ORIGINAL ARTICLE

# *The Effect of Aerobic Training on Aβ42, RAGE, and LRP-1 Gene Expression in Animal model of Streptozotocin-Induced Alzheimer's Disease*

Meysam Fahim[1],
Sadegh Cheragh-birjandi[2],
Ali Yaghoubi[3],
Vahid Rezaei[2],
Moslem Dahmardeh[4]

[1] PhD Student, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran
[3] Associate Professor, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Veterinary, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

(Received December 15, 2025; Accepted February 9, 2026)

## *Abstract*

**Background and purpose:** The accumulation of amyloid beta (Aβ) in the hippocampus is a key pathological event in the initiation and progression of Alzheimer's disease. Aβ levels in the brain are regulated by the receptors RAGE and LRP-1. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of aerobic training on Aβ42, RAGE, and LRP-1 expression in the hippocampus of streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rat models.

**Materials and methods:** Thirty male Wistar rats were randomly divided into three groups (n = 10 per group): healthy control, Alzheimer, and Alzheimer + aerobic training. The Alzheimer's model was induced by intraventricular (ICV) injection of STZ. The aerobic training protocol was performed five sessions per week for eight weeks at a speed of 26 m/min on a treadmill. Memory was assessed using the shuttle box test. Protein expression levels of Aβ42, LRP-1, and RAGE in hippocampal tissue were measured using Western blotting. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test.

**Results:** The expression levels of Aβ42 and RAGE in the hippocampus of the Alzheimer's control group were significantly higher than those in the healthy control group (P = 0.001). Aβ42 expression was significantly lower in the Alzheimer + aerobic training group compared to the Alzheimer's group (P = 0.016), while the reduction in hippocampal RAGE expression in the Alzheimer + aerobic training group compared to the Alzheimer's group was not statistically significant (P = 0.521). The expression levels of LRP-1 in the hippocampus of the Alzheimer's group were significantly lower than those in the healthy control group (P = 0.003). Moreover, LRP-1 expression in the Alzheimer + aerobic training group was significantly higher than in the Alzheimer's control group (P = 0.036).

**Conclusion:** Aerobic training, by reducing RAGE expression and increasing LRP-1 levels in the hippocampus, decreases hippocampal Aβ42 accumulation, leading to improvements in memory function. Therefore, aerobic training represents a non-pharmacological strategy to modulate disease progression and should be considered in the management of Alzheimer's disease

***Keywords:*** Alzheimer's disease, Aerobic training, Aβ42, RAGE, LRP-1

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (254): 3-14 (Persian).**

**Corresponding Author: Sadegh Cheragh-birjandi** - Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. (E-mail: s_birjandi2001@yahoo.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۵۴ اسفند سال ۱۴۰۴ (۱۴-۳)

# تأثیر تمرین هوازی در تعدیل مسیرهای انتقال آمیلوئید [Aβ42] از طریق RAGE و LRP-1 در مدل حیوانی آلزایمر القا شده با استروپزتوسین

میثم فهیم[۱]
صادق چراغ بیرجندی[۲]
علی یعقوبی[۳]
وحید رضایی[۲]
مسلم دهمرده[۴]

## چکیده

**سابقه و هدف:** تجمع آمیلوئید بتا (Aβ) در هیپوکامپ موجب شروع بیماری آلزایمر می‌شود. سطح Aβ در مغز توسط RAGE و LRP-1 تنظیم می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی بر بیان Aβ42، RAGE و LRP-1 هیپوکامپ موش‌های آلزایمری شده توسط استروپتوزتوسین (STZ)، انجام پذیرفت.

**مواد و روش ها:** ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه (n=۱۰) شامل گروه کنترل سالم، گروه آلزایمر و گروه آلزایمر +تمرین هوازی تقسیم شدند. مدل آلزایمر با تزریق درون بطن مغزی (ICV) STZ القا شد. پروتکل تمرین هوازی به‌مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته و با شدت ۲۶ متر در دقیقه بر روی نوارگردان اجرا شد. برای ارزیابی حافظه از آزمون شاتل باکس استفاده شد. میزان بیان پروتئین‌های Aβ42 LRP-1 و RAGE در بافت هیپوکامپ با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میزان بیان Aβ42 و RAGE هیپوکامپ موش‌های گروه آلزایمر به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم بالاتر بود (P=۰/۰۰۱). بیان Aβ42 در گروه آلزایمر+تمرین هوازی نسبت به گروه آلزایمر به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P=۰/۰۱۶)، اما با وجود کاهش بیان RAGE هیپوکامپ در گروه آلزایمر+تمرین نسبت به گروه آلزایمر، این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=۰/۵۲۱). میزان بیان LRP-1 هیپوکامپ موش‌های گروه آلزایمر به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پایین‌تر بود (P=۰/۰۰۳). هم‌چنین میزان بیان این شاخص در گروه آلزایمر+تمرین هوازی نسبت به گروه آلزایمر به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۳۶).

**استنتاج:** تمرین هوازی از طریق کاهش RAGE و افزایش LRP-1 در هیپوکامپ، کاهش سطح Aβ42 هیپوکامپ را باعث می‌شود که بهبود عملکرد حافظه را در پی دارد. بنابراین می‌توان عنوان کرد که تمرین هوازی در کنترل پیشرفت بیماری مؤثر است که آن را به‌عنوان یک استراتژی غیردارویی و مؤثر در مدیریت بیماری آلزایمر مطرح می‌سازد.

**واژه های کلیدی:** بیماری آلزایمر، تمرین هوازی، Aβ42، LRP-1، RAGE

**مولف مسئول: صادق چراغ بیرجندی**- بجنورد- دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، دانشکده علوم انسانی **E-mail:**s_birjandi2001@yahoo.com

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
۳. دانشیار، گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
۴. استادیار، گروه دامپزشکی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۹/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۹/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۱۱/۲۰

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

## مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) (AD) یک اختلال عصبی پیشرونده است که از نظر پاتوفیزیولوژیکی با پلاک آمیلوئید بتا ۴۲ (Aβ42) (amyloid beta 42) خارج سلولی، گره‌های نوروفیبریلاری (NFTs) (neurofibrillary tangles) درون سلولی متشکل از پروتئین هیپرفسفریله تائو و مرگ نورونی و همچنین از دست دادن سیناپسی منجر به زوال شناختی مشخص می‌شود(۱). نشان داده شده است که برش درون سلولی پروتئین پیش ساز آمیلوئید( Amyloid precursor protein) (APP) توسط آنزیم های پروتئولیتیک بتا سکرتاز(Beta-secretase) و گاما سکرتاز( Gama-Secretase)، پپتید کوتاهی به نام Aβ42 تولید می کند که دارای ۴۰-۴۲ اسید آمینه است(۲). مونومرهای Aβ42 جدا شده از APP، تمایل دارند تا در طول پیشرفت AD، تجمع یافته و به فیبرهای سمی تبدیل شوند که ارتباطات نورونی را تخریب می کنند(۳).

پروتئین ها و پپتیدها از سد خون- مغز (BBB) (Blood-Brain Barrier) می توانند از طریق سیستم‌های انتقال میانجی شده با حامل ویژه یا میانجی شده با گیرنده در هردو جهت عبور کنند(۴). یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های کنترل سطح Aβ در مغز و جلوگیری از تجمع و سمیت آن در مغز، انتقال آن به بیرون از CNS از طریق BBB است(۵). پیشنهاد شده است که اکثر مقادیر Aβ متصل به پروتئین از روش وابسته به پروتئین-۱ مرتبط با گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین( Low-Density Lipoprotein Receptor Related Protein-1) (LRP-1)، از مغز حذف می‌شوند. در حالی که انتقال از طریق گیرنده‌ی محصول نهایی گلیکوزیله شده پیشرفته (Receptor for Advanced Glycation End-products) (RAGE)، انتشار Aβ آزاد فراوانی را به درون مغز ممکن می سازد. RAGE و LRP-1 نقش مخالفی در تنظیم انتقال Aβ از سد مغز-خون بازی می کنند(۴، ۶). مدارک فراوانی برای به خطر افتادن BBB در آلزایمر وجود دارد. از آن‌جایی که LRP-1، Aβ را به خارج از مغز و RAGE آن را به درون مغز عبور می‌دهد، این موضوع می‌تواند منجر به کاهش پاک‌سازی و افزایش انتقال Aβ به درون مغز شود، در نتیجه افزایش بیش‌تر رسوب Aβ مغز را در پی خواهد داشت که افزایش سمیت آن را باعث می شود(۴، ۶). گزارش‌های زیادی نشان داده اند که در بیماران آلزایمری و مدل‌های حیوانی آلزایمر، LRP-1 در عروق کوچک مغزی تنظیم منفی (Downregulation) شده و در حالی که RAGE به طور همزمان تنظیم مثبت(Upregulation) می‌شود(۴). در این راستا یافته‌های ما(Ma)و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که افزایش RAGE و یا کاهش بیان LRP-1 با تجمع Aβ42 ارتباط دارد و اختلالات حافظه و یادگیری را ارتقا می‌بخشد(۷).

تلاش‌های زیادی برای یافتن روش‌های پیشگیری قابل اعتماد و توسعه داروها یا درمان‌های اصلاح کننده بیماری برای درمان AD انجام شده است. مشخص است که عادات سبک زندگی با بروز AD مرتبط است. نشان داده شده است که ورزش منظم باعث سازگاری در کل بدن از جمله سیستم عصبی می شود. در این راستا در AD تأثیر مثبتی بر تغییر سنتز نوروترofین، کاهش استرس اکسایشی، التهاب، القای آنزیم های تخریب کننده Aβ42، افزایش عروق و جریان خون و متابولیسم انرژی مغز دارد(۸). لین(Lin) و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که تمرین ورزشی طولانی مدت نورون های آمیگدال و هیپوکامپ را در برابر تحلیل عصبی آلزایمر، احتمالاً از طریق ارتقای مسیر سیگنال دهی BDNF و افزایش پاک‌سازی Aβ از فضای مغزی، محافظت می کند. تمرین ورزشی می تواند به عنوان یک عامل در بر تأخیر انداختن شروع آلزایمر کاربرد داشته باشد(۹). همچنین یعقوبی و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند که تمرین ورزشی باعث کاهش سطح γ-سکرتاز و کاهش سطح Aβ42 در هیپوکامپ موش های آلزایمری می شود و تأثیری بر سطح نپریلیزین هیپوکامپ ندارد. آن ها نتیجه گرفتند که تمرین ورزشی می تواند از طریق

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

کاهش سطح γ-سکزتاز، به کاهش سطح Aβ42 در مغز موش‌های آلزایمری منجر شود و می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مکمل در بیماران آلزایمر مورد مطالعه قرار گیرد(۱۰). نتایج پژوهش دیگری نشان داد که تمرین هوازی همراه با امگا-۳ با کاهش مسیر آمیلوئیدوژنیک باعث کاهش سطح Aβ42 هیپوکامپ موش های آلزایمری می‌شود(۱۱). نتایج زرین افضل و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که تمرین ورزشی تداومی با شدت متوسط می‌تواند با افزایش سطوح LRP1 پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکامپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در بیماری آلزایمر در رت‌های آزمایشگاهی شود(۱۲).

به طور کلی، این یافته‌ها به وضوح بیانگر این هستند که تمرین ورزشی می‌تواند به عنوان یک روش مؤثر در مدیریت AD مورد استفاده قرار گیرد. اما با مرور مطالعات صورت گرفته می توان دریافت، نکته مهمی که در اکثر مطالعات به آن پرداخته نشده است، تأثیر تمرین ورزشی بر سطح Aβ42 و بررسی عوامل انتقال دهنده آن به داخل (RAGE) و خارج (LRP-1) از CNS می باشد. بنابراین هدف از تحقیق حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین هوازی بر بیان Aβ42، LRP-1 و RAGE هیپوکامپ موش های آلزایمری شده توسط استروپتوزتوسین می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، بر روی ۳۰ موش صحرایی نر ویستار انجام شد که به طور تصادفی به سه گروه مساوی (n=۱۰ در هر گروه)، کنترل سالم، آلزایمر (تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) (streptozotocin) و آلزایمر+تمرین هوازی، تقسیم شدند. حیوانات در قفس‌های پلی کربنات استاندارد تحت تهویه مناسب (پنج موش در هر قفس ) با دسترسی آزاد به آب آشامیدنی استریل و غذای پلت نگهداری شدند. برای القای مدل حیوانی بیماری آلزایمر، تزریق داخل بطن مغزی(ICV) (intracerebroventricular) دو طرفه STZ به بطن‌های جانبی مغز انجام شد. موش‌های صحرایی نر ویستار با وزن بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن تقریبی ۸ تا ۱۰ هفته در شروع مداخله استفاده شدند. برای اعتبارسنجی القای موفقیت‌آمیز مدل آلزایمر، از آزمون شاتل باکس اجتنابی غیرفعال استفاده شد. تأخیر در ورود به محفظه تاریک در طول آزمایش یادآوری به عنوان شاخصی از عملکرد حافظه استفاده شد.

*القای بیماری آلزایمر*

پس از رسیدن به وزن بدن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم، در مجموع ۲۰ حیوان به طور تصادفی به گروه‌های آلزایمر انتخاب شدند. بیهوشی از طریق تزریق داخل صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القا شد. موش‌ها در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند و بر اساس مختصات اطلس پاکسینوس و واتسون، تزریق‌های دو طرفه با هدف قرار دادن بطن‌های جانبی (قدامی-خلفی: ۰/۸- میلی‌متر، میانی - جانبی: ۱/۴± میلی‌متر، پشتی - شکمی: ۳/۶- میلی‌متر) انجام شد و با استفاده از سیمان دندانی به جمجمه محکم شدند. پس از یک هفته دوره بهبودی برای اطمینان از بهبودی کامل و شرایط فیزیولوژیکی پایدار، آلزایمر با تزریق ICV نوروتوکسین STZ که تازه در بافر سیترات ۰/۰۵ مولار (pH=۴/۵) حل شده بود، القا شد. برای اطمینان از پایداری و فعالیت زیستی، محلول به صورت تازه در لوله‌های میکروسانتریفیوژ پیچیده شده در فویل آلومینیومی برای محافظت از نور تهیه شد. دوز نهایی STZ، ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود که با حجم ۲ میکرولیتر در هر بطن (۲ میکرولیتر در دقیقه) با استفاده از یک میکروسرنگ همیلتون متصل به پمپ تزریق، تزریق شد. تزریق به آرامی طی یک دوره دو دقیقه‌ای در هر طرف انجام شد و سوزن به مدت دو دقیقه دیگر در محل خود نگه داشته شد تا از رفلاکس جلوگیری شود و تزریق دقیق تضمین شود(۱۳).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

*آزمون اجتناب غیرفعال (آزمون شاتل باکس)*

برای تأیید القای موفقیت‌آمیز مدل آلزایمر، آزمون رفتاری اجتناب غیرفعال (شاتل باکس) ۷۲ ساعت پس از تزریق انجام شد. موش‌هایی که کاهش قابل توجهی در تأخیر ورود به محفظه تاریک در مقایسه با مرحله آموزش نشان دادند، به عنوان موش‌هایی که دچار نقص شناختی ابتلا به AD، در نظر گرفته شدند.

در طول مرحله آموزش، موش‌ها در دستگاه قرار داده شدند و پس از ورود به محفظه تاریک، شوک خفیفی به پا وارد شد. مدت زمان شوک ۱۵۰۰ میکرو ثانیه و شدت آن ۱۰۰ میلی آمپر بود. پس از ۲۴ ساعت، تأخیر در ورود به محفظه تاریک بدون هیچ گونه شوکی اندازه‌گیری شد. افزایش تأخیر نشان دهنده حفظ حافظه بود، در حالی که کاهش تأخیر نشان دهنده اختلال شناختی بود(۱۱).

*پروتکل تمرین هوازی*

پروتکل تمرین هوازی شامل دویدن تداومی روی نوارگردان به مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته، بین ساعت ۸:۰۰ تا ۱۲:۰۰ بامداد، در شروع فاز فعال موش‌ها بود. در هفته اول، جلسات با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر درجه به مدت ۱۰ دقیقه شروع شد. مدت زمان و شدت تمرین (سرعت) به تدریج طی سه هفته افزایش یافت و تا هفته ۸ به ۵۵ دقیقه در روز با سرعت ۲۶ متر در دقیقه رسید. پیشرفت از اصل اضافه بار برای اطمینان از سازگاری فیزیولوژیکی پیروی می‌کرد(۱۴).

*بافت برداری*

برای جمع‌آوری نمونه‌های بافت هیپوکامپ، همه حیوانات ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با تزریق داخل صفاقی دوز ترکیبی کتامین (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. متعاقباً، حیوانات از طریق قطع سر مکانیکی، که شامل قطع سر در سطح اولین مهره گردنی با استفاده از قیچی‌های جراحی تخصصی بود، اتانازی شدند. جمجمه با دقت با استفاده از تیغ جراحی باز شد و مغز به آرامی و بدون آسیب استخراج شد. با استفاده از نشانه‌های آناتومیکی از اطلس پاکسینوس، هیپوکامپ به صورت دو طرفه و طولی تشریح شد. بافت‌های جدا شده هیپوکامپ بلافاصله در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای تجزیه و تحلیل‌های بیوشیمیایی بعدی منجمد شدند. تمام مراحل، از جمله کاشت کانول، القای آلزایمر، پروتکل‌های تمرینی، اتانازی و جمع‌آوری بافت، توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد (IR.IAU.BOJNOURD.REC.1403.003) تأیید شد.

بیان Aβ42، RAGE و LRP-1 هیپوکامپ موش‌ها با استفاده از روش وسترن بلات اندازه گیری شد. بدین منظور بافت‌های هیپوکامپ در بافر لیز حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و مهارکننده‌های فسفاتاز آسیاب شدند. پس از جمع‌آوری مایع رویی، نمونه‌های پروتئین با استفاده از کیت سنجش پروتئین برادفورد اندازه‌گیری شدند. در مجموع ۲۰ میکروگرم از هر نمونه پروتئین برای الکتروفورز ژل پلی‌اکریل‌آمید سدیم دودسیل سولفات ۱۰ درصد و سپس انتقال مرطوب به غشاهای PVDF (Millipore) استفاده شد. جذب نمونه ها در طول موج ۵۹۵ نانو متر و با استفاده از دستگاه خوانشگر میکرو پلیت (BioTek ELX800 امریکا) قرائت گردید. محاسبه غلظت نمونه ها بر اساس رسم منحنی استاندارد تغییرات جذب در مقابل غلظت نمونه های استاندارد محاسبه گردید. با ضرب عدد حاصل از عدد منحنی استاندارد در ۵۰ مقدار پروتئین در نمونه‌های هموژن بافتی بر حسب ug/ml بدست آمد. نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه با استفاده از محلول مسدودکننده وسترن QuickBlock™ (P0252؛ Beyotime) مسدود شدند، ۳ بار در TBST شسته شدند و سپس به مدت یک شب با آنتی‌بادی‌های اولیه در دمای ۴ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. از آنتی‌بادی اولیه رت Aβ (ab34121 ؛۱:۱۰۰۰ Abcam )، آنتی‌بادی اولیه رت

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

LRP1 (Abcam ؛۱:۱۰۰۰ ab92544)، آنتی‌بادی اولیه رت RAGE (ab3611، ۱:۱۰۰۰؛ Abcam) و رت GAPDH (AP0063، ۱:۵۰۰۰؛ Bioworld) استفاده شد. GAPDH به عنوان پروتئین مرجع داخلی استفاده شد. غشاها ۳ بار در TBST شسته شده و با آنتی‌بادی ثانویه مربوطه (TG266717، ۱:۱۰۰۰۰؛ Thermo) به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. محلول ECL (پارس طوس، ایران) با استفاده از سمپلر ۱۰۰۰ بر روی کاغذ PVDF ریخته و به مدت ۱ دقیقه کاغذ را با آن آغشته گردید. بهتر است کاغذ با استفاده از یک پنس چند بار وارونه شود به طوری که دو طرف کاغذ با محلول آغشته شود. کلیه فرآیندها در اتاق تاریک انجام می شود. پس از خروج از محلول ظهور، کاغذ ها در یک کاور پلاستیکی قرار داده می شوند و با استفاده از خط کش بر روی کاور پلاستیکی کشیده می شود تا معرف ECL به طور کامل خارج شود و حبابی وجود نداشته باشد. سپس کاغذها درون کاست پلاستیکی مخصوص دستگاه Imaging کمی داک FUSIONFX (Vilber، آمریکا) قرار داده می شوند و ظهور و آنالیز باندها با استفاده از نرم افزار FUSION FX software انجام می شود. حذف زمینه مخدوش با استفاده از سیستم Clarity™ انجام می‌شود. برای کمی‌سازی باندها دانسیته هر پروتئین نسبت به پروتئین کالیبراتور در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به دانسیته پروتئین هدف نسبت به پروتئین کالیبراتور در گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. لازم به توضیح است هر اندازه‌گیری سه بار تکرار شد و میانگین سه بار به عنوان میزان ۰ بیان ثبت شد.

*تحلیل آماری*

نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو – ویلک تأیید شد و همگنی واریانس‌ها از طریق آزمون لون بررسی شد. برای تجزیه و تحلیل متغیرهای بیوشیمیایی از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد، در حالی که برای تجزیه و تحلیل داده‌های رفتاری از آزمون اجتناب غیرفعال از ANCOVA استفاده شد. مقایسه‌های تعقیبی با استفاده از آزمون توکی انجام شد. مقادیر $p\leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. همه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل شدند.

## یافته‌ها

در این بخش اطلاعات توصیفی مربوط به تأخیر در ورود به ناحیه تیره (شاتل باکس) موش‌ها در پیش آزمون و پس آزمون گروه های تحقیق ارائه شده است. جدول شماره ۱، مقادیر میانگین و انحراف معیار وزن و تأخیر در ورود به ناحیه تیره موش‌ها در قبل و بعد از ۸ هفته تمرین هوازی در گروه های تحقیق را نشان می‌دهد.

**جدول شماره ۱:** میانگین و انحراف معیار وزن اولیه موش ها بعد از دو هفته القای آلزایمر و وزن پایانی بعد از ۸ هفته تمرین

| شاخص | مرحله | گروه | | |
|---|---|---|---|---|
| | | کنترل سالم | آلزایمر | آلزایمر +تمرین هوازی |
| تأخیر در ورود به ناحیه تیره (S) * | پیش آزمون | ۱۶۱/۴۳ ± ۲۴/۸۱ | ۲۲/۷۹ ± ۹/۷۱ | ۲۱/۴۶ ± ۷/۱۲ |
| | پس آزمون | ۱۶۶/۹ ± ۱۱/۱۵ | ۳۶/۹ ± ۱۲/۴۵ | ۱۳۱/۹ ± ۱۱/۱۸ |

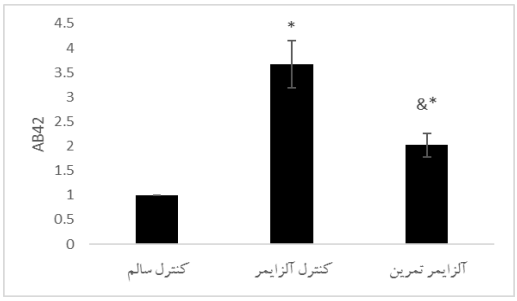
* به صورت انحراف معیار±میانگین بیان شده است.

تحلیل کوواریانس تفاوت معناداری را برای زمان تأخیر در ورود به ناحیه تیره در پس‌آزمون بین گروه‌های تحقیق نشان داد (F=۲۳/۴۳۲ و P=۰/۰۰۱). آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که گروه آلزایمر در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم (P=۰/۰۰۱) و گروه آلزایمر+تمرین هوازی (p=۰/۰۲ )، به‌طور معناداری در تأخیر به ورود به ناحیه تیره کم‌تری داشت. علاوه بر این، گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه آلزایمر+تمرین هوازی به‌طور معنی‌داری تأخیر طولانی‌تری را نشان داد (P=۰/۰۳).

بیان Aβ42 هیپوکامپ گروه های تحقیق: در بررسی تفاوت بین گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه، مشخص شد که بین بیان Aβ42 هیپوکامپ گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته از القای آلزایمر و

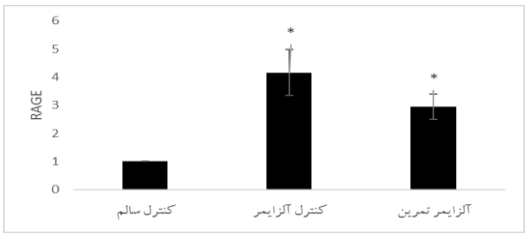
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

تمـــرین هـــوازی تفـــاوت معنـــی‌داری وجـــود دارد (F=۳۵/۱۶۷ و P=۰/۰۰۱). آزمـون تعقیبـی تـوکی نشـان داد که میزان بیان Aβ42 هیپوکامـپ مـوش هـای گـروه آلزایمر به طور معنی‌داری نسبت بـه گـروه کنتـرل سـالم بـالاتر بـود (P=۰/۰۰۱). بیـان ایـن شـاخص در گـروه آلزایمر+تمرین هوازی نسبت به گـروه آلزایمـر بـه طـور معنی‌داری پایین تر بود (P=۰/۰۱۶). همچنین بیان Aβ42 هیپوکامپ در موش‌های گـروه آلزایمر+تمـرین هـوازی نسبت به گروه کنتـرل سـالم بـالاتر بـود (P=۰/۰۰۲). در نمـودار شـماره ۱ بیـان Aβ42 هیپوکامـپ در گروه‌هـای تحقیق نمایش داده شده است.



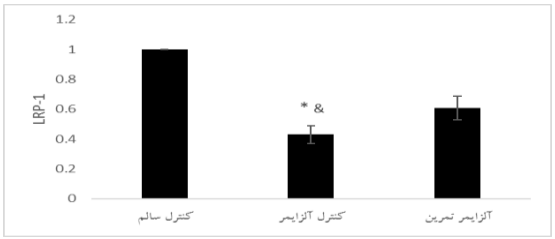

**نمودار شماره ۱:** تغییرات بیان Aβ42 بین گروه‌های تحقیق، *: نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم و &: نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه آلزایمر در سطح p≤۰/۰۵

بیان RAGE هیپوکامپ گـروه هـای تحقیـق: نتـایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین بیان RAGE هیپوکامپ گروه های تحقیق پـس از ۸ هفتـه از القای آلزایمر و تمرین هوازی تفـاوت معنـاداری وجـود دارد (F=۳۵/۶۶ و P=۰/۰۰۱). آزمـون تعقیبـی تـوکی نشان داد که میزان بیان RAGE هیپوکامـپ مـوش هـای گروه آلزایمر به طور معنی‌داری نسبت بـه گـروه کنتـرل سالم بـالاتر بـود (P=۰/۰۰۱). همچنـین میـزان بیـان ایـن شاخص در گروه آلزایمر+تمرین هوازی نسبت به گـروه کنترل سالم به طور معنی‌داری بالاتر بود (P=۰/۰۰۱)، اما با وجود کاهش بیان RAGE هیپوکامپ در مـوش هـای گروه آلزایمر+تمرین هوازی نسـبت بـه گـروه آلزایمـر، این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبـود (P=۰/۵۲۱). در نمودار شماره ۲ بیـان RAGE هیپوکامـپ در گروه‌هـای تحقیق نمایش داده شده است.




**نمودار شماره ۲:** تغییرات بیان RAGE بین گروه‌های تحقیق، *: نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم در سطح p≤۰/۰۵

بیـان LRP-1 هیپوکامـپ گـروه هـای تحقیـق: نتـایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشـان داد کـه بـین بیـان LRP-1 هیپوکامپ گروه‌های تحقیق پس از ۸ هفته از القای آلزایمـر و تمـرین هـوازی تفـاوت معنـی‌داری وجـود دارد (F=۱۱/۷۳۵ و P.=۰/۰۰۳). آزمون تعقیبی تـوکی نشـان داد که میزان بیان LRP-1 هیپوکامپ موش‌های گـروه آلزایمـر به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم پـایین‌تـر بـود (P=۰/۰۰۳). هـم‌چنـین میـزان بیـان ایـن شـاخص در گـروه آلزایمر+تمـرین هـوازی نسـبت بـه گـروه آلزایمـر بـه طـور معنـی‌داری بـالاتر بـود (P=۰/۰۳۶). امـا بـین بیـان LRP-1 هیپوکامـپ در مـوش‌هـای گـروه آلزایمر+تمـرین هـوازی نسبت به گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری مشـاهده نشـد (P=۰/۲۲۶). در نمودار شماره ۳ بیان LRP-1 هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.




**نمودار شماره ۳:** تغییرات بیان LRP-1 بین گروه‌های تحقیق، *: نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل سالم و &: نشانه تفاوت معنی دار نسبت به گروه آلزایمر +تمرین هوازی در سطح p≤۰/۰۵

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

## بحث

بیماری آلزایمر به‌عنوان یک اختلال عصبی تحلیل برنده، با تجمع پپتیدهای Aβ42 و اختلال در عملکرد BBB شناخته می‌شود. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که القای STZ به بطن مغز موش ها باعث افزایش بیان Aβ42، RAGE و کاهش بیان LRP-1 در هیپوکامپ موش‌ها شد. این الگو کاملاً با پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر مطابقت دارد، که در آن افزایش RAGE موجب تسهیل ورود Aβ به مغز و تشدید التهاب عصبی می‌شود و کاهش LRP-1 نیز پاکسازی Aβ42 از مغز را با اختلال مواجه می‌سازد(۷). مدارک فراوانی برای به خطر افتادن BBB در آلزایمر وجود دارد. BBB یک اثر فیلتراسیون انتخابی دارد که متابولیسم مغز را تثبیت می‌کند. این سد ارتباط نزدیکی با تعادل تولید و پاکسازی Aβ42 در مغز دارد(۱۵). عنوان شده است که اختلال عملکرد BBB می‌تواند منجر به اختلال در انتقال Aβ42 از گردش خون مغزی به گردش خون محیطی شود(۱۶). LRP1 و RAGE پروتئین‌های اصلی انتقال روی BBB هستند که مسئول انتقال و پاکسازی Aβ42 هستند(۷، ۱۷). دوناهو(Donahue) و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که آلزایمر ارتباط نزدیکی با تغییرات در گیرنده‌های اندوتلیال LRP1 و RAGE در BBB بافت مغز انسان دارد(۴). به‌طور خاص، کاهش سطح LRP1 و افزایش سطح RAGE در BBB منجر به عدم انتقال Aβ می‌شود(۷). از طرف دیگر برخی از مطالعات نشان داده اند که سطوح Aβ پلاسمایی در افراد در معرض خطر در طی مرحله پیش از علائم (مراحل اولیه)، افزایش می‌یابد، اما سپس با رشد و پیشرفت AD شروع به افت می‌کند(۱۸). از آن‌جایی که LRP-1، Aβ را به خارج از مغز و RAGE آن را از طریق سد خون- مغز به درون مغز عبور می‌دهد. این موضوع نشان تخریب عملکرد BBB در اثر افزایش سطح Aβ و افزایش استرس اکسایشی و التهاب ناشی از آن باشد(۱۹، ۲۰). بنابراین می‌توان این فرایند در مغز بیماران AD را به چرخه معیوبی توصیف کرد که افزایش سطح Aβ در مراحل اولیه AD باعث افزایش استرس اکسایشی و التهاب می شود که تخریب BBB را باعث می‌شوند. تخریب BBB با کاهش LRP-1 و افزایش RAGE همراه است که خود باعث افزایش بیش‌تر سطح Aβ در مغز و تشدید علائم بیماری و پیشرفت آن می‌گردد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش بیان Aβ42، RAGE و افزایش بیان LRP-1 هیپوکامپ موش های آلزایمری شده توسط STZ شد. در این ارتباط لین و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که تمرین ورزشی طولانی مدت سطوح Aβ40 و Aβ42 را در آمیگدال و هیپوکامپ موش‌های تراریخته آلزایمری کاهش داد. تمرین ورزشی تغییری در سطوح APP و یا RAGE ایجاد نکرد اما سطح LRP-1 را به طور معنی‌داری در هر دو ناحیه مغزی افزایش داد و بنابراین نورون های آمیگدال و هیپوکامپ را در برابر تحلیل عصبی آلزایمر، احتمالاً از طریق افزایش پاک‌سازی Aβ از فضای مغزی (افزایش سطح LRP-1)، محافظت می‌کند(۹). همراستا با نتایج تحقیق حاضر یوآن (Yuan) و همکاران (۲۰۲۳) با قرار دادن موش های محروم از خواب (SD) (sleep deprivation) در محیط غنی شده (EE) (enriched environment) و ارزیابی بیان پروتئین Aβ، RAGE و LRP-1 در قشر حرکتی و هیپوکامپ، عنوان کردند که EE می‌تواند به طور موثری اثرات SD بر اختلال شناختی را بهبود بخشد، رسوب Aβ ناشی از SD را کاهش دهد و بیان RAGE را کاهش دهد، در حالی که بیان LRP1 را افزایش می‌دهد(۱۷). هم‌چنین زرین افضل و همکاران (۲۰۲۰) عنوان داشتند که تمرین ورزشی تداومی می‌تواند با افزایش سطوح LRP-1 پلاسمایی و پاکسازی محیطی سطوح Aβ در هیپوکامپ، منجر به تعدیل و کنترل عوامل مؤثر در AD در رت‌های آزمایشگاهی شود(۱۲). اما در سال ۲۰۱۸، راموس-سجودو(Ramos-Cejudo) و همکاران هیچ تغییر قابل توجهی در LRP1 پیدا نکردند،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

اگـر چـه آن هـا پـس از ورزش طـولانی مـدت روی نـوارگردان، کـاهش RAGE در هیپوکامـپ را مشـاهده کردند که منجر به کـاهش رسـوب Aβ شـد، امـا عنـوان داشتند که همچنان این کاهش در رسوب Aβ عمـدتاً از طریق مهار مسیر سـنتز آن از APP حاصـل می‌شـود(۲۱). خدادادی و همکاران (۲۰۱۸) نیز نشان دادنـد کـه القـای آلزایمـر از طریـق Aβ، باعـث کـاهش بیـان و پـروتئین LRP-1 هیپوکامپ موش‌های می شود و ۴ هفتـه تمـرین ورزشی نوارد گردان با افزایش سطح LRP-1 هیپوکامپ کاهش Aβ را در پی داشت(۲۲).

چندین تحقیق ثابت کرده اند کـه تزریـق درون بطنـی مغز پپتید Aβ40 بعضـی از علائـم آلزایمـر در مـوش هـا، از جملـه اسـترس اکسایشـی، التهـاب عصـبی و اخـتلال در عملکرد شناختی را ایجاد خواهد کـرد(۲۰، ۲۷ – ۲۳). در ایـن راسـتا نشـان داده انـد کـه تزریـق Aβ40 بـا القـای آسـیب رادیکال آزاد و تغییرات در دفاع آنتی اکسیدانی مثل تخلیـه گلوتاتیون در قشر پیش پیشانی و هیپوکامپ موش‌ها ارتباط دارد(۲۳، ۲۴، ۲۷). هم‌چنین نشان داده شـده اسـت کـه Aβ بـه عنوان یک عامل پیش التهابی عمل مـی‌کنـد و باعـث فعـال سازی چندین ترکیب التهابی مـی‌شـود(۲۸). همـان‌طـور کـه عنوان شد این افـزایش اسـترس اکسایشـی و التهـاب باعـث تخریب BBB می‌گردد که انتقـال مـواد از عـرض آن را بـا مشکل مواجـه مـی‌کنـد(۱۹، ۲۰). نشـان داده شـده اسـت کـه فعالیـت شـدید باعـث افـزایش عوامـل التهـابی و اسـترس اکسایشـی مـی گـردد و بـر عکـس تمـرین ورزشـی مـزمن طولانی مدت کاهش بیان این عوامل را در پی دارد(۲۹، ۳۰). پارک(Park) و همکـاران (۲۰۱۰) یـک فراینـد چرخـه ای تحریک Aβ در التهاب را ارائه داده و پیشنهاد می‌کننـد کـه سیگنال دهـی عامـل نکـروز تومـور-α( Tumor necrosis factor-α) (TNF-α)، نهایتاً منجر به تولید پپتیدهای بیمـاری زای Aβ جدید می گـردد و افـزایش تولیـد آن و در نتیجـه آلزایمـر را در پـی دارد کـه مـی‌توانـد یـک دوره چرخـه نیرومندتر را ایجاد کند(۳۱). هم‌چنین نشـان داده شـده اسـت کـه سـطح SOD-1 و پـروتئین کاتـالاز در مغـز مـوش‌هـای آلزایمری فعال نسـبت بـه غیرفعـال افـزایش معنـاداری دارد. محققان عنوان داشتند که با استفاده از فعالیت ورزشی مـنظم می توان استرس اکسایشی و آپوپتوز را در مغز مـوش هـای آلزایمری را کاهش می‌دهد که تعـدیل سـطح Aβ42 را در پی دارد(۳۲). بنابراین می‌توان این فرایند در مغز بیمـاران AD را به چرخه معیوبی توصیف کرد که افـزایش سـطح Aβ در مراحل اولیه AD باعث افزایش استرس اکسایشی و التهـاب می شـود کـه تخریـب BBB را باعـث مـی‌شـوند. تخریـب BBB با کاهش LRP-1 و افزایش RAGE همراه است کـه خـود باعـث افـزایش بـیش‌تـر سـطح Aβ در مغـز و تشـدید علائم بیماری و پیشـرفت آن مـی‌گـردد. تمـرین هـوازی از طریق بهبـود اسـترس اکسایشـی و التهـاب و کـاهش سـطح Aβ42، می‌تواند روند این چرخه را کند کند.

مطالعه حاضر نشـان داد کـه تمـرین هـوازی باعـث کـاهش بیـان RAGE و Aβ42 و افـزایش LRP-1 در هیپوکامـپ مـوش‌هـای آلزایمـری شـده توسـط STZ می‌شود. احتمالاً تمرین هوازی از طریق کـاهش RAGE و افزایش LRP-1 در هیپوکامـپ، کـاهش سـطح Aβ42 هیپوکامپ را باعث می‌شود که بهبود عملکرد حافظـه را در پی داشته اسـت. بنـابراین مـی تـوان عنـوان کـرد کـه تمرین هوازی در کنترل پیشرفت بیماری مؤثر است کـه آن را بـه‌عنوان یـک اسـتراتژی غیردارویـی و مـؤثر در مدیریت بیماری آلزایمر مطرح می‌سازد.

## سپاسگزاری

ایـن مقالـه برگرفتـه از پایان‌نامـه مقطـع دکتـری تخصصی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد می‌باشـد. بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق مـا را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد. هم‌چنـین از پرسـنل آزمایشـگاهی دانشـگاه علـوم پزشـکی خراسـان شمالی کمال تشکر و قدردانی را داریم.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

## References


1. Duong MT, Chen YJ, Doot RK, Young AJ, Lee H, Cai J, et al. Astrocyte activation imaging with 11C-acetate and amyloid PET in mild cognitive impairment due to Alzheimer pathology. Nucl Med Commun 2021; 42(11):1261-1269.
2. Kapoor M, Chinnathambi S. TGF-β1 signalling in Alzheimer's pathology and cytoskeletal reorganization: a specialized Tau perspective. J Neuroinflammation 2023; 20(1): 72 PMID: 36915196.
3. Ding S, Zhu Y, Zhu A, Shi G. A stimuli-responsive polymer modified nanopore for measuring β-amyloid peptide and zinc ions in brains of live mice with Alzheimer's disease. Sens Diagn 2023; 2:851-857.
4. Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, Duncan III JA, Silverberg GD, Miller MC, etal. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease .Acta Neuropathol 2006; 112(4): 405-415 PMID: 16865397.
5. Erickson MA, Niehoff ML, Farr SA, Morley JE, Dillman LA, Lynch KM, etal. Peripheral administration of antisense oligonucleotides targeting the amyloid-β protein precursor reverses AβPP and LRP-1 overexpression in the aged SAMP8 mouse brain. J Alzheimer's Dis 2012; 28(4):951-960.
6. Liu H, Funke SA, Willbold D. Transport of Alzheimer disease amyloid-β-binding D-amino acid peptides across an in vitro blood–brain barrier model. Rejuvenation Res 2010; 13(2-3): 210-213 PMID: 19954305.
7. Ma LY, Fei YL, Wang XY, Wu SD, Du JH, Zhu M, etal. The research on the relationship of RAGE, LRP-1, and Aβ accumulation in the hippocampus, prefrontal lobe, and amygdala of STZ-induced diabetic rats. J Mol Neurosci 2017; 62(1): 1-10 PMID: 28401370.
8. Paillard T, Rolland Y, De Souto Barreto P. Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a narrative review. J Clin Neurol 2015; 11(3): 212-219 PMID: 26174783.
9. Lin TW, Shih YH, Chen SJ, Lien CH, Chang CY, Huang TY, etal. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. Neurobiol Learn Mem 2015; 118: 189-197 PMID: 25543023.
10. Yaghoubi A, Saghebjoo M, Fallah-Mohammadi Z, Hedayati M, Moghaddam AH. Effects of eight weeks aerobic training on levels of amyloid β42, neprilysin and γ-secretase in the hippocampus of male rat Alzheimer's model by homocysteine injection. koomesh 2016; 17(4): 996-1005.
11. 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. J Kerman Univ Med Sci 2023;30(3):136-145.
12. Zarin Afzal M, Kazemzadeh Y, Sedaghati S, Mirzayan S, Banaeifar A. The effect of a moderate-intensity interval training on the plasma levels of LDL receptor-related protein-1 (LRP1) and cerebral and plasma levels of amyloid beta in induced Alzheimer's rats. EBNESINA 2020; 22(4): 21-28.
13. Moreira-Silva D, Vizin RC, Martins TM, Ferreira TL, Almeida MC, Carrettiero DC. Intracerebral injection of streptozotocin to


[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

model Alzheimer disease in rats. Bio Protoc 2019; 9(20): e3397 PMID: 33654898.

14. De Assis GG, De Souza EON, De Almeida-Neto PF, Ceylan Hİ, Bragazzi NL. A Proposal for a Noxious Stimuli-Free, Moderate-Intensity Treadmill Running Protocol to Improve Aerobic Performance in Experimental Research on Rats. Metabolites 2024; 14(10):534.
15. Kut C, Grossman SA, Blakeley J. How critical is the blood-brain barrier to the development of neurotherapeutics? JAMA Neurol 2015; 72(4): 381-382 PMID: 25642802.
16. Cai Z, Qiao P-F, Wan C-Q, Cai M, Zhou N-K ,Li Q. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2018;63(4):1223-1234 PMID: 29782323.
17. Yuan R, Yisen Z, Xiu W, Wei T, Wei W. Effects of enriched environment on the expression of β-amyloid and transport-related proteins LRP1 and RAGE in chronic sleep-deprived mice. Transl Neurosci 2023; 14(1): 20220301 PMID: 37692085.
18. Kawarabayashi T, Shoji M. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease. Curr Opin Psychiatry 2008; 21(3): 260-267 PMID: 18382225.
19. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, Ozkan S, Çolak O, Demirkan ES, etal. Levels of amyloid beta-42, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurochem Res 2012; 37(7): 1554-1559 PMID: 22437436.
20. Souza LC, Carlos Filho B, Goes AT, Del Fabbro L, de Gomes MG, Savegnago L, etal. Neuroprotective Effect of Physical Exercise in a Mouse Model of Alzheimer's Disease Induced by β-Amyloid1–40 Peptide. Neurotox Res 2013; 24(2):148-163.
21. Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ, etal. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link. EBioMedicine 2018; 28:21-30 PMID: 29396300.
22. Khodadadi D, Gharakhanlou R, Naghdi N, Salimi M, Azimi M, Shahed A, etal. Treadmill exercise ameliorates spatial learning and memory deficits through improving the clearance of peripheral and central amyloid-beta levels. Neurochem Res 2018; 43(8): 1561-1574 PMID: 29948724.
23. Prediger RD, Franco JL, Pandolfo P, Medeiros R, Duarte FS, Di Giunta G, etal. Differential susceptibility following β-amyloid peptide-(1–40) administration in C57BL/6 and Swiss albino mice: Evidence for a dissociation between cognitive deficits and the glutathione system response. Behav Brain Res 2007; 177(2): 205-213 PMID: 17194489.
24. . Piermartiri TC, Figueiredo CP, Rial D, Duarte FS, Bezerra SC, Mancini G, etal. Atorvastatin prevents hippocampal cell death, neuroinflammation and oxidative stress following amyloid-β 1–40 administration in mice: evidence for dissociation between cognitive deficits and neuronal damage. Exp Neurol 2010; 226(2): 274-284 PMID: 20816828.
25. Medeiros R, Figueiredo CP, Pandolfo P, Duarte FS, Prediger RD, Passos GF, etal. The role of TNF-α signaling pathway on COX-2 upregulation and cognitive decline induced by β-amyloid peptide. Behav Brain Res 2010; 209(1): 165-173 PMID: 20122965.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]

26. Passos GF, Figueiredo CP, Prediger RD, Silva KA, Siqueira JM, Duarte FS, etal. Involvement of phosphoinositide 3-kinase γ in the neuro-inflammatory response and cognitive impairments induced by β-amyloid 1–40 peptide in mice. Brain Behav Immun 2010; 24(3): 493-501 PMID: 20025958.
27. Santos DB, Peres KC, Ribeiro RP, Colle D, Dos Santos AA, Moreira EL, etal. Probucol, a lipid-lowering drug, prevents cognitive and hippocampal synaptic impairments induced by amyloid β peptide in mice. Exp Neurol 2012; 233(2): 767-775 PMID: 22173317.
28. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. Int J Biochem Cell Biol 2005;37(2):289-305 PMID: 15474976.
29. Guo M, Lin V, Davis W, Huang T, Carranza A, Sprague S, etal. Preischemic induction of TNF-α by physical exercise reduces blood–brain barrier dysfunction in stroke. J Cereb Blood Flow Metab 2008;28(8):1422-1430 PMID: 18414498.
30. Beiter T, Hoene M, Prenzler F, Mooren FC, Steinacker JM, Weigert C, etal. Exercise, skeletal muscle and inflammation: ARE-binding proteins as key regulators in inflammatory and adaptive networks. Exerc Immunol Rev 2015; 21: 42-57 PMID: 25826388.
31. Park KM, Bowers WJ. Tumor necrosis factor-alpha mediated signaling in neuronal homeostasis and dysfunction. Cell Signal 2010;22(7):977-983 PMID: 20096353.
32. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, etal. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. Int J Mol Med 2008; 22(4): 529-539 PMID: 18813861.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-23 ]