Sport Physiology & Sport Management Investigations
Vol. 17, N.2, Autumn 2025
PP: 71-88

The effect of 8 weeks of voluntary exercise in an enriched environment on the expression of SIRT1 and p53 in the hippocampus of rats with type 3 diabetes

Hossein Fallah[1] - Sanaz Zanjanian[2] - Mohammad Reza Kordi[*3] - Abbas Ali Gaeini[4] - Shiva Khoramshahi[5]

1.PhD student of exercise physiology, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran 2.PhD in exercise physiology. Instructor of Yadgar Imam Khomeini University, Islamic Azad University, Tehran, Iran 3.Professor of exercise physiology, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran 4.Professor of exercise physiology, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran 5.PhD in exercise physiology, Faculty of Sports Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran

(Received:2024/02/18; Accepted:2024/07/25)

Abstract

Type 3 diabetes (T3D) is a model of cerebral diabetes characterized by brain insulin resistance, neuronal destruction, and Alzheimer's-like pathology. Physical activity in enriched environments may confer neuroprotection by modulating key proteins such as SIRT1 and p53. This study investigated the effects of voluntary exercise in an enriched environment on the expression of SIRT1 and p53 in the hippocampus of a T3D rat model. Twenty male Wistar rats were divided into four groups: healthy control, sham, T3D, and T3D + voluntary exercise in an enriched environment. T3D was induced via intracerebroventricular injection of streptozotocin (STZ), with model confirmation through a behavioral test. The exercise group underwent a voluntary running protocol in enriched cages for eight weeks (5 days/week). Following the intervention, behavioral testing was repeated. Hippocampal levels of SIRT1 and p53 were measured using immunohistochemistry. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test ($p < 0.05$). The results demonstrated that voluntary exercise in an enriched environment significantly decreased p53 expression and significantly increased SIRT1 expression in hippocampal tissue ($p < 0.05$). The exercise group also exhibited superior cognitive performance in the behavioral test. These findings suggest that voluntary exercise in an enriched environment improves cognitive function and mitigates pathological symptoms in T3D rats, potentially through the upregulation of SIRT1 and suppression of p53.

Keywords

Enriched Environment, p53, SIRT1, Type 3 Diabetes, Voluntary Exercise

* Corresponding author: Email: mrkordi@ut.ac.it

پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۷، شمارهٔ ۲، تابستان ۱۴۰۴
ص ص : ۸۸ – ۷۱

تأثیر ۸ هفته تمرین اختیاری در محیط غنی‌سازی شده بر بیان SIRT1 و p53 در هیپوکمپ رت‌های مبتلا به دیابت نوع ۳

حسین فلاح[۱] – ساناز زنجانیان [۲] – محمدرضا کردی *[۳] – عباسعلی گائینی[۴] – شیوا خرمشاهی[۵]

۱.دانشجوی دکتری فیزیولوژی فعالیت ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران ۲.استادیار گروه علوم ورزشی، واحد یادگار امام خمینی (ره). دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران ۳.استاد گروه فیزیولوژی فعالیت ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران، تهران، ایران ۴.استاد گروه فیزیولوژی فعالیت ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران، تهران، ایران ۵.دکتری فیزیولوژی فعالیت ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی دانشگاه تهران، تهران، ایران

(تاریخ دریافت : ۲۹/ ۱۱/ ۱۴۰۲ ، تاریخ تصویب : ۰۵/۰۴/ ۱۴۰۳)

چکیده

بیماری دیابت نوع ۳ مدلی از دیابت مغزی است که با ایجاد مقاومت انسولینی در مغز و تخریب نورونی سبب علایم پاتولوژیک آلزایمر می‌شود. در این راستا مهار پروتئین p53 و افزایش SIRT با فعالیت بدنی در محیط های غنی از امکانات می تواند نقش محافظتی در بیماری ها داشته باشد. هدف این پژوهش، تأثیر تمرین اختیاری در محیط غنی‌شده بر بیان پروتئین‌های SIRT1 و p53 در هیپوکمپ رتهای دیابت نوع ۳ بود. ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار به ۴ گروه کنترل سالم، گروه شم، گروه دیابت ۳ و گروه دیابت ۳ + تمرین اختیاری در محیط غنی‌شده تقسیم شدند. القای دیابت ۳ با تزریق استروپتوزوسین داخل بطنی(STZ) و تأیید مدل با آزمون رفتاری صورت گرفت. پروتکل تمرین اختیاری در قفس غنی‌شده شامل ۵ روز در هفته و طی هشت هفته اجرا شد. پس از پایان برنامه مجدد، آزمون رفتاری صورت گرفت. مقادیر SIRT1 و p53 با روش ایمونوهیستوشیمی اندازه‌گیری و داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک سویه و آزمون تعقیبی توکی تحلیل گردید (P<۰/۰۵). نتایج نشان داد تمرین اختیاری در محیط غنی به کاهش معنادار پروتئین p53 و افزایش معنادار SIRT1 در بافت هیپوکمپ انجامید (P<۰/۰۵). همچنین گروه تمرین اختیاری عملکرد شناختی بهتری در آزمون رفتاری داشتند. با توجه به نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد تمرین اختیاری در محیط غنی، از طریق تغییر افزایش پروتئین SIRT1 و مهارپروتئین p53 در بهبود عملکرد شناختی و کاهش علائم پاتولوژی رتهای دیابت ۳ مؤثر بوده است.

واژه‌های کلیدی

تمرین اختیاری، دیابت نوع ۳، محیط غنی، p53، SIRT1

* نویسنده مسئول: پست الکترونیکی: mrkordi@ut.ac.ir

1. Intracerebroventricular Streptozotocin

مقدمه

دیابت نوع ۳[1]اصطلاحی است که به بیماری آلزایمر[2] اطلاق می‌شود و به نقش مقاومت به انسولین[3]در مغز اشاره می‌کند. در واقع، مقاومت به انسولین در نقاطی از مغز به قدری زیاد می‌شود که از مسیرهای گوناگون به اختلال عملکرد شناختی و در نهایت آلزایمر می‌انجامد. علاوه‌بر این، تحقیقات متعددی نشان می‌دهد بسیاری از جنبه‌های کلیدی تخریب سیستم عصبی مرکزی[4]که در آلزایمر رخ می‌دهد، می‌تواند با اختلال پیام‌رسانی انسولین ایجاد شود (۱). آلزایمر با کاهش چشمگیر سطح انسولین و ژن‌های گیرنده آن در مغز همراه است. ازآنجایی‌که در بسیاری از مطالعات انسانی ناهنجاری‌های شناسایی‌شده در مغز بیماران مبتلابه آلزایمر از جمله ناهنجاری‌های انسولین کاملاً مشابه ناهنجاری‌های شناسایی‌شده در دیابت نوع ۱ و ۲ است، این مفهوم که آلزایمر ممکن است نشان‌دهنده یک نوع خاصی از دیابت در مغز باشد، اصطلاح دیابت نوع ۳ به آن اطلاق گردید (۳،۲). در دیابت نوع ۲ تجزیه تائو که در بروز آلزایمر نقش داشته، ناشی از هایپرگلایسمی و اختلالات انسولین است. مقاومت به انسولین محیطی منجر به کاهش سیگنالینگ انسولین در سیستم عصبی مرکزی و به دنبال آن کاهش متابولیسم مغز می‌شود. همچنین افزایش سمیت Aβ[5] ، هایپرفسفوریلاسیون تائو، استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی به مقاومت به انسولین مرکزی نسبت داده می‌شود که منجر به آسیب سیناپسی و تخریب نرون‌های عصبی می‌شود (۴،۳). رابطه بین دیابت نوع ۲ و آلزایمر بیان می‌کند که هم پردازش سمیت پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید و هم پاک‌سازی Aβ به اختلال سیگنالینگ انسولین در مغز مربوط می‌شود (۶،۵). اختلال در مصرف گلوکز مغز و متابولیسم انرژی علائم شروع اولیه آلزایمر بوده که به اختلال شناختی و کاهش حافظه تبدیل می‌شود (۷) و این مفهوم را رهنمون می‌کند که هایپرگلایسمی مزمن، یک عامل خطرزا برای آلزایمر شناخته شده که منجر به، دیابت نوع ۳ می‌شود (۸).

مهم‌ترین عوامل پاتولوژیکی که سبب تخریب نورون‌ها و به دنبال آن ایجاد و پیشرفت آلزایمر می‌شوند، تجمع و رسوب Aβ در نورون‌ها و هایپرفسفوریله‌شدن پروتئین‌های تائو[6]هستند (۹). Aβ از یک پروتئین پیش‌ساز بزرگ، به نام پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)[7]مشتق شده است (۱۰). شکسته‌شدن APP از طریق دو مسیر آمیلوئیدوژنیک[8] و غیر آمیلوئیدوژنیک[9] ایجاد می‌شود (۱۱). در شرایط فیزیولوژیکی آنزیم آلفا - سکرتاز؛[10]APP را در توالی Aβ می‌شکند و بنابراین از تشکیل پپتید Aβ جلوگیری می‌کند، اما عوامل گوناگونی مانند استرس اکسایشی که با تحریک مسیر آمیلوئیدوژنیک به افزایش رسوب Aβ در مغز می‌انجامند در پاتولوژی آلزایمر نقش اساسی دارد.

پروتئین‌های تنظیم‌کننده اطلاعات خارت[11](SIRT) که به پروتئین‌های سیرتوئین[12] شناخته می‌شوند، خانواده‌ای از پروتئین‌هایی هستند که عمدتاً به‌عنوان داستیلاز وابسته به نیکوتین آمید آدنین‌دی نوکلئوتید[13] (NAD^+) عمل می‌کنند (۱۲). SIRT1 از طریق داستیلاسیون باعث فعال‌شدن گیرنده β- رتینوئیک اسید (RARβ) می‌گردد و تولید آلفا - سکرتاز را افزایش می‌دهد. ازآنجاکه آلفا - سکرتاز آنزیم حیاتی مسئول مسیر غیر آمیلوئیدوژنیک APP است، تنظیم افزایشی آلفا - سکرتاز تجمع پاتولوژیکی آمیلوئید بتا را کاهش می‌دهد (۱۳). این پروتئین یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی متابولیسم در انسان است که از طریق تأثیر با متابولیسم آمیلوئید بتا و

1. Type 3 diabetes
2. Alzheimer
3. Insulin Resistance
4. Central nervous system
5. . Amyloid- βeta
6. Hyper phosphorylation of Tau
7. Amyloid precursor protein
8. Amyloidogenic
9. Non Amyloidogenic
10. α-Secretase
11. Silent Information Regulatory Protein
12. Sirtuin
13. NAD-dependent Deacetylase Sirtuin-1

تخریب تائو فسفریله روی ایجاد علائم پاتولوژیک آلزایمر دخالت می‌کند. SIRT1، به دلیل ویژگی بالقوه محافظت عصبی خود یک هدف درمانی جذاب است، زیرا عملکردهای مهمی را برای افزایش نوروژنز و طول عمر سلولی با تعدیل مسیرهای متعدد نشان می‌دهد. این پروتئین می‌تواند سبب گسترش آکسون، رشد نوریت و انشعاب دندریتی در طول رشد نورون‌ها شود. علاوه بر این، به نوروژنز، شکل‌پذیری سیناپسی، توسعه حافظه و محافظت عصبی کمک می‌کند (۱۵،۱۴).

مطالعات نشان می‌دهد SIRT1 به‌طور انحصاری در مغز نیز بیان می‌گردد و در بیماری‌هایی که منجر به تحلیل و مرگ سلول‌های عصبی می‌شوند، تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. این پروتئین در مراکز متابولیک مغز مانند هیپوکمپ، هیپوتالاموس و ناحیه مرکزی مغز بیان می‌شود که با افزایش سن، در بخش‌های هیپوتالاموس مغز کاهش می‌یابد؛ اما این امر در تمام بخش‌های مغز اتفاق نمی‌افتد (۱۶). همچنین در بسیاری از فرایندهای داخل سلولی مانند تمایز سلولی، متابولیسم چربی‌ها، پاسخ به عوامل استرس اکسایشی، پیری، جلوگیری از آترواسکلروز، سرکوب فرایند التهاب، دیابت نوع ۲، چاقی، آپوپتوز و اتوفاژی، سرطان و آلزایمر نقش دارد. در مطالعات گزارش شده SIRT1 یکی از پروتئین‌های اساسی برای مقابله با فشار اکسایشی و کنترل هموستاز بدن است (۱۷).

پروتئین p53 از پروتئین‌های کلیدی آپوپتوز[1] و یک فاکتور رونویسی هسته‌ای با عملکرد پروآپوپتوز است و در تمایز سلولی و مسیرهای تخریب نورونی نقش دارد (۱۸). در شرایط فیزیولوژیکی مقدار p53 به‌وسیلهٔ تخریب و مهار پیوسته پایین نگه داشته می‌شود. به محض ایجاد آسیب DNA یا افزایش استرس‌های سلولی، مهار p53 برداشته می‌شود و میزان آن در سلول افزایش می‌یابد. با افزایش مقادیر p53 مسیرهای پیام‌رسانی آپوپتوز فعال‌شده و مرگ سلولی زیاد می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطوح p53 در مغز بیماران مبتلابه آلزایمر با هایپرفسفوریلاسیون تائو و تجمع Aβ در ارتباط است (۱۹). همچنین SIRT1 با داستیله کردن و سرکوب فعالیت p53 از آپوپتوز سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند و نیز تجمع Aβ را کاهش داده و عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد. در واقع، فعالیت بدنی با افزایش بیان پروتئین SIRT1 و نقش گسترده این پروتئین بر مسیرهای گوناگون پایین‌دستی با مهار التهاب و استرس اکسیداتیوها و اثر محافظتی خود سبب رشد نرون از طریق افزایش BDNF شود و با مهار p53 و سرکوب آپوپتوز در مکان‌های آسیب DNA برای ترمیم DNA مستقر می‌شود (۲۲،۲۱،۲۰).

با افزایش سن جمعیت جهان و مشاهده روند رو به گسترش بیماری آلزایمر، تحقیقاتی تأخیر در شروع علائم آلزایمر و اختلال عملکرد شناختی مرتبط با افزایش سن را در اثر تغییر در سبک زندگی سالم‌تر گزارش کرده‌اند. این تعدیل‌های مثبت توانایی به تعویق‌انداختن شروع بیماری و محافظت از عملکرد شناختی با عادات سبک زندگی سالم‌تر مانند فعالیت شناختی و فیزیکی، مشارکت اجتماعی و تحریک حسی مرتبط است. این عادات سبک زندگی را می‌توان با غنی‌سازی محیطی (EE)[2] ترکیب کرد. مکانیسم‌های زیربنای مزایای محیط غنی برای تعدیل بیان بیماری هنوز به طور دقیق مشخص نشده است (۲۳).

ازآنجایی‌که ملاحظات اخلاقی و روش‌شناختی تجزیه‌وتحلیل مستقیم چنین تغییراتی را در مغز انسان رد می‌کند، محققان به مدل‌های حیوانی متوسل شده‌اند تا توصیفات عمیق تغییرات ساختاری و عملکردی مغز پس از EE را با استفاده از انواع رفتاری، الکتروفیزیولوژیکی، ژنتیکی، بیوشیمیایی انجام دهند. در تعریف محیط غنی‌سازی شده از امکانات در جوندگان، مجموعه‌ای از محرک‌های حسی و حرکتی و شناختی و اجتماعی است به شکل قفسی بزرگ‌تر از قفس عادی شامل اشیای مختلف مانند تونل، اسباب‌بازی و چرخ‌هایی برای فعالیت

1. Apoptosis

2. Environment Enrichment

داوطلبانه و اختیاری که اجازه تعامل اجتماعی با حیوانات هم نوع خود را می‌دهد (۲۳). تغییرات رفتاری و شناختی ایجاد شده در محیط غنی با تغییرات مولکولی نوروژنز، آنژیوژنز و جوانه‌زنی آکسون‌ها و شاخه‌سازی دندریت‌ها در مغز بزرگسالان مربوط است (۲۴). در یک مطالعه ۴ هفته قرارگیری رت‌های تراریخته آلزایمری در محیط غنی از جهش پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید در اختلال سیناپسی ناشی از رسوب Aβ جلوگیری کرد (۲۵). اثرات عصبی مورفولوژیکی مغز ناشی از غنی‌سازی محیط جوندگان، شامل افزایش عمق قشر مغز وزن بیشتر هیپو کمپ و افزایش اتصالات سیناپس و اندازه سلول‌های عصبی گزارش شده است (۲۶). پایمیدی و همکاران (۲۰۱۴)، در پژوهشی اثربخشی درمان محیط غنی‌سازی‌شده بر بهبود حافظه فضایی و یادگیری و به حداقل رسیدن آسیب‌شناسی عصبی رفتارشناختی را در مغز رت‌های دیابتی گزارش کردند (۲۷). محیط غنی با ایجاد محرک‌های جسمی شناختی و اجتماعی در جبران رخدادهای آسیب‌رسان مغز و بهبود یادگیری رت‌های مبتلا به زوال عقل می‌شود (۲۸).

مطالعات محدودی که در خصوص مسیر SIRT1-P53 انجام شده و بیشتر تحقیقات در راستای این دو پروتئین به موضوع سرطان‌ها پرداخته است. قرارگیری در محیط غنی شده احتمالاً موجب فعال‌شدن مسیر SIRT1-PGC1α

شده و تخریب شناختی را کاهش می دهد(۲۹). زاو و همکاران(۲۰۲۴) با بررسی عملکرد SIRT1- P53 طی دوازده هفته برنامه تمرین روی تردمیل افزایش در رتهای App/PS1 کاهش Aβ و افزایش فعالیت SIRT1-FOXO1/3 گزارش شد (۳۰).

جمشیدی و همکاران (۲۰۲۲) نیز با مقایسه ۸ هفته تمرین در محیط غنی سازی شده وتمرین اجباری درروی تردمیل در رتهای دیابت نوع ۳ بر روی سلولهای آستروسیت بافت هیپوکمپ نشان داد که میزان GFAP (شاخص آسیب سلولی) در تمرین محیط غنی کاهش معناداری دارد (۳۱). محمدی و همکاران (۲۰۲۲) نیز با بررسی دو شیوه تمرین اجباری اختیاری در محیط غنی شده افزایش BDNF را در بافت هیپوکمپ در هر دو گروه تمرینی مشاهد کردند که البته این افزایش در گروه با تمرین تناوبی شدید بالاتر گزارش شد (۳۲). همچنین دربررسی عملکرد SIRT1- P53 در اندامهای عضله قلب و عضله اسکلتی و مغز در رتهای آسیب دیده قلبی طی فعالیت ورزشی استقامتی مسیر SIRT1 -3 افزایش یافت و بیوژنز میتوکندری فعال شد. در مطالعه ای طی ۲۰۰ هفته تمرین داوطلبانه دویدن روی چرخ میزان P53 ، P16 و IL 6 در بافت چربی رتها کاهش یافت (۳۳). از سویی ۸ هفت تمرینات داوطلبانه همراه با مصرف کروکین(زعفران) روی رتهای دیابتی نوع ۲ سبب کاهش سطوح P53 وگلوکز بافت پانکراس گروه دیابتی پایین تر گزارش شد (۳۴).

ازآنجایی‌که به نظر می‌رسد انجام فعالیت‌های اختیاری و آزادانه بدون استرس نسبت به فعالیت‌های اجباری برای بیماران لذت‌بخش‌تر است و فرایند بیماری و پیری را به تأخیر انداخته و افراد برای مدت طولانی‌تری علاقه‌مند هستند که در آن شرکت کنند و به سبک زندگی آنها تبدیل شود (۳۵ و ۳۶) و همچنین در حوزه علوم ورزشی و دانش ما، پژوهشی به بررسی اثر کوتاه‌مدت محیط غنی شده بر بیان دو پروتئین P53و SIRT1 در بیماری دیابت نوع ۳ صورت نگرفته است، لذا پژوهش حاضر باهدف مطالعه تأثیر هشت هفته تمرین اختیاری در محیط غنی بر بیان پروتئین‌های SIRT1 و P53 در بافت هیپوکمپ رت‌های دیابت نوع ۳ و ارزیابی نقش این عوامل بر حافظه و عملکرد شناختی صورت گرفته است.

روش‌شناسی پژوهش

جامعه و نمونه آماری: در پژوهش حاضر جامعه آماری تمامی رت‌های نر بالغ نژاد ویستار انستیتو پاستور بودند که از میان آنها ۲۰ سر رت هشت هفته‌ای، تهیه گردید. ابتدا تمامی رت‌ها به مدت یک هفته با محیط نگهداری آشنا

شدند. رت‌ها در یک اتاق با تهویه مطبوع با دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و تحت شرایط کنترل نور ۱۲:۱۲ (شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خارتی ۶ عصر) و رطوبت حدوداً ۴۵ درصد در قفس و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. RFGقبل از شروع برنامه هشت هفته ای سه سر رت به‌صورت پایلوت جهت بررسی میزان فعالیت‌شان به مدت یک هفته در قفس محیط غنی مورد بررسی قرار گرفتند. این رت‌ها تقریباً در هر جلسه، پس از گذشت ۲ ساعت از ادامه فعالیت اختیاری سر باز زدند. به همین دلیل با توجه به مشاهدات تجربی و همچنین شرایط قرار گیری جوندگان در قفس مدت زمان تمرین اختیاری در محیط غنی‌سازی‌شده در هر روز، ۲ ساعت تعیین گردید. سپس کلیه رت‌ها با میانگین سنی ۱۰ هفته به شکل تصادفی ساده، به ۴ گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. گروه کنترل سالم (Control) شامل پنج سر رت بدون تزریق که در هیچ‌گونه فعالیتی نیز شرکت نکردند. گروه شم (Sham) شامل پنج سر رت که جراحی را با تزریق سالین انجام دادند و در هیچ‌گونه فعالیتی نیز شرکت نکردند. گروه کنترل دیابت نوع ۳ (T3D)[1]شامل پنج سر رت که جراحی را با تزریق استروپتوزوسین داخل مغزی (ICV-STZ) انجام دادند و در هیچ‌گونه فعالیتی نیز شرکت نکردند. گروه دیابت نوع ۳+ تمرین (T3D+EE) شامل پنج سر رت که جراحی (ICV-STZ) را انجام دادند و در تمرین اختیاری در محیط غنی‌سازی‌شده، ۵ روز در هفته شرکت کردند.

روش اجرا: پس از آماده‌سازی رت‌ها و تأیید مدل، گروه محیط تمرین اختیاری، هشت هفته فعالیت را در قفسی به شکل غنی‌شده از امکاناتی شامل چرخ ویل رانینگ، سرسره، انواع لوله‌های پلیکا، پارک بازی، و توپ‌های رنگی همراه با دسترسی آب انجام دادند. گروه‌های کنترل سالم و شم و گروه کنترل دیابت ۳ در هیچ برنامه تمرینی شرکت نداشتند و فقط برای یکسان‌سازی شرایط، ۵ روز در هفته روزانه به مدت ۵ الی ۱۰ دقیقه روی تردمیل خارت قرار داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت از آخرین جلسه تمرین مجدداً از تمامی رت‌ها آزمون رفتاری ماز آبی موریس گرفته شد و بعد از کشته‌شدن مغز آنها، توسط عمل جراحی خارج گردید و هیپوکمپ آنها از هر دو نیمکره چپ و راست، جداً و سریعاً داخل میکروتیوب و تانک ازت قرار گرفت.

القای بیماری دیابت نوع ۳: تزریق STZ داخل مغزی یا درون صفاقی باعث کاهش شناخت و افزایش پلاک‌های Aβ مغزی و در مغز جوندگان باعث التهاب عصبی، استرس اکسیداتیو و تغییرات بیوشیمیایی و کاهش گلوکز مغزی می‌شود که به‌عنوان یک الگوی آزمایشی معتبر از تغییرات پاتوفیزیولوژیکی اولیه در بیماری‌های عصبی استفاده می‌شود (۳۷). در روش القا، حیوانات پس از استراحت شبانه، با تزریق زایلازین و کتامین (به نسبت ۶ به ۶۰ میلی-گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و بعد از برداشته‌شدن پوست جمجمه، مختصات مرتبط با بطن‌های جانبی توسط دستگاه استروتاکسی و اطلس پاکسینوز[3] (جانبی ۵ میلی‌متر، قدامی خلفی ۰/۹ میلی‌متر و پشت بطنی ۳/۲ میلی‌متر) اندازه‌گیری گردید. در جمجمه سوراخی ایجاد شد و تزریق توسط میکروسرنگ همیلتون[1] به داخل هر بطن جانبی صورت گرفت. در گروه‌های (T3D+EE) و T3D مقدار ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم معادل ۵ میکرولیتر، استروپتوزوسین[4](STZ) تزریق گردید تا بیماری القا شود و در گروه Sham به همان حجم از STZ، سالین تزریق شد تا عوارض جراحی ایجاد گردد. پس از عمل جراحی به‌منظور کنترل درد در محل بخیه، با سرنگ انسولین لیدوکائین تزریق شد (۳۷). بعد از گذشت ۱۰ روز از جراحی، به‌منظور اطمینان از القای بیماری از آزمون رفتاری ماز آبی موریس[5]استفاده شد و پس از تأیید مدل، رت‌های گروه (T3D+EE) به مدت ۵ روز در هفته و هر جلسه به مدت ۲ ساعت در محیط غنی از امکانات که شامل توپ،

1. Type 3Diabet
2. intracerebroventricular (ICV) STZ injection
3. Paxinos
4. Streptozotocin
5. Morris water maze test

چرخ‌گردان، لوله، نردبان، سرسره و... بود، به تمرین اختیاری پرداختند. رت‌ها در تمام طول تمرین به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند.

جهت انجام پروتکل تمرین اختیاری، با ملاحظاتی از کتابچه خطوط راهنما برای اسکان جوندگان، قفس محیط غنی از جنس فلزی به ابعاد (۱۰۰ در ۱۰۰در ۸۰ سانتی‌متر) به‌صورت مشبک ساخته شد و با ابزاری مانند پارک بازی، سرسره، لوله، توپ، نردبان، پله وویل رانینگ و مکعب‌های رنگی تجهیز گردید. دسترسی آب، به رت ها آزادانه داده شد و در طول دوره تمرین، وسایل داخل قفس به‌صورت هفتگی تغییر داده شد. پنج رت هر روز به مدت ۲ ساعت در قفس قرار داده شده و آزادانه به فعالیت بدنی و تعامل پرداختند. برای مشاهده و ثبت میزان فعالیت رت ها، با نرم‌افزار Kinovea رؤیت گردید. به این صورت که بالای قفس رت‌ها، دوربین مداربسته نصب گردید. هر روز رأس ساعت ۱۱ روشن می‌شد و به مدت دو ساعت فعالیت رت‌ها در قفس ضبط‌شده، و روی هارد نگهداری می‌شد. هر رت نیز، با یک رنگ مشخص شده بود. پس از پایان برنامه تمرین، با توجه به وقت‌گیربودن تحلیل حرکات و کاهش سرعت برنامه برای مشاهده فعالیت رت‌ها، ردیابی رت‌ها به‌صورت یک‌روز درمیان در هر هفته، مورد بررسی قرار گرفت (۴۰،۳۹،۳۸).

روش انجام آزمون ماز آبی موریس: ابتدا ۳ ساعت قبل از آموزش، به منظور عادت کردن به ماز، رت ها به صورت جداگانه به مدت ۳ دقیقه در مخزن بدون سکو شنا کردند. سپس هر حیوان، روزانه ۸ بار به مدت چهار روز به منظور یافتن سکویی که در وسط یکی از ربع‌ها قرار داشت، تحت آموزش قرار گرفت. به منظور اجتناب از استرس، هر بار رتها به‌آرامی درون آب قرار گرفتند. در هر بار آموزش، هر رت از یک سمت (شمال، جنوب، شرق، غرب، شمال غربی، شمال شرقی، جنوب غربی، جنوب شرقی) به داخل مخزن آب رها شد و پس از شناکردن و یافتن سکوی مخفی زیر آب، به آن اجازه داده شد که به مدت ۳۰ ثانیه روی سکو بماند. درصورتی‌که پس از ۶۰ ثانیه حیوان نمی‌توانست سکو را پیدا کند، با دست به‌طرف سکو هدایت می‌شد. به منظور ایجاد ماندگاری حافظه‌ای مطلوب، بین آزمون‌ها حداقل ۱۰ دقیقه و حداکثر ۲۰ دقیقه فاصله در نظر گرفته شد. در روز پنجم، حافظه فضایی رت‌ها ارزیابی گردید. در این مرحله رت‌ها به مدت ۶۰ ثانیه در مخزن آب فاقد سکو قرار گرفتند. در پژوهش حاضر میانگین مدت‌زمانی‌که رتهای هر گروه در محلی که قبلاً سکو قرار داشته اندازه‌گیری گردید و برای ارزیابی، میانگین هر پارامتر بین گروه مورد مطالعه و گروه کنترل مقایسه و با روش‌های آماری آنالیز گردید (۴۱).

تکنیک آزمایشگاهی ایمونوهیستوشیمی[1]

جهت ارزیابی پروتئین‌های SIRT1و P53 از روش ایمنو هیستو شیمی استفاده گردید. در روش فلورسنت ابتدا بافت هدف را بافت‌ها را در محلول فرمالین ۱۰ درصد به مدت ۴ تا ۸ ساعت در دمای اتاق، فیکس گردید. در مرحله آب‌گیری بافت‌ها به ترتیب در اتانول‌های ۷۰، ۹۰ و ۱۰۰ هرکدام سه بار به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه و سپس بافت‌ها سه بار به مدت ۲۰ دقیقه در زایلن (گزیلول) در دمای اتاق غوطه‌ور شدند. سپس بافت‌ها در قالب‌های پارافینی قرار داده و با پارافین مذاب در دمای ۵۸ درجه سانتی‌گراد، قالب‌گیری گردید. با استفاده از میکروتوم چرخشی، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ تا ۱۵ میکرومتر برش داده‌شده و بافت‌های برش‌زده، در حمام آب ۵۶ درجه سانتی‌گراد شناور گردید. برش‌های بافتی را روی لام‌های بافت‌شناسی قرار داده و اجازه دادیم برش‌ها، یک شب در دمای اتاق خشک شود. در مرحله آب‌دهی مجدد، مقاطع بافتی از رقت‌های مختلف اتانول استفاده شد. سپس بلوک-های بافتی را ۲ مرتبه به مدت ۱۰ دقیقه در زایلن (گزیلول) قرار داده و ۲ مرتبه به مدت ۱۰ دقیقه در اتانول ۱۰۰ درصد غوطه‌ور گردید. نمونه‌های فیکس‌شده را به مدت ۵ دقیقه

[1] immunohistochemistry

در اتانول ۹۵ درصد، سپس ۵ دقیقه در اتانول ۷۰ درصد و بعد از آن در اتانول ۵۰ درصد غوطه‌ور می‌کنیم. برش‌های بافتی را با آب دیونیزه شست‌وشو می‌دهیم. با انکوبه‌کردن نمونه‌ها در بافر مسدودکننده به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق، رنگ‌آمیزی غیراختصاصی بین آنتی‌بادی‌های اولیه و بافت مسدود شد. آنتی‌بادی‌های اولیه رقیق‌شده در بافر انکوباسیون طبق دستورالعمل سازنده آنتی‌بادی، به لام‌ها اضافه گردید. سپس برش‌های بافتی ۳ بار به مدت ۱۵ دقیقه در بافر شست‌وشو داده و آنتی‌بادی ثانویه رقیق‌شده در بافر انکوباسیون به بافت‌ها افزوده و انکوبه گردید. ۳۰۰ میکرولیتر از محلول DAPI رقیق‌شده را به هر چاهک اضافه کرده و ۳۰ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه‌شده تا DAPI به DNA متصل می‌شود و هسته سلول‌ها را رنگ‌آمیزی می‌کند. با استفاده از محلول گلیسرول - PBS لام‌ها را مونت می‌کنیم. مرحله آخر بررسی و تصویربرداری از نمونه‌ها با میکروسکوپ فلورسنت است.

در پژوهش حاضر از آزمون شاپیرو - ویلک[1] برای بررسی نرمال بودن داده‌ها استفاده شد. برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و همچنین از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) برای بررسی اختلاف بین‌گروهی با سطح معناداری (P<۰/۰۵) استفاده شد. کلیه عملیات آماری توسط نرم‌افزار SPSS 25 صورت گرفت. همچنین تمامی نمودارها توسط Prism 5 تهیه گردید.

یافته‌ها

در جدول ۱ میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌ها ارائه شده است:

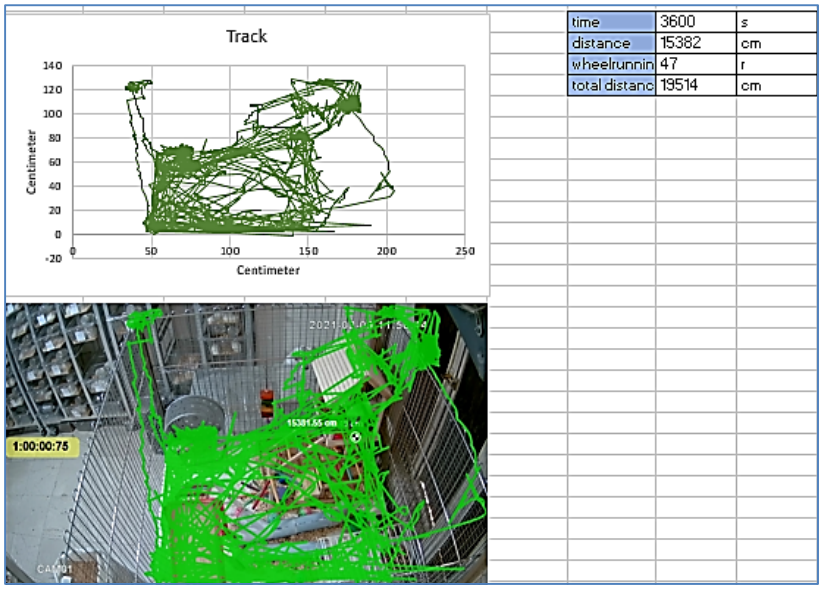
جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد پژوهش

متغیرهای اندازه‌گیری‌شده	کنترل سالم	شم	کنترل دیابت نوع ۳	تمرین + دیابت نوع ۳
SIRT1(٪)	۷۳±۲	۸۰±۲	۴/۲۴±۰۴/۳۳	۴/۴۷±۷۳/۳۳
P53 (٪)	۱/۲۰±۵۳/۳۳	۱/۲۵±۵۳/۶۷	۴/۶۴±۵۱/۶۷	۲/۳۷±۰۸/۳۳

داده‌ها به میانگین و انحراف استاندارد (M±SD) بیان شده است.

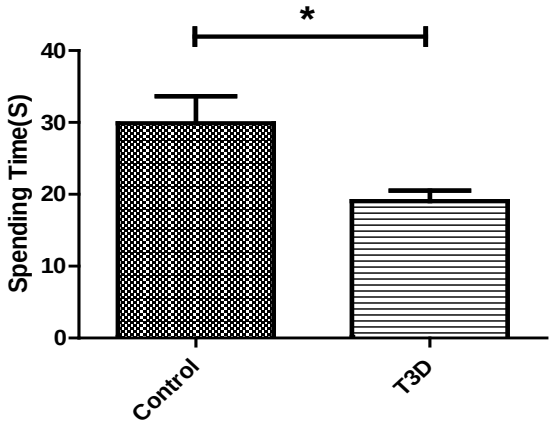
به‌منظور ارزیابی مسافت طی‌شده رت‌ها از نرم‌افزار Kinovea استفاده گردید. ازآنجایی‌که فعالیت هر رت به‌صورت جداگانه و غیراتوماتیک (دستی) توسط این نرم‌افزار انجام گرفت، سرعت ویدئوهای ضبط شده به ۳۰ درصد سرعت عادی تقلیل پیدا کرد. با توجه به زمان‌گیر بودن انجام این کار، فعالیت تمامی رت‌ها تنها در هفته‌های زوج و به میزان یک ساعت از هر جلسه استخراج گردید. در شکل (۱) نمونه‌ای از برآورد مسافت طی‌شده در رت سبز توسط نرم‌افزار هنگام یک جلسه فعالیت در محیط غنی‌سازی‌شده مشاهده می‌شود.

1. Shapiro-Wilk Test



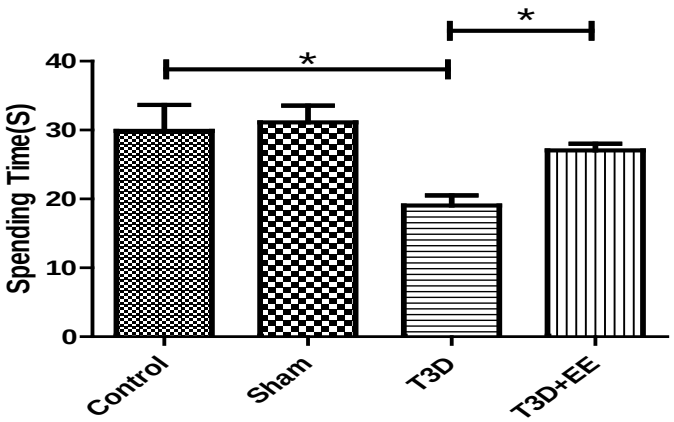
شکل ۱. برآورد مسافت طی‌شده توسط نرم‌افزار Kinovea

در نمودار (۱) نتایج آزمون ماز آبی موریس به منظور تأیید مدل پس از القای بیماری نشان داده شده است. پس از گذشت ۱۰ روز از جراحی حافظه فضایی در رت‌هایی که به آنها STZ تزریق شده بود، نسبت گروه کنترل کاهش معناداری یافت در نتیجه القای دیابت نوع ۳ تأیید گردید.



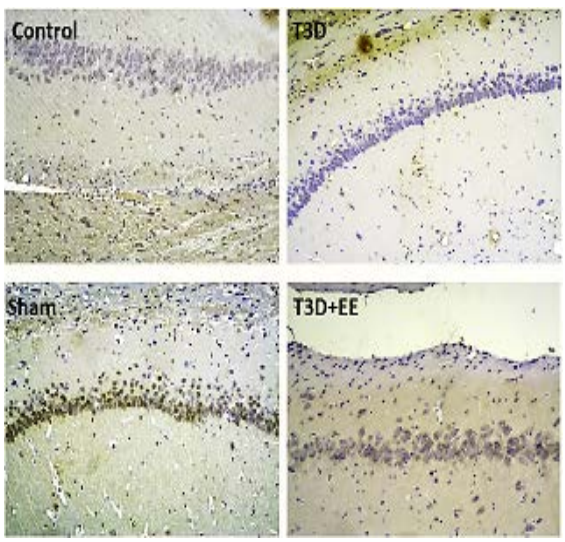
نمودار ۱. مدت‌زمان سپری‌شده در محدوده جای خالی سکو در آزمون ماز آبی موریس پس از القای بیماری

همچنین در نمودار (۲) مدت‌زمان سپری‌شده در جای خالی سکو در آزمون ماز آبی موریس پس از اتمام پروتکل تمرینی در گروه‌های موردپژوهش ارائه شده است. نتایج حاکی از کاهش معنادار حافظه فضایی گروه T3D نسبت به گروه کنترل و افزایش معنادار آن در گروه T3D+EE نسبت به T3D است.

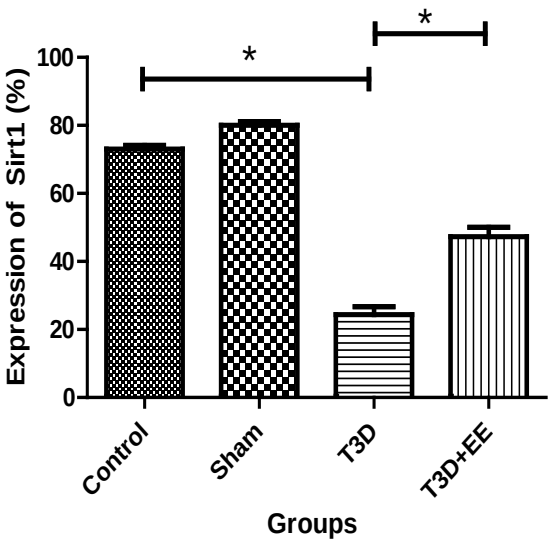


نمودار ۲. مدت‌زمان سپری‌شده در محدوده جای خالی سکو در آزمون ماز آبی موریس پس از پایان پروتکل تمرینی

در شکل (۲) و نمودار ۳، بیان پروتئین SIRT1 در بافت هیپوکمپ توسط رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در گروه-های مورد پژوهش قابل مشاهده است. در نمودار (۳) مشاهده می‌شود بیان پروتئین SIRT1 در گروه تمرین اختیاری به‌طور معناداری افزایش یافته است. همچنین جدول (۲) نشان می‌دهد بین گروه‌های مورد آزمایش در بیان SIRT1، تفاوت معناداری وجود دارد.



شکل۳. بیان پروتئین SIRT1 در بافت هیپوکمپ



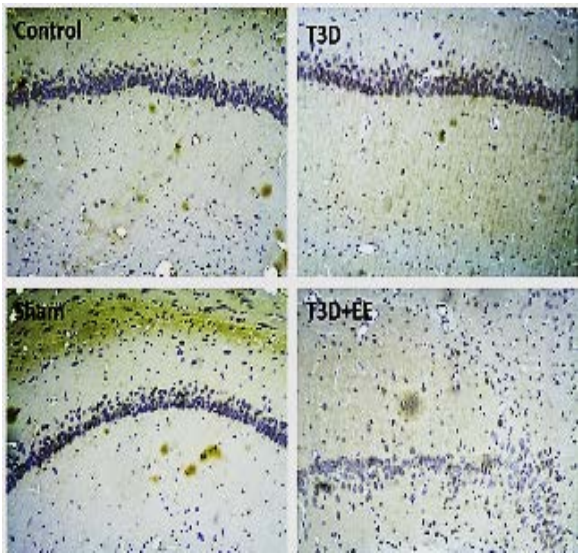
نمودار ۳. بیان پروتئین SIRT1 در بافت هیپوکمپ

جدول ۲ . نتایج آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه‌های بین‌گروهی تغییرات بیان SIRT1 گروه‌های پژوهش

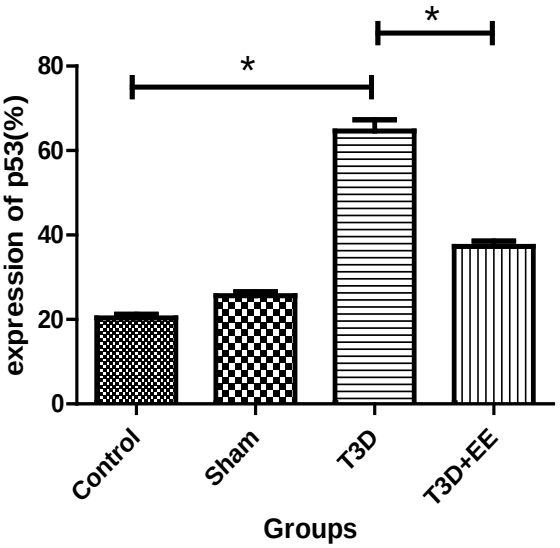
متغیر	گروه	مقایسه با گروه	تفاوت میانگین‌ها	معناداری
SIRT1 (%)	کنترل سالم	شم	-۷/۰۰	۰/۶۹
		کنترل دیابت نوع ۳	۴۸/۶۷	۰/۰۰۰*
		تمرین + دیابت نوع ۳	۲۵/۶۷	۰/۰۰۰*
	کنترل دیابت نوع ۳	شم	-۵۵/۶۷	۰/۰۰۰*
		تمرین + دیابت نوع ۳	-۲۳/۰۰	۰/۰۰۸*
	شم	تمرین + دیابت نوع ۳	۳۲/۶۷	۰/۰۰۰*

*سطح معناداری (P<۰/۰۵)

در شکل (۳) و نمودار (۴) بیان پروتئین p53 در بافت هیپوکمپ توسط رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی در گروه‌های مورد پژوهش قابل مشاهده است. در نمودار (۴) مشاهده می‌شود بیان پروتئین p53 در گروه تمرین اختیاری به‌طور معناداری کاهش یافته است. همچنین جدول شماره (۳) نشان می‌دهد بین گروه‌های مورد آزمایش در بیان p53 تفاوت معناداری وجود دارد.



شکل ۴. بیان پروتئین p53 در بافت هیپوکمپ



نمودار ۴. بیان پروتئین p53 در بافت هیپوکمپ

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی توکی در مورد مقایسه‌های بین گروهی تغییرات بیان p53 گروه‌های پژوهش

متغیر	گروه	مقایسه با گروه	تفاوت میانگین‌ها	معناداری
P53 (%)	کنترل سالم	شم	-۵/۳۳۳	۰/۲۶۱
		کنترل دیابت نوع ۳	-۴۴/۳۳	۰/۰۰۰*
		تمرین + دیابت نوع ۳	-۱۷/۰۰	۰/۰۰۰*
	کنترل دیابت نوع ۳	شم	۳۹/۰۰	۰/۰۰۰*
		تمرین + دیابت نوع ۳	۲۷/۳۳	۰/۰۰۰*
	شم	تمرین + دیابت نوع ۳	-۱۱/۶۷	۰/۰۰۱*

*سطح معناداری (P<۰/۰۵)

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۸ هفته تمرین اختیاری در محیط غنی شده از امکانات کاهش معناداری بر سطوح پروتئین P53 داشته و میزان پروتئین p53 در بافت هیپوکمپ گروه T3D+EE ٪۲۷ نسبت به گروه TD3 کمتر بود. همچنین هشت هفته تمرین در محیط غنی شده تأثیر معناداری بر سطوح پروتئین SIRT1 داشته و موجب افزایش ٪۲۳ این پروتئین در بافت هیپوکمپ گروه T3D+EE در مقایسه با گروه TD3 گزارش شد.

پژوهشگران همواره به دنبال یافتن روش‌های جدید برای درمان بیماری‌های متعدد هستند. بخش وسیعی از این پژوهش‌ها در حوزه علوم پزشکی با هدف دارویی درمانی صورت می‌گیرد که ممکن است عوارض جانبی احتمالی داشته باشد و علاوه بر این هزینه‌های زیادی را بر بیماران تحمیل می‌کند. همگام با پژوهش‌های ارزشمند پزشکی، فعالیت‌های بدنی منظم و یا فعالیت‌های داوطلبانه و تغییر سبک زندگی به شکل فعال و تعاملات اجتماعی، راهکاری مؤثر و مناسب، کم‌هزینه و بی‌خطر در راستای پیشگیری از بیماری‌ها و دمانس است. در این پژوهش در سازوکارهای احتمالی مکانیسم عمل این دو پروتئین به نظر می‌رسد افزایش بیان SIRT1 از طریق تحریک فعالیت آنزیم آلفا - سکرتاز باعث افزایش مسیر غیرآمیلوئیدوژنیک و در نتیجه کاهش تجمع Aβ می‌گردد و از طریق مسیر PGC1-α با کنترل بیوژنز میتوکندریایی از تخریب عصبی جلوگیری کرده و با بهبود عملکرد شناختی و حافظه اثر محافظتی در بیماری آلزایمر ایجاد می‌کند (۴۴،۴۳،۴۲) SIRT1 اخیراً به‌عنوان یک نشانگر زیستی تشخیص اولیه آلزایمر ویکی از پروتئین‌های مفید در بهبود عملکرد شناختی و جلوگیری از تجمع Aβ شناخته شده که در بیماران آلزایمری کاهش معناداری در بیان آن مشاهده گردیده که همسو با پژوهش حاضر است (۴۶،۴۵). میشان و همکاران[1] (۲۰۱۰) با مقایسه رت‌های فاقد SIRT1 در مقابل گروه کنترل متوجه شدند که وجود SIRT1 برای عملکرد شناختی و نورون‌زایی طبیعی ضروری است. آنها با انجام آزمون‌های رفتاری دریافتند که در رت‌های فاقد SIRT1، حافظه کوتاه‌مدت و بلندمدت مختل می‌شوند (۴۶). همچنین لوتز[2](۲۰۱۴) و یو (۲۰۱۷) در مطالعات خود کاهش مقادیر SIRT1 را در نواحی مختلف مغز بیماران مبتلا به آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل مشاهده کردند (۴۸،۴۷) که با نتایج پژوهش حاضر همسو است.

ویوی (۲۰۲۳) با بررسی اثر تمرینات شنا و تغذیه روی رتهای ApoE افزایش سطح بیان SIRT1، PGC-1α، و BDNF. و مهار تولید سیتوکین های پیش التهابی، از جمله

1. Michan

2. Lutz

NF-kB p65و TNF-α و بهبود عملکرد شناختی از طریق آزمون مازآبی را مشاهده کرد (۴۹). با توجه به اینکه SIRT1 از طریق تحریک BDNF سبب رشد نورونهای هیپوکمپ می‌شود (۵۰) و از سویی در مطالعه ای بر روی رتهای دیابت نوع ۳ افزایش BDNF و بهبود عملکرد شناختی در اثر تمرین در محیط غنی شده مشاهده گردید.این مکانیسم که مسیر تحریک و افزایش فاکتور رشد مغز در نتیجه افزایش SIRT1 صورت می گیرد و موجب کاهش تجمع پلاکهایAβ می‌شود همسو با پژوهش حاضر ایست (۳۲). یکی دیگر از مکانیسم های فعال در آلزایمر و دیابت سیگنالیگ Wnt است که در تنظیم متابولیسم گلوکز ، رشد و انعطاف پذیری سیناپسی و نروژنز در هیپوکمپ و بهبود عملکرد شناختی هنگام ورزش های منظم و اختیاری در محیط غنی نقش دارد که سبب کاهش تجمعAβ در بیماران آلزایمری می گردد(۵۱). با توجه به اینکه سیگنال بالا دستی Wntمسیر SIRT1 است، بهبود تغییرات شناختی در این پژوهش همسو با مشاهدات این تحقیقات است.

ازآنجایی‌که تخریب نورون‌ها در بافت مغزی یکی از مشخصه‌های اصلی بیماری آلزایمر/ دیابت نوع ۳ است، با توجه به نتایج مطالعه ای در این زمینه به نظر می‌رسد فعالیت بدنی باعث کاهش بیان پروتئین p53 و آپوپتوز می‌گردد که با نتایج پژوهش حاضر هم‌سو است (۵۲). در مطالعه ای به طور مستقیم تجمع p53 در مغز انسان‌های مبتلابه آلزایمر و رت‌های آلزایمری بررسی گردید و نتایج نشان داد مقادیر p53 در قشر پیشانی مغز، انسان‌های مبتلابه آلزایمر، در مقایسه با گروه کنترل سالم، سیار بیشتر است. همچنین شکل فسفوریله شده و خارج از هسته p53 در قشر پیشانی این بیماران افزایش چشمگیری داشت .علاوه بر این مقادیر پروتئین p53 در قشر پیشانی رت‌ها و انسان‌های مبتلابه آلزایمر با تجمع پروتئین تائو در این نواحی ارتباط داشت که هر دو افزایش یافتند، درصورتی‌که در رت‌های فاقد پروتئین تائو تجمع p53 دیده نشد. ازاین‌رو آنها این‌گونه نتیجه گرفتند که افزایش p53 و تائو با یکدیگر در ارتباط است(۵۳). آلبراکاتی[1](۲۰۲۰) به‌منظور بررسی تأثیر فعالیت ورزشی بر آپوپتوز سلول‌های عصبی در قشر مغز، ۳۰ سر رت نر را به سه گروه کنترل، تمرینی و ترامادول تقسیم کرد. پس از فعالیت ورزشی چهار هفته دویدن اجباری روی تردمیل روزانه به مدت ۳۰ دقیقه در بافت‌برداری از قشر مغزی مشاهده شد مقدار سلول‌های آپوپتوتیک در گروه فعالیت ورزشی و مقادیر p53 در مقایسه با گروه ترامادول بسیار پایین‌تر بودکه همسو با پژوهش حاضر است (۵۳). در پژوهشی با بررسی اثر چهار هفته تمرینات اختیاری بر روی آپوپتوز و کورتیزول بعد از تمرینات مقاومتی کاهش P53 ، BCL_2 و Hsp70 مشاهده شد (۵۴). همچنین درمطالعه دیگری طی بیست هفته تمرین داوطلبانه دویدن روی چرخ میزان P53 ، P16 وIL6 در بافت چربی کاهش یافت که نشان می دهد فعالیت بدنی مسیر رو به کاهش فرایند های مرگ و میر سلولی را به دنبال دارد (۵۵). در بررسی اثر هشت هفته تمرین غنی شده بر روی شاخص تعداد سلولهای مرده و AGE رتهای دیابت نوع ۳ گزارش شد سطوح این دو شاخص کاهش معناداری حاصل داشته و روند آپوپتوز سلولی را به تأخیر انداخت. همچنین موجب بهبود عملکرد شناختی از طریق آزمون شناختی حاصل گردید که همسو با پژوهش حاضر است (۵۶). به نظر می‌رسد اثر عدم استرس و اضطراب در محیط های غنی شده وکاهش عوامل التهابی وتنظیم استرس اکسیداتیو ها در علایم پاتولوژیک دیابت نوع ۳ نقش داشته باشد (۵۹،۵۸،۵۷). در سایر مطالعات مختلف پژوهش ناهمسویی گزارش نشد.

این پژوهش در یک روند مقایسه‌ای نشان داد که فعالیت اختیاری در زیست محیط‌های غنی‌شده از امکانات، در آزمودنی‌های مبتلا به دیابت نوع ۳ می‌تواند با کاهش پروتئین p53 روند آپوپتوز و افزایش بیان SIRT1 در

[1] Albarakati

بهبود متابولیسم سلول‌های مغزی و بقا و محافظت نورون‌های عصبی نقش داشته باشد. اگرچه به دلیل هزینه بالا و عدم دسترسی به تکنولوژی بالا برای ردیابی رت‌ها در محیط غنی شده، دستیابی به میزان فعالیت دقیق رت‌ها در محیط غنی‌سازی شده در تحقیق حاضر امکان‌پذیر نبود، لذا پیشنهاد می‌گردد در پژوهش‌های آتی شیوه‌های قرارگیری در محیط غنی با دوره‌های زمانی متفاوت و همچنین مقایسه با انواع شیوه‌های فعالیت بدنی بر شاخص‌های آپوپتوزی و التهابی و اکسیداتیو پرداخت، تا بتوان به‌صورت جامع‌تری، درباره آثار مختلف فعالیت‌های بدنی بر عوامل فوق نظر داد.

به نظر می‌رسد تغییر محیط و سبک زندگی به محیطی شاد و فعال و غنی‌شده و همچنین داشتن یک شیوه زندگی فعال توأم با تمرینات ورزشی منظم که فرد طی تعامل با محیط و دیگران به‌نوعی با تحریکات حسی و حرکتی جدیدی بدون اضطراب و در شرایط لذت‌بخش مواجه می‌شود، سبب پویایی مغز وی شده و می‌تواند سبب بقای سلول‌های عصبی و کاهش علائم آلزایمر در مغز گردد. آنچه از نتایج استنباط می‌شود، فعالیت در شرایط محیطی غنی‌شده همراه با تعاملات اجتماعی و محرک‌های متنوع محیطی نتایج بهتری در بهبود عملکرد شناختی و کاهش علائم دیابت نوع ۳ ایجاد می‌کند.

ملاحظات اخلاقی

کد کمیته اخلاق این پژوهش به شرح IR.UT.SPORT.REC.1399.007 است.

References

1. R. Kandimalla, V. Thirumala, and P. H. Reddy, “Is Alzheimer’s disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal,” Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease,2017; 1863(5):1078–1089.
2. Michailidis, Michalis, Despina Moraitou, Despina A. Tata, Kallirhoe Kalinderi, Theodora Papamitsou, and Vasileios Papaliagkas. "Alzheimer’s Disease as Type 3 Diabetes: Common Pathophysiological Mechanisms between Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes" *International Journal of Molecular Sciences* .2022;23, no. 5: 2687.
3. Mittal, K., Mani, R. & Katare, D. Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer’s Disease. 2016;Sci Rep 6, 25589
4. Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Giau VV. Type 3 Diabetes and Its Role Implications in Alzheimer's Disease. Int J Mol Sci. 2020 Apr 30;21(9):3165.
5. Ortiz GG, Huerta M, González-Usigli HA, Torres-Sánchez ED, Delgado-Lara DL, Pacheco-Moisés FP, Mireles-Ramírez MA, Torres-Mendoza BM, Moreno-Cih RI, Velázquez-Brizuela IE. Cognitive disorder and dementia in type 2 diabetes mellitus. World J Diabetes. 2022 ;Apr 15;13(4):319-337
6. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. Acta Neuropathol. 2015;129(2):183-206.
7. Thal DR, Walter J, Saido TC, Fändrich M. Neuropathology and biochemistry of Aβ and its aggregates in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2015;129(2):167-82.
8. M. Carmona-Iragui, L. Videla, A. Lleó, and J. Fortea, “Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis,” Developmental Neurobiology,2019; 79(7): 716–737
9. Rajmohan R, Reddy PH. Amyloid-Beta and Phosphorylated Tau Accumulations Cause

Abnormalities at Synapses of Alzheimer's disease Neurons. J Alzheimers Dis. 2017;57(4):975-999.

10. M. M. Dorostkar, C. Zou, L. Blazquez-Llorca, and J. Herms, “Analyzing dendritic spine pathology in Alzheimer’s disease: problems and opportunities,” Acta Neuropathologica, 2015 ;130(1):1-19.
11. M. Calabrò, C. Rinaldi, G. Santoro, and C. Crisafulli, “The biological pathways of Alzheimer disease: a review,” AIMS Neurosci ,2021; 8(1): 86–132.
12. S. H. Lee, J. H. Lee, H. Y. Lee, and K. J. Min, “Sirtuin signaling in cellular senescence and aging,” BMB Reports, 2019;52(1): 24–34,
13. D. Albani, L. Polito, and G. Forloni, “Sirtuins as novel targets for Alzheimer’s disease and other neurodegenerative disorders: Experimental and genetic evidence,” Journal of Alzheimer’s Disease. 2010;19(1):11-26
14. M. Lafontaine-Lacasse, D. Richard, and F. Picard, “Effects of age and gender on Sirt 1 mRNA expressions in the hypothalamus of the mouse,” Neurosci. Lett., 2010;480(1):1-3
15. Masliukov, Petr M. "Changes of Signaling Pathways in Hypothalamic Neurons with Aging." *Current Issues in Molecular Biology* 45, no. 10 (2023): 8289-8308
16. Mormone, Elisabetta, Eugenio Luigi Iorio, Lucrezia Abate, and Carlo Rodolfo. "Sirtuins and redox signaling interplay in neurogenesis, neurodegenerative diseases, and neural cell reprogramming." *Frontiers in Neuroscience* 17 (2023): 1073689.
17. I. B. Leibiger and P. O. Berggren, “Sirt1: A metabolic master switch that modulates lifespan,” Nature Medicine. 2006 ;12 :34–36.
18. Li, Haili, Ze Zhang, Huixin Li, Xinyu Pan, and Yue Wang. "New Insights into the Roles of p53 in Central Nervous System Diseases." International Journal of Neuropsychopharmacology .2023;26, no. 7: 465-473
19. K. M. Farmer, G. Ghag, N. Puangmalai, M. Montalbano, N. Bhatt, and R. Kayed, “P53 aggregation, interactions with tau, and impaired DNA damage response in Alzheimer’s disease,” Acta Neuropathol. Commun.,2020; 8(1):132
20. 1- Farmer, Kathleen M., Gaurav Ghag, Nicha Puangmalai, Mauro Montalbano, Nemil Bhatt, and Rakez Kayed. "P53 aggregation, interactions with tau, and impaired DNA damage response in Alzheimer’s disease." Acta neuropathologica communications 8 (2020): 1-21.
21. C. Julien et al., “SIRT1 decrease parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease,” J. Neuropathol. Exp. Neurol.,2009; 68(1): 1–26.
22. Joa, Kyung-Lim et al. ‘Effects of Aerobic Exercise on Tau and Related Proteins in Rats with Photochemically-Induced Infarction’. 1 Jan. 2020 ; 1391 – 1402.
23. Colavitta, M.F., Grasso, L. & Barrantes, F.J. Environmental Enrichment in Murine Models and Its Translation to Human Factors Improving Conditions in Alzheimer Disease. J Prev Alzheimers Dis .2023;10, 287–300
24. Clemenson, G. D., Gage, F. H., & Stark, C. E.“Environmental enrichment and neuronal plasticity”. The Oxford Handbook of Developmental Neural Plasticity, 2018; 85: 283-284.
25. Liew AKY, Teo CH, Soga T. The Molecular Effects of Environmental Enrichment on Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. 2022, Dec;59(12):7095-7118.

26. Bayne K. Environmental enrichment and mouse models: Current perspectives. Animal Model Exp Med. 2018 Jul 28;1(2):82-90.
27. Pamidi N, Nayak S.” Effect of environmental enrichment exposure on neuronal morphology of streptozotocin-induced diabetic and stressed rat hippocampus”. Biomedical Journal. 2014;37(4):225-231.
28. Zhang X, Shi X, Wang J, Xu Z, He J. Enriched environment remedies cognitive dysfunctions and synaptic plasticity through NMDAR-Ca^{2+}-Activin A circuit in chronic cerebral hypoperfusion rats. Journal of Aging (Albany NY) 2021;13(16):20748-20761
29. Wei, Ru-Meng, Yue-Ming Zhang, Kai-Xuan Zhang, Gao-Xia Liu, Xue-Yan Li, Jing-Ya Zhang, Wei-Zhong Lun, "An enriched environment ameliorates maternal sleep deprivation-induced cognitive impairment in aged mice by improving mitochondrial function via the Sirt1/PGC-1α pathway." Aging (Albany NY) 16, no. 2 (2024): 1128.
30. Zhao, N., Zhang, X., Li, B. et al. Treadmill Exercise Improves PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy Activity Against Alzheimer’s Disease Pathologies by Upregulated SIRT1-FOXO1/3 Axis in APP/PS1 Mice. Mol Neurobiol .2023 ;60, 277–291
31. Jamshidi, M., Kordi, M., & Shabkhiz, F. Effect of involuntary and voluntary exercise in an enrichment environment on astrogliosis reaction of hippocampus white matter in type 3 diabetic rat models. Journal of Sport and Exercise Physiology,2022; 15(4), 54-66
32. Mohammadishad, M., Kordi, M. R., Choobine, S. 'Comparison of the effects of Hight intensity interval training and motor environmental richness activity on the expression of leptin and brain-derived neurotrophic factor proteins in the hippocampal tissue of Alzheimer's rats'[in Persian], *Journal of Sport Biosciences*,2023, 15(2), pp
33. Radak Z, Suzuki K, Posa A, Petrovszky Z, Koltai E, Boldogh I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. Redox Biol. 2020 Aug; 35:101467
34. vajihe Ghorbanzadeh, Mustafa Mohammadi, Gisou Mohaddes, Hassan Darishnejad, Leila Chodari. Effect of Crocin and Voluntary Exercise on P53 Protein in Pancreas of Type2 Diabetic Rats. Pharmaceutical Sciences, 2017.3.p182-188
35. Leon M, Woo C. “Environmental Enrichment and Successful Aging”. Front Behavior Neuroscience 2018; 12:155
36. Ball NJ, Mercado III E, Orduña I. “Enriched environments as a potential treatment for developmental disorders: A Critical Assessment”. Frontiers in Psychology 2019; 10:466.
37. Grieb P. “Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism”. Mol Neurobiol. 2016;53(3):1741-1752
38. Love, Chloe J., Carolina Gubert, Thibault Renoir, and Anthony J. Hannan. "Environmental enrichment and exercise housing protocols for mice." STAR protocols 3, no. 4 (2022): 101689.
39. Ratuski, Anna S., and Daniel M. Weary. "Environmental Enrichment for Rats and Mice Housed in Laboratories: A Metareview" *Animals* .2022;12, no. 4: 414.
40. ARRP Guideline 22: Guidelines for the Housing of Mice in Scientific Institutions Animal Welfare Unit, NSW Department of Primary Industries, Locked Bag 21, Orange NSW 2800. Ph (02) 6391 3682
41. Vorhees C. V., & Williams, M. T.” Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory.” Nature protocols, 2006;1(2), 848-858.

42. S. Michán et al., “SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity,” J. Neurosci., 2010; 30(29): 9695–9707.
43. Surya, Kumar, Nivethitha Manickam, Kesavan Swaminathan Jayachandran, Mahesh Kandasamy, and Muthuswamy Anusuyadevi. "Resveratrol mediated regulation of hippocampal neuroregenerative plasticity via SIRT1 pathway in synergy with Wnt signaling: Neurotherapeutic implications to mitigate memory loss in Alzheimer’s disease." Journal of Alzheimer's Disease 94, no. s1 .2023; S125-S140.
44. Ye, Fan, and Anshi Wu. "The protective mechanism of SIRT1 in the regulation of mitochondrial biogenesis and mitochondrial autophagy in Alzheimer’s disease." *Journal of Alzheimer's Disease* 82,2021; no. 1. 149-157.
45. Zhan JB, Cheng J. Serum sirtuin1: a potential blood biomarker for early diagnosis of Alzheimer's disease. Aging (Albany NY). 2023 Sep 22;15(18):9464-9478.
46. S. Michán et al., “SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity,” J. Neurosci., 2010; 30(29): 9695–9707.
47. Yue Cao, Zi Yan, Tong Zhou, Guixia Wang, "SIRT1 Regulates Cognitive Performance and Ability of Learning and Memo٤ry in Diabetic and Nondiabetic Models", Journal of Diabetes Research,2017 Article ID 7121827; 2017: 1-11
48. M. I. Lutz, I. Milenkovic, G. Regelsberger, and G. G. Kovacs, “Distinct patterns of sirtuin expression during progression of Alzheimer’s disease,” NeuroMolecular Med., 2014; 16(2): 405–414.
49. Wei W, Lin Z, Xu P, Lv X, Lin L, Li Y, Zhou Y, Lu T, Xue X. Diet Control and Swimming Exercise Ameliorate HFD-Induced Cognitive Impairment Related to the SIRT1-NF-κB/PGC-1α Pathways in ApoE-/- Mice. Neural Plast. 2023 Mar 21;2023:9206875
50. O'Brien J, Niehaus P, Chang K, Remark J, Barrett J, Dasgupta A, Adenegan M, Salimian M, Kevas Y, Chandrasekaran K, Kristian T, Chellappan R, Rubin S, Kiemen A, Lu CP, Russell JW, Ho CY. Skin keratinocyte-derived SIRT1 and BDNF modulate mechanical allodynia in mouse models of diabetic neuropathy. bioRxiv [Preprint]. 2024 Mar 2:2023.01.24.523981
51. Zanjanian S, Kordi MR, Ravasi AA, [Comparison of the effect of voluntary exercise in enriched environment and forced exercise on Wnt-5a expression and Amyloid Beta accumulation in hippocampus of rats with type 3 diabetes], Daneshvar Medicine(in Persian).2023; 30(162), 62-78
52. Jazvinšćak Jembrek M, Slade N, Hof PR, Šimić G. The interactions of p53 with tau and Aß as potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. Prog Neurobiol. 2018;168:104-127
53. A. Albrakati, “Neuroprotective effect of physical exercise on neuronal apoptosis induced by tramadol in cerebral cortex of rats,” Biointerface Res. Appl. Chem.,2020;10(6): 7209–7222.
54. Seo H, Park CH, Choi S, Kim W, Jeon BD, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. J Exerc Nutrition Biochem. 2016 Sep;20(3):16-23.
55. Kimura M, Suzuki S, Moriya A, Nogami K, Uchida R, Saito Y, Saito H. The Effects of Continuous and Withdrawal Voluntary Wheel Running Exercise on the Expression of Senescence-Related Genes in the Visceral Adipose Tissue of Young Mice. Int J Mol Sci.

2020 Dec 29;22(1):264

56. Khoramshahi, S., Kordi, M., Shabkhiz, F., Gaeini, A. A. 'Effect of voluntary exercise in enriched environment on AGE expression, amyloid beta accumulation, and rate of death cell in hippocampus Wistar rats with type III diabetes', Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport,2024; 12(29), pp. 22-35

57. Griñan-Ferré, Christian, Dolors Puigoriol-Illamola, Verónica Palomera-Ávalos, David Pérez-Cáceres, Júlia Companys-Alemany, Antonio Camins, Daniel Ortuño-Sahagún, M. Teresa Rodrigo, and Mercè Pallàs. "Environmental enrichment modified epigenetic mechanisms in SAMP8 mouse hippocampus by reducing oxidative stress and inflammaging and achieving neuroprotection." Frontiers in Aging Neuroscience.2016; 8 : 241.

58. González-Pardo, Héctor, Jorge L. Arias, Guillermo Vallejo, and Nélida M. Conejo. "Environmental enrichment effects after early stress on behavior and functional brain networks in adult rats." PloS one.2019; 14, no. 12 (2019): e0226377.

59. Nawaz, Amber, Zehra Batool, Sidrah Shazad, Sahar Rafiq, Asia Afzal, and Saida Haider. "Physical enrichment enhances memory function by regulating stress hormone and brain acetylcholinesterase activity in rats exposed to restraint stress." Life sciences .2018;207 :42-49.