological events affecting amyloid-β brain balance and the putative role of PPARs. Frontiers in aging neuroscience. 2014;6:1-12. doi:10.3389/fnagi.2014.00176
6. Sagare AP, Deane R, Zlokovic BV. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological Aβ homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. Pharmacology & therapeutics. 2012;136(1):94-105. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.07.008
7. Wostyn P, van Dam D, Audenaert K, de Deyn PP. Genes involved in cerebrospinal fluid production as candidate genes for late-onset Alzheimer's disease: a hypothesis. Journal of neurogenetics. 2011;25(4):195-200. doi:10.3109/01677063.2011.620191
8. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. Medical science monitor 2004;10(6):RA141-RA147.
9. Shemshaki A, Ghanbari Niaki A, Rajab H, Hedayati M, Salami F. Intense alpine skiing exercise on anti oxidant status of male skiers. Iranian journal of endocrinology and metabolism. 2007;9(3):291-297. [Persian]
10. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011;108(7):3017-3022. doi:10.1073/pnas.1015950108
11. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. The journal of neuroscience. 2005;25(17):4217-4221. doi:10.1523/jneurosci.0496-05.2005
12. Arendash GW, Garcia MF, Costa DA, Cracchiolo JR, Wefes IM, Potter H. Environmental enrichment improves cognition in aged Alzheimer's transgenic mice despite stable beta-amyloid deposition. Neuroreport. 2004;15(11):1751-1754. doi:10.1097/01.wnr.0000137183.68847.4e
13. Lin TW, Shih YH, Chen SJ, Lien CH, Chang CY, Huang TY, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. Neurobiology of learning and memory. 2015;118:189-197. doi:10.1016/j.nlm.2014.12.005
14. Herring A, Yasin H, Ambrée O, Sachser N, Paulus W, Keyvani K. Environmental enrichment counteracts Alzheimer's neurovascular dysfunction in TgCRND8 mice. Brain Pathol. 2008;18(1):32-39. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00094.x
15. Prakash A, Medhi B, Chopra K. Granulocyte colony stimulating factor (GCSF) improves memory and neurobehavior in an amyloid-β induced experimental model of Alzheimer's disease. Pharmacology, biochemistry, and behavior. 2013;110:46-57. doi:10.1016/j.pbb.2013.05.015
16. Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. Neuroscience. 2001;103(2):373-383. doi:10.1016/s0306-4522(00)00580-7
17. Zagaar M, Alhaider I, Dao A, Levine A, Alkarawi A, Alzubaidy M, et al. The beneficial effects of regular exercise on cognition in REM sleep deprivation: behavioral, electrophysiological and molecular evidence. Neurobiology of disease. 2012;45(3):1153-1162. doi:10.1016/j.nbd.2011.12.039
18. Dao AT, Zagaar MA, Alkadhi KA. Moderate treadmill exercise protects synaptic plasticity of the dentate gyrus and related signaling cascade in a rat model of alzheimer's disease. Molecular neurobiology. 2015;52(3):1067-1076. doi:10.1007/s12035-014-8916-1
19. Reddy PH, Tripathi R, Troung Q, Tirumala K, Reddy TP, Anekonda V, et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: implications to mitochondria-targeted antioxidant therapeutics. Biochimica et biophysica acta. 2012;1822(5):639-649. doi:10.1016/j.bbadis.2011.10.011
20. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297(5580):353-356. doi:10.1126/science.1072994
21. Yaghoubi A, Saghebjoo M, Fallah Mohammadi Z, Hedayati M, Hajizadeh Moghaddam A. Effects of continuous training intensity on amyloid beta1-42(Aβ1-42) levels in hippocampus of homocysteine-induced Alzheimer's Model rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2016;18(11):83-93. [Persian]
22. Cho JY, Um HS, Kang EB, Cho IH, Kim CH, Cho JS, et al. The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPsw-transgenic mice. International journal of molecular medicine. 2010;25(3):337-346. doi:10.3892/ijmm_00000350
23. Fallah-Mohammadi Z, Ebrahimzadeh M, Hajizadeh-Moghaddam A. The effect of six weeks-voluntary wheel running on brain amyloid beta (1-42) levels of diabetic rats Zahedan Journal of Research in Medical Sciences. 2013;15(5):39-42.

24. Jankowsky JL, Xu G, Fromholt D, Gonzales V, Borchelt DR. Environmental enrichment exacerbates amyloid plaque formation in a transgenic mouse model of Alzheimer disease. Journal of neuropathology and experimental neurology. 2003;62(12):1220-1227. doi:10.1093/jnen/62.12.1220
25. Zhang C, Browne A, Child D, Tanzi RE. Curcumin decreases amyloid-beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. The journal of biological chemistry. 2010;285(37):28472-28480. doi:10.1074/jbc.M110.133520
26. Liu H, Li Z, Qiu D, Gu Q, Lei Q, Mao L. The inhibitory effects of different curcuminoids on β-amyloid protein, β-amyloid precursor protein and β-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 in swAPP HEK293 cells. Neuroscience letters. 2010;485(2):83-88. doi:10.1016/j.neulet.2010.08.035
27. Shimmyo Y, Kihara T, Akaike A, Niidome T, Sugimoto H. Epigallocatechin-3-gallate and curcumin suppress amyloid beta-induced beta-site APP cleaving enzyme-1 upregulation. Neuroreport. 2008;19(13):1329-1333. doi:10.1097/WNR.0b013e32830b8ae1
28. Sathya M, Premkumar P, Karthick C, Moorthi P, Jayachandran KS, Anusuyadevi M. BACE1 in alzheimer's disease. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2012;414:171-178. doi:10.1016/j.cca.2012.08.013
29. Park SY, Kim HS, Cho EK, Kwon BY, Phark S, Hwang KW, et al. Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. Food and chemical toxicology. 2008;46(8):2881-2887. doi:10.1016/j.fct.2008.05.030
30. Shi X, Zheng Z, Li J, Xiao Z, Qi W, Zhang A, et al. Curcumin inhibits Aβ-induced microglial inflammatory responses in vitro: Involvement of ERK1/2 and p38 signaling pathways. Neuroscience letters. 2015;594:105-110. doi:10.1016/j.neulet.2015.03.045
31. Zhang X, Yin WK, Shi XD, Li Y. Curcumin activates Wnt/β-catenin signaling pathway through inhibiting the activity of GSK-3β in APPswe transfected SY5Y cells. European journal of pharmaceutical sciences. 2011;42(5):540-546. doi:10.1016/j.ejps.2011.02.009
32. Parr C, Mirzaei N, Christian M, Sastre M. Activation of the Wnt/β-catenin pathway represses the transcription of the β-amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE1) via binding of T-cell factor-4 to BACE1 promoter. FASEB journal. 2015;29(2):623-635. doi:10.1096/fj.14-253211
33. Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskai BJ. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. Journal of neurochemistry. 2007;102(4):1095-1104. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04613.x
34. Fiala M, Liu PT, Espinosa-Jeffrey A, Rosenthal MJ, Bernard G, Ringman JM, et al. Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(31):12849-12854. doi:10.1073/pnas.0701267104