مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و یکم / خرداد و تیر 1395/64-53

تاثیر تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر آلزایمری شده با هوموسیستئین

رضا قراری عارفی[1]، مرضیه ثاقب جو[2]، مهدی هدایتی[3]، رزیتا فتحی[4]

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

2. دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران، (مولف مسئول)، تلفن ثابت:056-32202042 m_saghebjoo@birjand.ac.ir

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

4. دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) به طور گسترده ای در مغز بیان می شود، اما به میزان قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد. هدف تحقیق حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده بود.

روش بررسی: بدین منظور 60 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن 12 هفته و میانگین وزن 11/91±222/31 گرم)، به 6 گروه آلزایمری تمرین، آلزایمری تمرین + مکمل امگا 3، آلزایمری + مکمل امگا 3، کنترل سالم، کنترل آلزایمری و شم تقسیم شدند. القای آلزایمر، با تزریق هوموسیستئین (دوز 0/6 مولار) به درون بطن مغز انجام شد. تمرین با سرعت 20 متر در دقیقه (با شدت 55-50 درصد VO2max)، به مدت 60 دقیقه در هر جلسه و 5 روز در هفته روی نوار گردان اعمال شد. گروه‌های مکمل در مدت 8 هفته، روزانه 800 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش، مکمل امگا 3 دریافت کردند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در سطح معنی داری $P< 0/05$ انجام شد.

یافته ها: نتایج نشان داد، 8 هفته تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری شده تأثیر معنی‌دار نداشت(P=0/06).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج پژوهش حاضر، به نظر می رسد تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بصورت کوتاه مدت نمی تواند سطح BDNF هیپوکامپ موش های آلزایمری را افزایش دهد. اما ممکن است، تمرینات هوازی با شدت بالاتر همراه با مصرف امگا 3 با مقدار و دوره مصرف طولانی تر بتواند سطح BDNF هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار دهد.

کلیدواژه ها: تمرین هوازی، بیماری آلزایمر، عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز، هیپوکامپ، هوموسیستئین

وصول مقاله:94/7/11 اصلاحیه نهایی:94/11/4 پذیرش:94/11/25

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

مقدمه

بیماری آلزایمر[1] رایج ترین شکل از بیماری های عصبی است. این بیماری حدود 70 درصد از تمام موارد زوال عقل را تشکیل می دهد. در افراد بالای 65 سال به ازای هر 5 تا 10 سال افزایش سن، میزان ابتلا به بیماری آلزایمر 2 برابر می شود (1). در ایالات متحده، در سال 2014 شیوع بیماری آلزایمر در حدود 5/2 میلیون نفر برآورد شد و پیش بینی شده تا سال 2050، به تنهایی در ایالات متحده افراد مبتلا به بیماری آلزایمر به 13/8 میلیون نفر افزایش یابند (2).

برای ایجاد آلزایمر در مطالعات حیوانی، از تزریق چند ماده مختلف به درون بطن مغز استفاده شده است. برای مثال، تزریق استرپتوزوتوسین به داخل بطن های جانبی مغز موش ها، باعث کاهش حساسیت گیرنده های انسولین نسبت به گلوکز می شود و در متابولیسم گلوکز، تغییرات ایجاد می کند و به دنبال آن استرس اکسیداتیو به وجود می آید. به این ترتیب منجر به نقایص ادراکی و آسیب به حافظه می گردد (3). تزریق داخل بطن مغز آمیلوئید بتا، سبب اختلال طولانی مدت سوخت و ساز گلوکز در مغز و حساسیت زدایی از گیرنده انسولین عصبی می شود و در نهایت سبب اختلال در حافظه و ایجاد آلزایمرمی گردد (4). به تازگی پیشنهاد شده است که تزریق هوموسیستئین به درون بطن مغز، به آسیب حافظه کوتاه و بلند مدت منجر می شود. یکی از دلایلی که هوموسیستئین باعث ایجاد سمیت می شود، این است که باعث ایجاد استرس اکسیداتیو درون سلولی از طریق شکل گیری گونه های اکسیژن فعال می شود که در نهایت به التهاب و مرگ سلول های عصبی منجر می شود (5).

نوروتروفین‌ها مهم‌ترین عوامل تروفیکی شناخته شده در سیستم عصبی هستند که نقش مهمی در تکثیر، تمایز، نگهداری، شکل پذیری، بقا و عملکرد سلول های عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارند (7و6). خانواده نوروتروفین های پلی پپتیدی، شامل عامل رشد عصبی[2] (NGF)، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز[3] (BDNF)، نوروتروفین -3[4] (NT-3) و نوروتروفین -4/5 (NT-4/5) هستند (6). در پستانداران، BDNF یک تنظیم کننده اصلی رشد آکسون و عامل اتصال، تمایز عصبی، بقا و شکل پذیری سیناپسی است (7و6). عامل نوروتروفیکی مشتق از مغز، سلول های بنیادی عصبی[5] را تحریک و فعال می کنند، که باعث تکثیر و تمایز سلول های عصبی می شود (8). همچنین در تنظیم شکل پذیری عصبی برای اصلاح عملکرد و ساختار در مدارهای عصبی، یادگیری و حافظه ضروری است. اختلال زودرس حافظه در بیماری آلزایمر ممکن است به سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ مربوط شود (9). در توسعه سلول عصبی، BDNF به عنوان یک سیگنال برای رشد صحیح آکسون عمل می کند (7) و اثر خود را از طریق دو گیرنده پروتئینی تیروزین کیناز B[6] (TrkB) و گیرنده عامل رشد عصب با میل ترکیبی کم[7] (LNGFR) در سطح سلول اعمال می کند (10). عامل نوروتروفیک مشتق از مغز فراوان ترین نوروتروفیک بیان شده در سیستم عصبی مرکزی است که بقای بسیاری از انواع سلول‌های عصبی را پشتیبانی می کند (11).

یکی از عوامل زیست محیطی که به طور فزآینده ای به عنوان کمک به پیری مغز به رسمیت شناخته شده، رژیم غذایی است. کمبود در اسیدهای چرب اشباع نشده به ویژه امگا 3، با از دست دادن توانایی یادگیری همراه است (12). دوکوزاهگزانوییک اسید[8] (DHA, C22:6, n-3) و ایکوزاپنتانوئیک اسید[9] (EPA, C20:5, n-3) اسیدهای چرب اشباع نشده[10] (PUFAs) در روغن ماهی می باشند

[1]. Alzheimer's Disease

[2]. Nerve Growth Factor
[3]. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)
[4]. Neurotrophin-3
[5]. Neural Stem Cells
[6]. Tyrosine Kinase Receptor B (TrkB)
[7]. Low-Affinity Nerve Growth Factor Receptor
[8]. Docosahexaenoic Acid
[9]. Eicosapentaenoic Acid
[10]. Polyunsaturated Fatty Acids

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

(13). دوکوزاهگزانوییک اسید شامل 22 اتم کربن و 6 پیوند دوگانه و EPA شامل 20 اتم کربن و 5 پیوند دوگانه می باشد. بدن انسان DHA و EPA را از دو طریق، یکی از طریق پیش ساز آلفا-لینولنیک اسید[1] و یا از طریق مصرف مصرف روغن ماهی حاوی DHA و EPA به دست می‌آورد (14). مطالعات جمعیت شناسی نشان می‌دهد که مصرف روغن ماهی با کاهش خطر ابتلا به اختلالات عصبی - روانی و بیماری آلزایمر همراه است (13). فسفولیپیدها نزدیک به 56 درصد از وزن خشک مغز را تشکیل می‌دهند. بخش بزرگی از این چربی‌ها اسیدهای چرب اشباع نشده، به ویژه DHA و اسید آرشیدونیک هستند. دوکوزاهگزانوییک اسید به تنهایی 17 درصد از وزن تام اسیدهای چرب مغز یک موش بالغ را تشکیل می‌دهد و برای رشد طبیعی سیستم عصبی و بینایی ضروری است. علاوه بر این، دارای اثرات سودمندی در بیماری‌های مختلف از جمله آترواسکلروز و فشار خون بالا است (15). دوکوزاهگزانوییک اسید برای رشد مغز قبل از تولد و همچنین عملکرد طبیعی مغز سالم ضروری است. جالب این که، در سرم و مغز بیماران آلزایمری، DHA در مقایسه با افراد همسن خود کاهش می یابد. نتایج تحقیقات نشان داده اند کمبود اسیدهای چرب اشباع نشده می تواند در بروز بیماری آلزایمر نقش ایفا کند (12). از آنجا که اسیدهای چرب امگا 3، دارای خواص ضد التهابی می‌باشد و شاخص های التهابی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش می‌یابد، منطقی به نظر می‌رسد که اسیدهای چرب امگا 3 بتواند بروز بیماری آلزایمر را با کاهش عوامل التهابی و افزایش عوامل غیر التهابی و عوامل نوروتروفین به تاخیر بیاندازد (14).

اگر چه تحقیقات زیادی برای تولید داروهایی به منظور جلوگیری از بروز و پیشرفت بیماری انجام گرفته است اما به طور کلی تاثیر قابل توجهی بر درمان و بروز بیماری ندارند، همچنین این داروها عوارض جانبی قابل توجهی دارند (16).

تغذیه و فعالیت بدنی جنبه‌های مکمل از تنظیم کننده تعادل انرژی است که تکامل مغز را تحت تاثیر قرار می دهد (17). با توجه به این که مغز بزرگترین تقاضا در مصرف اکسیژن را دارد؛ تعجب آور نیست که سوخت و ساز انرژی تاثیر زیادی بر عملکرد مغز داشته باشد. مصرف مواد غذایی و فعالیت بدنی باعث تحریک فعالیت میتوکندری می‌شود، بنابراین تامین انرژی مغز در راستای سامان دادن مسیرهای پیام دهی مربوط به عملکرد عصبی و شکل پذیری مغز عمل می کنند. به‌علاوه، مطالعات نشان دادند که BDNF نقش کلیدی در هر دو عمل سوخت و ساز انرژی و شکل پذیری مغز ایفا می کند و یک رابطه قوی و تاثیرگذار بین رژیم غذایی، ورزش و عملکرد مغز وجود دارد (18و 17). یافته های اخیر نشان می دهد که از طریق ورزش و مداخلات تغذیه ای، نه تنها سلامت عمومی، بلکه عملکرد مغز نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرد (19). بوت[2] و همکاران (2011) نشان دادند مصرف یک گرم امگا 3 در روز به مدت 12 هفته هیچ تاثیر معنی داری بر سطح پروتئین BDNF پلاسما در افراد دیابتی افسرده ندارد (20). هاشیموتو[3] و همکاران (2013) تاثیر مصرف 300 میلی گرم امگا 3 در روز را بر توانایی یادگیری شناختی و سطح پروتئین BDNF در موش های مبتلا به سندروم متابولیک بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که 13 هفته مصرف امگا 3 باعث افزایش معنی دار سطح پروتئین BDNF در کرتکس مغز (15 درصد) و هیپوکامپ (34 درصد) و افزایش توانایی یادگیری شناختی می شود (13). بکر[4] و همکاران (2010) تاثیر 6 ماه تمرین هوازی در افراد 57 تا 83 ساله مبتلا به عدم تحمل گلوکز که در معرض خطر بیماری آلزایمر بودند را مورد بررسی قرار دادند. بر اساس نتایج، تمرین هوازی باعث بهبود غیر معنی دار در عملکرد شناختی و بهبود نشانگرهای سرمی، از جمله سطح پروتئین BDNF در گروه تمرین هوازی شد (21).

[1]. α-linolenic Acid

[2]. Bot
[3]. Hashimoto
[4]. Baker

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

سوئیفت[1] و همکاران (2012) نیز تاثیر 9 ماه تمرین (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) را بر BDNF بیماران مرد دیابتی (سن 30 تا 75 سال) بررسی کرده و نشان دادند که 9 ماه تمرین (هوازی، مقاومتی و ترکیبی) باعث تغییر معنی داری در سطح پروتئین BDNF بیماران دیابتی نمی شود (22).

در مجموع، نتایج بررسی های تاثیر فعالیت ورزشی و مصرف مکمل امگا 3 بر سطح پروتئین BDNF ناهمسو می‌باشند. در نتیجه ارائه گزارشی مناسب در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی و مصرف مکمل امگا 3 بر سطح پروتئین BDNF مشکل به نظر می‌رسد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های نر صحرایی آلزایمری شده با هوموسیستئین بود.

روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی است و تمامی مراحل اجرایی پژوهش شامل کانول گذاری، القای آلزایمر، اجرای پروتکل تمرین، کشتار و بافت برداری، بر اساس آیین نامه کمیته اخلاق در پژوهش زیستی دانشگاه مازندران انجام شد. در این تحقیق از 60 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ با دامنه وزنی 100 تا 150 گرم و سن 8 هفته استفاده شد که از پژوهشکده شمال انستیتو پاستور ایران (آمل) تهیه گردید. موش ها در محیطی با دمای 2 ± 22 درجه سانتی گراد، چرخه روشنایی و تاریکی 12:12 ساعت و در قفس های پلی کربنات (5 موش در هر قفس) نگهداری شدند (23). پس از رسیدن موش ها به دامنه وزنی 200 تا 250 گرم، 50 سر موش برای گروه های آلزایمری و شم به طور تصادفی انتخاب شدند و با تزریق درون صفاقی کتامین (50 میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (4 میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس سر موش درون دستگاه استروتاکس[2] قرار داده شد. جمجمه موش بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون[3] جهت گیری شد. پس از یک برش ساجیتال، درز برگما و لامبدا مشخص شد و سوراخی با مته بر اساس مختصات 0/8 میلی متر خلفی از برگما[4]، 1/5 میلی متر جانبی از درز ساژیتال[5]، و 3/7 میلی متر بطنی[6]، حفر شد. شد. سپس کانول‌های بریده شده به طول 10 میلی متر از جنس سر سوزن gauge 22، توسط کانول راهنما دستگاه استروتاکس درون بطن مغز قرار داده شد و کانول به کمک سیمان دندان پزشکی به جمجمه متصل شد. دو هفته بعد از کانول گذاری و ترمیم زخم، به وسیله یک سرنگ همیلتون با قطر کانول 0/3 میلی متر، یک میکرولیتر از محلول هوموسیستئین (0/6 مولار) و یا حلال هوموسیستئین تزریق شد. تزریق در بطن مغز با سرعت یک میکرولیتر در هر 2 دقیقه انجام شد. کانول سرنگ هامیلتون در محل برای 5 دقیقه نگه داشته شد تا محلول هوموسیستئین یا حلال هوموسیستئین در بطن مغز با انتشار غیر فعال از نوک کانول انجام شود. برای تزریق هوموسیستئین، ابتدا پودر هوموسیستئین در بافر فسفات سالین[7] (PBS) ریخته شد و با افزودن اسید هیدروکلریک (1 مولار)، پودر هوموسیستئین درون PBS حل شد. سپس pH محلول با افزودن NaOH (0/1 مولار) روی 7/4 تنظیم شد. محلول هوموسیستئین تازه در غلظت 0/6 مولار آماده شد. در گروه شم، حلال هوموسیستئین (شامل اسید هیدروکلریک، PBS و NaOH می باشد که pH روی 7/4 تنظیم شد) و در گروه‌های آلزایمری محلول هوموسیستئین (0/6 میکرومول/ لیتر) درون بطن مغز تزریق شد (23).

از آزمون یادگیری اجتنابی غیر فعال[8] (آزمون شاتل باکس) نیز برای بررسی تغییرات رفتاری و اطمینان از ایجاد بیماری آلزایمر ناشی از تزریق هوموسیستئین بر بافت هیپوکامپ استفاده شد. لازم به ذکر است دستگاه شاتل باکس، وسیله

[1]. Swift
[2]. Stereotax
[3]. Paxinos & Watson
[4]. Posterior to Bregma
[5]. Lateral to the Sagittal Suture
[6]. Ventrally
[7]. Phosphate-Buffered Saline (PBS)
[8]. Passive Avoidance Test

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.22102/21.2.53]

ای جهت درک و بررسی حافظه و یادگیری برای حیواناتی نظیر موش سوری و یا موش سفید بزرگ آزمایشگاهی می باشد، که در آن از نور به عنوان محرک شرطی استفاده می شود. آزمون شاتل باکس شامل مرحله یادگیری و مرحله حافظه کوتاه مدت است (23). بعد از اطمینان از القای آلزایمر، موش ها به 6 گروه 10 تایی تقسیم شدند، که شامل 1- گروه آلزایمری شده تحت تمرین، 2- آلزایمری شده تحت تمرین و مکمل امگا 3، 3- گروه آلزایمری و مصرف امگا 3، 4- گروه کنترل آلزایمری، 5- گروه شم (فقط حلال هوموسیستئین تزریق شد) و 6- گروه کنترل سالم بود. در تمامی مراحل پژوهش، حیوانات به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند. لازم به ذکر است که بعد از جراحی و مراحل تمرین 12 سر موش به علت مرگ و یا ناتوانی در انجام تمرین، از مراحل تحقیق حذف شدند.

تمرین هوازی روی نوار گردان با شدت پایین نیز برای 8 هفته و 5 روز در هفته اجرا شد و از سه مرحله آشنایی، اضافه بار و تثبیت بار تشکیل شده بود. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش ها هر روز به مدت 15-10 دقیقه با سرعت 10 متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم وسوم)، موش ها ابتدا به مدت 12 دقیقه با سرعت 12 متر در دقیقه روی نوار گردان راه رفتند و به تدریج در طی 2 هفته، به شدت و مدت فعالیت افزوده شد تا به میزان نهایی 60 دقیقه با سرعت 20 متر در دقیقه برسد. در مرحله‌ی حفظ یا تثبیت (هفته چهارم تا هشتم)، موش های گروه تمرین با همین شدت تمرین کردند. این شدت فعالیت معادل 50 تا 55 درصد حداکثر اکسیژن مصرفی موش می باشد (24). قبل از شروع دوره تمرین، موش هایی که قادر به راه رفتن روی نوار گردان نبودند از مطالعه حذف شدند. برای به حداقل رساندن استرس، همه گروه ها با دویدن روی نوار گردان آشنا شدند (25). به منظور یکسان سازی شرایط، موش های گروه های کنترل و شم نیز یک جلسه در هفته به مدت 5 دقیقه، با سرعت 10 متر بر دقیقه و با شیب صفر، روی نوارگردان راه رفتند. لازم به ذکر است که در مرحله آشنا سازی، از طریق شرطی سازی با صدا، به حیوانات آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خوداری کنند (26).

گروه‌های مکمل در مدت 8 هفته، روزانه 800 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش، مکمل امگا 3 (روغن ماهی منهادن، تهیه شده از شرکت سیگما[1] آلمان با شماره محصول: اف 8020) به صورت خوراکی و به روش گاواژ دریافت کردند (27). امگا 3 مورد استفاده شامل 136 میلی گرم بر میلی لیتر DHA و 139 میلی گرم بر میلی لیتر EPA بود (28). وزن موش‌ها قبل از شروع مداخله (به منظور قرار دادن موش‌ها در گروه‌ها بر اساس وزن یکسان) و در حین مداخله به صورت هفتگی (به منظور تعیین دوز امگا 3 به منظور گاواژ) توسط ترازوی دیجیتالی با حساسیت 0/01 گرم (ساخت شرکت سارتریوس[2] آلمان) اندازه گیری گیری شد.

تمامی آزمودنی ها، 72 ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (50 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (4 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند. برای جمع آوری نمونه های هیپوکامپ، سر آزمودنی ها از ناحیه گردن توسط قیچی مخصوص جدا شد، ابتدا با استفاده از تیغ جراحی، جمجمه شکافته شده و مغز با احتیاط خارج گردید. مغز سالم توسط تیغ جراحی دقیقاً از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاک سینوس، هیپوکامپ از سیستم لمبیک جدا شد. نمونه های هیپوکامپ جمع آوری شده برای اندازه گیری های بعدی در دمای 70- درجه سانتی گراد نگهداری شد (23).

برای اندازه‌گیری سطح پروتئین BDNF، ابتدا 50 میلی‌گرم از بافت هیپوکامپ در محلول بافر سیترات-سالین سرد قرار داده شد. سپس بافت مذکور توسط میکروهموژنایزر به مدت 10 دقیقه هوموژن شد. بافت هوموژن شده سانتریفوژ

[1]. Sigma
[2]. Sartorius

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

گردید و مایع رویی به داخل اپندورف منتقل شد. از این محلول برای اندازه‌گیری BDNF در بافت هیپوکامپ استفاده گردید. سطح پروتئین BDNF به روش الایزا با استفاده از کیت تحقیقاتی مخصوص موش های صحرایی (ساخت کمپانی کازابیو[1] چین، تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. حساسیت کیت، 7/81 پیکوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات 7/9 درصد بود.

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS نسخه 18 استفاده شد. از آزمون شاپیروویلک برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها و از آزمون لون جهت بررسی فرض برابری واریانس ها استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده ها و برقراری فرض برابری واریانس ها، از روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری $P<0/05$ در نظر گرفته شده است.

یافته ها

بر اساس داده های ارائه شده در جدول 1، تفاوت معنی داری بین وزن موش ها در ابتدا ($P = 0/42$) و انتهای ($P = 0/50$) دوره مداخله تمرین و مصرف امگا 3 بین گروه ها مشاهده نشد.

نتایج حاصل از آزمون شاتل باکس (زمان تاخیر ورود به محفظه تاریک بر حسب ثانیه) (جدول 1) بعد از القای آلزایمر نیز نشان داد که زمان تأخیر در ورود به محفظه تاریک در گروه‌های آلزایمری در مرحله پیش آزمون به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های کنترل سالم و شم بود ($P=0/001$)، ولی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های کنترل سالم و شم مشاهده نشد ($P=0/96$).

مقایسه میانگین و انحراف معیار و همچنین یافته های آزمون آماری در خصوص اثر تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح پروتئین BDNF گروه های تحقیق در جدول 1 ارائه شده است. بر اساس یافته های موجود، 8 هفته تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری شده تأثیر معنی‌داری ایجاد نکرد ($P=0/06$).

[1]. Cusabio

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

جدول 1. مقادیر (میانگین و انحراف معیار) وزن موش‌ها، داده‌های حاصل از آزمون شاتل باکس و سطح عامل نوروتروفیک مشتق از مغز هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق

شاخص	آلزایمر + تمرین (تعداد=9)	آلزایمر + تمرین + امگا 3 (تعداد=8)	آلزایمر + امگا 3 (تعداد=8)	کنترل آلزایمر (تعداد=8)	کنترل سالم (تعداد=9)	شم (تعداد=6)	مقدار P
وزن پیش آزمون (گرم)	221/33±11/7	227/63±11/9	227/25±11/97	220/63±9/9	217/22±13/9	220±10/9	0/42
وزن پس آزمون (گرم)	327/33±44/9	307/38±31/7	303/13±29/51	301/25±24/9	325/11±38/9	314/17±32	0/50
زمان تأخیر ورود به محفظه تاریک در پیش آزمون (ثانیه)	#& 23/44±15/96	#& 25/50±25/52	#& 23/75±18/20	#& 25/50±21/78	183/78±82/29	165/5±45/1	*0/001
عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در پس آزمون (نانوگرم بر میلی گرم بافت)	4/90±1/64	4/51±1/80	3/49±1/03	3/56±1/10	3/19±0/34	3/50±1/52	0/06

*: وجود تفاوت معنی دار بین گروه های مورد مطالعه (P<0/05)

#: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (P<0/05)

&: وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شم (P<0/05)

بحث

یافته های تحقیق حاضر نشان داد، 8 هفته تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بر سطح BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری شده تأثیر معنی داری ندارد (P=0/06). شواهد نشان می‌دهد که رژیم غذایی و سبک زندگی می‌تواند نقش مهمی در به تاخیر انداختن شروع یا متوقف کردن گسترش اختلالات وابسته به سن بازی کند و می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد. به نظر می‌رسد فعالیت بدنی، یک عامل پیشگیری کننده بیماری‌های عصبی باشد (19). شواهد نشان می‌دهند که سطح پروتئین BDNF نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد (29). عامل نوروتروفیک مشتق از مغز به طور گسترده ای در سرتاسر مغز افراد بزرگسال بیان می شود، در حالی که به طور قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می یابد (30). لین[1] و همکاران (2015) تاثیر 10 هفته تمرین هوازی را بر متغیرهای مرتبط با آلزایمر در هیپوکامپ و آمیگدال موش‌های تراریخته آلزایمری (transgenic mice (APP/PS1)) بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که 10 هفته تمرین هوازی (سرعت 12 متر بر دقیقه) تغییر معنی داری بر سطح پروتئین BDNF در هیپوکامپ و آمیگدال موش های تراریخته آلزایمری (transgenic mice (APP/PS1)) ندارد، که با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشد. از یافته های دیگر مطالعه مذکور، کاهش معنی دار سطح آمیلوئید بتا 40 و 42 بود (31). افزایش تجمع و رسوب آمیلوئید بتا 40 و 42 در سیناپس سلول های عصبی

[1]. Lin

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

موش های آلزایمری، باعث اختلال در انتقال عصبی، فراهمی انرژی و در نتیجه باعث تحلیل سلول های عصبی و پیشرفت بیماری آلزایمر می شود (32). کوو[1] و همکاران (2013) نیز اثر 12 هفته تمرین ورزشی روی نوارگردان (5 روز در هفته، 12 متر در دقیقه، 60 دقیقه در روز) را روی بیان BDNF کورتکس و عملکرد شناختی موش‌های تراریخته آلزایمری مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که تمرین ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول ـ 3 کیناز[2] و پروتئین کیناز -B موجب افزایش بیان BDNF کورتکس موش‌های آلزایمری شده می شود (33). همچنین ناسیمنتو[3] و همکاران (2015) گزارش کردند 16 هفته فعالیت ورزشی ترکیبی باعث افزایش سطح پروتئین BDNF و عملکرد شناختی در افراد مسن با اختلالات خفیف شناختی می شود (34, 21). علت ناهمسویی نتایج مطالعه کوو و همکاران (2013) و ناسیمنتو و همکاران (2015) با مطالعه حاضر، می تواند ناشی از مدت زمان بیشتر فعالیت ورزشی (12 و 16 هفته) باشد. همچنین در تحقیق ناسیمنتو و همکاران (2015) شدت بالاتر فعالیت (60 تا 80 درصد حداکثر ضربان قلب) می تواند یکی دیگر از علل ناهمسویی با یافته های مطالعه حاضر باشد.

اریکسون[4] و همکاران (2011) نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی در یک دوره 1 تا 2 ساله، 2 درصد حجم هیپوکامپ را افزایش می‌دهد. آنها همچنین نشان دادند که این افزایش حجم همراستا با افزایش غلظت BDNF سرم است (35). مکانیزم‌های دقیق و اساسی که بتواند اثرات مفید ورزش بر عملکرد و ساختار مغز را نشان دهد، هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما می‌توان آن را به کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش رگ‌زایی، ترشح نوروتروفین‌ها و کاتولامین‌ها و نورون‌زایی بخصوص در ساختار هیپوکامپ نسبت داد (36). در مجموع، علت عدم افزایش سطح BDNF در مطالعه حاضر می تواند ناشی از کم بودن طول دوره و شدت تمرین باشد.

تغذیه به عنوان یک روش سازگاری در توسعه مهارت‌های شناختی محسوب می‌شود (37) و عوامل تغذیه‌ای می‌تواند اثرات زیادی بر عملکرد مغزی از طریق تنظیم مسیرهای انتقال دهنده عصبی، انتقال سیناپسی، سیالیت غشاء و مسیرهای انتقال سیگنال داشته باشد (19). یافته‌های پژوهش حاضر عدم تغییر معنی دار سطح پروتئین BDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری پس از مصرف 8 هفته مکمل امگا 3 را نشان داد. وسدی و همکاران (2013) و بوت و همکاران (2011) گزارش کردند که مصرف 8 و 12 هفته مکمل امگا 3، به ترتیب موجب تغییر معنی‌دار مقادیر BDNF در موش‌های سالم و افراد دیابتی افسرده نمی‌شود (38, 20). در مقابل سایسنیروس[5] و همکاران (2010)، هاشیموتو و همکاران (2013) و ویت[6] و همکاران (2014)، افزایش معنی دار سطح پروتئین BDNF را پس از 8 و 13 و 26 هفته مصرف مکمل امگا 3 گزارش کردند(40و39و13). علت ناهمسویی نتایج مطالعه سایسنیروس و همکاران (2010) با نتایج مطالعه حاضر، می تواند ناشی از دوز مصرفی بیشتر (1 میلی لیتر به ازای 250 گرم وزن موش) در مطالعه ذکر شده باشد. همچنین علت ناهمسویی نتایج مطالعه هاشیموتو و همکاران (2013) و ویت و همکاران (2014) با یافته های مطالعه حاضر، می تواند ناشی از مدت زمان مصرف بیشتر (13 و26 هفته) باشد. به طور کلی دلیل ناهمسویی در نتایج تحقیقات را می توان به مصرف دوزهای متفاوت و مدت زمان مصرف امگا 3 و یا استرس‌های وارد شده (مثل فعالیت بدنی) در طول زمان مصرف مکمل نسبت داد. هویمانس[7] و همکاران (2012) در یک مقاله مروری، اثر طولانی مدت مصرف مکمل امگا 3 بر آسیب شناسی بیماری آلزایمر در مدل های حیوانی آلزایمری را مورد

[1]. Koo
[2]. PhosphatidyIinositol 3-Kinases
[3]. Nascimento
[4]. Erickson
[5]. Cysneiros
[6]. witte
[7]. Hooijmans

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]
[DOI: 10.22102/21.2.53]

بررسی قرار دادند. یافته ها ی آنها نشان داد که مصرف طولانی مدت امگا 3 (حداقل دوره، 10 درصد از متوسط کل طول عمر) باعث کاهش میزان از دست رفتن نورون‌ها و بهبود متغیرهای مرتبط با بیماری آلزایمر در مدل‌های حیوانی می‌شود (41). لکی[1] و همکارن (2014) نیز اثرات فعالیت بدنی و مصرف امگا 3 را بر عملکرد شناختی در افراد بزرگسال مورد بررسی قرار دادند. آنها در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که فعالیت بدنی همراه با مصرف امگا 3 تاثیر افزایشی یا فزاینده‌ای بر عملکرد مغزی ندارد و مصرف امگا 3، اثرات فعالیت بدنی بر عملکرد مغزی را تعدیل می کند. فعالیت بدنی زیاد و مصرف مقادیر بالای اسیدهای چرب امگا 3، هر دو به طور مستقل می توانند باعث عملکرد شناختی بهتر شوند، اما با توجه به این که اثرات بیولوژیکی اسیدهای چرب امگا 3 و فعالیت بدنی می تواند با هم تداخل داشته باشد، لذا مصرف اسیدهای چرب ممکن است اثرات فعالیت بدنی بر عملکرد عصبی را تغییر دهد (42). از آنجا که پروتئین BDNF و عوامل پایین دست آن در نوروژنز و حافظه درگیر است، یافته های مطالعه حاضر نشان می دهد که 8 هفته تمرین هوازی با شدت پایین همراه با مصرف مکمل امگا 3 (روزانه 800 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) نمی تواند برای افزایش سطح BDNF و بهبود نوروژنز در موش های آلزایمری مفید باشد.

نتیجه گیری

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، تمرین هوازی و مصرف امگا 3 بصورت کوتاه مدت نمی تواند سطح BDNF هیپوکامپ موش های آلزایمری را افزایش دهد. اما ممکن است، تمرینات ورزشی همراه با مصرف امگا 3 با شدت بالاتر و دوره مصرف بیشتر سطح BDNF هیپوکامپ را تحت تأثیر قرار دهند. البته ذکر این نکته نیز ضروری است که مطالعه حاضر دارای محدودیت هایی مانند تعداد کم حجم نمونه و عدم امکان بررسی همزمان دوزهای مختلف مکمل امگا 3 و شدت های متفاوت تمرین بود. لذا پیشنهاد می شود که مطالعات بعدی با تعدیل این محدودیت ها انجام شود تا بتوان با اطمینان بیش تری، یافته های به دست آمده را تحلیل نمود.

تشکر و قدر دانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه دکتری رشته فیزیولوژی ورزش دانشگاه بیرجند می باشد. نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از پرسنل محترم آزمایشگاه زیست شناسی دانشکده علوم پایه و آزمایشگاه کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران به عمل می آورند.

[1]. Leckie

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

Reference

1. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer disease. Disease-a-Month 2010;56:484-546.
2. Fargo K, Bleiler L. Alzheimer's association report. Alzheimers Dement 2014;10:e47-92.
3. Grieb P. Intracerebroventricular streptozotocin injections as a model of Alzheimer's disease: in search of a relevant mechanism. Mol Neurobiol 2015; [Epub ahead of print].
4. Kim BK, Shin MS, Kim CJ, Baek SB, Ko YC, Kim YP. Treadmill exercise improves short-term memory by enhancing neurogenesis in amyloid beta-induced Alzheimer disease rats. J Exerc Rehabil 2014;10:2-8.
5. Kamat P, Vacek JC, Kalani A, Tyagi N. Homocysteine induced cerebrovascular dysfunction: a link to Alzheimer's disease etiology. Open Neurol J 2015;9:9-14.
6. Géral C, Angelova A, Lesieur S. From molecular to nanotechnology strategies for delivery of neurotrophins: emphasis on brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Pharmaceutics 2013;5:127-67.
7. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev 2012;64:238-58.
8. Hassanzadeh K, Nikzaban M, Moloudi MR, Izadpanah E. Effect of selegiline on neural stem cells differentiation: a possible role for neurotrophic factors. Iran J Basic Med Sci 2015;18:549-554.
9. Allen SJ, Watson JJ, Dawbarn D. The neurotrophins and their role in Alzheimer's disease. Curr Neuropharmacol 2011;9:559-573.
10. Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel 2006;9:580-6.
11. Jiang P, Dang R-L, Li H-D, Zhang L-H, Zhu W-Y, Xue Y, et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. Evid Based Complement Alternat Med 2014; 2014:729827
12. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro KA, Ellis L, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-β and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. J Neurosci 2007;27:4385-95.
13. Hashimoto M, Inoue T, Katakura M, Tanabe Y, Hossain S, Tsuchikura S, et al. Prescription n-3 Fatty Acids, but not eicosapentaenoic acid alone, improve reference memory-related learning ability by increasing brain-derived neurotrophic factor levels in SHR. Cg-Lepr cp/NDmcr rats, a metabolic syndrome model. Neurochem Res 2013;38:2124-35.
14. Su HM. Mechanisms of n-3 fatty acid-mediated development and maintenance of learning memory performance. J Nutr Biochem 2010;21:364-73.
15. Hashimoto M, Hossain S, Shimada T, Sugioka K, Yamasaki H, Fujii Y, et al. Docosahexaenoic acid provides protection from impairment of learning ability in Alzheimer's disease model rats. J Neurochem 2002;81:1084-91.
16. Intlekofer KA, Cotman CW. Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2013;57:47-55.
17. Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. Neural Plast 2014; 2014:563160.
18. Gomez-Pinilla F, Nguyen TT. Natural mood foods: the actions of polyphenols against psychiatric and cognitive disorders. Nutr Neurosci 2012;15:127-33.
19. Meeusen R. Exercise, nutrition and the brain. Sports Med 2014;44:S47-56.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

20. Bot M, Pouwer F, Assies J, Jansen EH, Beekman AT, de Jonge P. Supplementation with eicosapentaenoic omega-3 fatty acid does not influence serum brain-derived neurotrophic factor in diabetes mellitus patients with major depression: a randomized controlled pilot study. Neuropsychobiology 2011;63:219-23.
21. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2010;22:569-79.
22. Swift DL, Johannsen NM, Myers VH, Earnest CP, Smits JA, Blair SN, et al. The effect of exercise training modality on serum brain derived neurotrophic factor levels in individuals with type 2 diabetes. Plos One 2012;7:e42785.
23. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan D, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of Wistar rats exposed to administration of homocysteine. Iran J Psychiatry Behav Sci 2013;7:37-44.
24. Fathei M. The effect of eight weeks aerobic exercise on thyroid hormones in female rats with polycystic ovary syndrome. Int J Sport Studies 2014; 4:355-60.
25. Alaei H, Moloudi R, Sarkaki AR, Azizi-Malekabadi H, Hanninen O. Daily running promotes spatial learning and memory in rats. J Sports Sci Med 2007;6:429-433.
26. Mahmudzadeh T, Saghebjoo M, Seghatol Eslami A, Hedayati M. Effect of aerobic training and pistacia atlantica extract consumption on pancreatic β-cells function in streptozotocin-induced diabetic rats. Iran J Diabetes Metab 2014;13:252-62. [In Persian]
27. Gama CS, Canever L, Panizzutti B, Gubert C, Stertz L, Massuda R, et al. Effects of omega-3 dietary supplement in prevention of positive, negative and cognitive symptoms: a study in adolescent rats with ketamine-induced model of schizophrenia. Schizophr Res 2012;141:162-7.
28. Ma H, Wang J, Wang J, Li Y, Li J. Fish oil ameliorates the allograft arteriosclerosis of intestine on rats. Pediatr Transplant 2007;11:173-9.
29. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. Neuroscientist 2012;18:82-97.
30. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. Mayo Clin Proc 2011; 86:876-84.
31. 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. Neurobiol Learn Mem 2015;118:189-97.
32. Du H, Guo L, Yan S, Sosunov AA, McKhann GM, Yan SS. Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107:18670-5.
33. Koo JH, Kwon IS, Kang EB, Lee CK, Lee NH, Kwon MG, et al. Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI3-K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer’s disease. J Exerc Nutrition Biochem 2013;17:151-60.
34. Nascimento CM, Pereira JR, Pires de Andrade L, Garuffi M, Ayan C, Kerr DS, et al. Physical exercise improves peripheral BDNF levels and cognitive functions in mild cognitive impairment elderly with different BDNF Val66Met genotypes. J Alzheimers Dis 2015;43:81-91.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]

35. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. Proc Natl Acad Sci U S A 2011;108:3017-22.
36. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, et al. Physical activity and memory functions: an interventional study. Neurobiol Aging 2011;32:1304-19.
37. Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci 2008;9:568-78.
38. Vosadi E, Ravasi AA, Choobine S, Barzegar H, Borjianfard M. Effect of endurance training and omega-3 supplementation in brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in male adult rat hippocampus. Razi J Med Sci 2013;20:50-7. [In Persian]
39. Cysneiros RM, Ferrari D, Arida RM, Terra VC, de Almeida A-CG, Cavalheiro EA, et al. Qualitative analysis of hippocampal plastic changes in rats with epilepsy supplemented with oral omega-3 fatty acids. Epilepsy Behav 2010;17:33-8.
40. Witte AV, Kerti L, Hermannstädter HM, Fiebach JB, Schreiber SJ, Schuchardt JP, et al. Long-chain omega-3 fatty acids improve brain function and structure in older adults. Cereb Cortex 2014; 24:3059-68.
41. Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB, Ritskes-Hoitinga M. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2012;28:191-209.
42. Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N, Muldoon MF, Flory JM, Erickson KI. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. Neuropsychologia 2014;59:103-11.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-25]

[DOI: 10.22102/21.2.53]