

Original article

Effect of Experimental Alzheimer's disease on the Periodontal Polymorphonuclear (PMN), Eosinophils, Mast Cells, and Collagen Fibers and New Vascularis in Rat

Sofiabadi M, Samiee F, Esmaeili MH*

Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

* **Corresponding author.** Tel: +982833336001, Fax: +982833330534, E-mail: esmail66@yahoo.com

Article info

Article history:

Received: Apr 15, 2023

Accepted: Jun 27, 2023

Keywords:

Alzheimer's disease
Inflammatory Cells
Periodontal Disease
Collagen Fibers
Rat

ABSTRACT

Background: There is a tendency to increase the risk of dementia in patients with periodontitis, but the opposite, the role of Alzheimer's disease on periodontal disease is still unclear, so in this study, the effect of experimental Alzheimer's disease on periodontal inflammatory cells, collagen fibers and neovascularization was investigated in male rats.

Methods: In this experimental study, 16 Wistar male rats (230-250 grams) were randomly divided into 2 groups; control (saline) and streptozotocin 3 mg/kg (bilateral ICV injection, with a volume of 10 µl, in both groups). After 4 weeks of treatment, two groups were tested with the Morris water maze. Then the rats were killed by deep anesthesia and sampling from the papilla around the two central incisor teeth was done. Samples were fixed and the paraffin block was prepared, serial 5-micron slices were made with a microtome. After hematoxylin & eosin staining, the number of inflammatory cells (PMNs, eosinophils, and mast cells), angiogenesis, and fibroblasts were counted using a microscope (400×). Data were analyzed using SPSS 21 software and an independent T-test.

Results: The results showed that Alzheimer's disease causes an increase in periodontal inflammatory cells, collagen fibers and new vessels in the gums of mice, and the difference between these changes between the experimental and control groups was significant in all parameters ($p < 0.00$).

Conclusion: According to these findings, Alzheimer's disease causes or aggravates inflammation and increases the rate of periodontal diseases in rat and may have the same effect in humans.

How to cite this article: Sofiabadi M, Samiee F, Esmaeili MH. Effect of Experimental Alzheimer's Disease on the Periodontal Polymorphonuclear (PMN), Eosinophils, Mast Cells, and Collagen Fibers and New Vascularis in Rat. J Ardabil Univ Med Sci. 2023;23(2): 170-179.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.

Extended Abstract

Background: Periodontal disease refers to the hereditary or acquired disease of the tissues surrounding the tooth (gum). It can be the result of developmental, inflammatory, traumatic, neoplastic, genetic or metabolic defects. Although periodontal disease is usually used to refer to common inflammatory conditions such as gingivitis and periodontitis, it is caused by microbial pathogens in the biofilm of dental plaque that is formed daily. Both the immune response and the bacteria release chemotactic factors that cause the infiltration of polymorphonuclear cells into the tissues. If the leukocytes remain for a long time, they release enzymes that cause tissue destruction. Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible neurodegenerative disease. It causes memory loss, cognitive decline and behavioral changes. A link between periodontal disease (PD) and AD has been shown in several studies in the last decade. Inflammation plays an important role in both disease processes. It has been suggested that there is a link between periodontitis and AD. Research has shown that intraventricular injection of streptozotocin (STZ), causes damage to cognitive functions and induces experimental Alzheimer's disease. Therefore, STZ is used as an experimental model of Alzheimer's disease in animal studies. There is a tendency to increase the risk of dementia in patients with periodontitis, but vice versa, the role of Alzheimer's disease on periodontal disease is still unclear. In this study the effect of experimental Alzheimer's disease on periodontal inflammatory cells, collagen fibers and neovascularisation in male rats was investigated.

Methods: 16 adult male Wistar rats (230-250 grams) were kept in the animal room under standard conditions, and were

randomly divided into 2 groups; control (saline) and streptozotocin 3 mg/kg (bilateral ICV injection, with a volume of 10 μ l, in both groups). Saline or streptozotocin was injected once into each of the lateral ventricles after stereotaxic surgery according to Bregma: AP= -0.5, ML= $\pm$ 1.2, DV= -3.2. After 4 weeks, two groups were first tested with the Morris water maze (MWM, and then killed under deep anesthesia with ketamine and xylazine (100 and 10 mg/kg) and the papilla around the two central incisors was removed. After fixation and paraffin embedding, serial 5-micron sections of the samples were prepared on a microtome. After haematoxylin & eosin staining, the number of inflammatory cells (neutrophils, eosinophils), the amount of angiogenesis, and with toluidine blue staining, mast cells and fibroblasts were counted using a microscope (400 $\times$). Data were evaluated using SPSS 21 software and independent t-test. $p > 0.05$ was considered as significant.

Results: Data showed that Alzheimer's disease increases periodontal inflammatory cells, collagen fibers and new vessels in rat gums.

1. Water maze studies: Escape latency and platform arrival times are calculated as an index of spatial learning. Our results showed that the streptozotocin-induced rat traveled a greater distance in the water maze during the 4 days of the training period and was significantly slower in reaching the platform compared to the control ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively).

Also in the probe test, the STZ group had significantly less time and number of target quadrant crossings than the control group ($p < 0.05$, $p < 0.01$ respectively).

2. Histomorphological studies: The mean PMN cell count was 4.37 ± 0.28 in the control and 14.25 ± 0.88 in STZ group (The significant difference between 2 groups was $p < 0.00$). The mean number of eosinophils in the control group was 3.25 ± 0.64 and in

the STZ group was 11.12 ± 1.07 ($p < 0.00$). The number of mast cells in the control group was 2.62 ± 0.32 compared to 5.65 ± 0.5 in the STZ group ($p < 0.00$). Also, the number of fibroblasts and collagen density in the control group were 19.87 ± 1.24 and 1.74 ± 0.7 respectively and in the STZ group 40.62 ± 1.84 and 2.75 ± 0.46 respectively ($p < 0.00$). The number of new vessels in the control group 1.75 ± 0.88 and in the STZ group 4.37 ± 0.91 was significant ($p < 0.014$). Based on our results, the inflammatory indicators of the gingiva (the number of PMNs, eosinophils and mast cells) increased significantly in the STZ group. Similar to our findings, blood samples for systemic inflammatory markers were taken from 60 participants with mild to moderate Alzheimer's disease in a six-month cohort study. During a six-month follow-up period, the presence of periodontitis was confirmed about cognitive status. In humans, the risk of periodontitis is increased in Alzheimer's disease. This is due to the reduced ability to maintain oral hygiene. An increase in systemic pro-inflammatory status is also associated with high levels of antibodies following the proliferation of periodontal bacteria. Inflammation is present in both diseases.

Conclusion: In this study, the effect of experimental Alzheimer's disease on

inflammatory gingival disease in male rats was investigated. The results showed: STZ injection increased the time to reach the platform in the water maze test. It also reduced the time spent in the target quadrant and the number of times the rat passed through the target quadrant. These were all signs and confirmations of Alzheimer's disease in the rat. Some studies have reported results similar to ours. For example, it was observed in diabetic rats induced by STZ, the time and distance traveled to the platform increased in comparison with the control. However, the exact mechanisms and interrelationships between periodontitis and AD are not well understood. It is unclear whether systemic inflammation precedes dementia or whether neuroinflammation itself leads to systemic inflammation, although systemic inflammatory markers are elevated in some AD patients. As these studies show, there is a direct and reciprocal relationship between cognitive decline and periodontitis. Therefore, treatment of periodontitis may be a possible therapeutic option for AD and vice versa. The risk of dementia and vice versa appears to be reduced by early diagnosis and prevention of periodontitis. Therefore, serious efforts to prevent and treat AD and to improve physical hygiene in AD patients are recommended.

تاثیر بیماری آلزایمر تجربی بر سلول‌های التهابی، فیبرهای کلاژن و عروق جدید پریدونتال در رت‌های نر

محمد صوفی آبادی، فاطمه سمیعی، محمد حسین اسماعیلی*

مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۸۳۳۳۶۰۰۱ فاکس: ۰۲۸۳۳۳۳۰۵۳ پست الکترونیک: esmail66@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: تمایل به افزایش خطر ابتلا به زوال عقل در بیماران مبتلا به پریدونتیت وجود دارد ولی حالت عکس آن یعنی نقش بیماری آلزایمر بر بیماری پریدونتال هنوز نامشخص است، بنابراین در این مطالعه تاثیر بیماری آلزایمر تجربی بر سلول‌های التهابی پریدونتال، فیبرهای کلاژن و عروق جدید در رت‌های نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۱۶ سر رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۳۰ گرم، به صورت تصادفی، به ۲ گروه کنترل (سالین) و گروه تحت تیمار با ۳ میلی گرم/ کیلوگرم استرپتوزوتوسین (تزریق دو طرفه در بطن‌های جانبی، با حجم ۱۰ میکرولیتر، در هر دو گروه) تقسیم شدند. پس از ۴ هفته تیمار، در دو گروه آزمایش ماز آبی موریس بعمل آمد. سپس نمونه برداری از پاپیلای اطراف دو دندان برش دهنده مرکزی موش‌ها با بیهوشی عمیق انجام شد. نمونه‌ها پس از ثابت شدن و تهیه بلوک پارافین، برش‌های ۵ میکرونی سریالی تهیه شد. پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، میزان سلول‌های التهابی (ائوزینوفیل، ماست سل، سلول‌های پلی مورفونوکلئر)، رگ‌زایی و فیبروبلاست به کمک میکروسکوپ شمارش شدند. داده‌ها با نرم افزار SPSS-21 و آزمون T مستقل تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد که بیماری آلزایمر موجب افزایش سلول‌های التهابی پریدونتال، فیبرهای کلاژن و عروق جدید در لته موش‌ها می‌شود که تفاوت این تغییرات بین گروه تجربی و کنترل در همه پارامترها معنی‌دار بود ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: برطبق این یافته‌ها بیماری آلزایمر موجب بروز و یا تشدید التهاب و افزایش نرخ بیماری‌های پریدونتال در موش می‌شود و ممکن است همین اثر را هم در انسان داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، سلول‌های التهابی، بیماری پریدونتال، فیبرهای کلاژن، رت

دریافت: ۱۴۰۲/۱/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۶

مقدمه

بیماری‌ها می‌توانند حاصل نقایص تکاملی، التهابی، تروماتیک، نئوپلاستیک، ژنتیکی و یا با منشاء متابولیک باشند. اگرچه بیماری پریدونتال معمولاً به اختلالات

بیماری پریدونتال به بیماری ارثی یا اکتسابی بافت‌های احاطه‌کننده دندان (لته) اطلاق می‌شود که این

التهابی شایع مثل ژنژیویت و پریودنتیت که توسط میکروفلورپاتوژن در بیوفيلم پلاک دندانی که به صورت روزانه تشکیل می شود اشاره می کند [۱،۲]. باکتری ها برای ایجاد بیماری پریودنتال ضروری هستند ولی وجود یک میزبان مستعد نیز لازم است، پاسخ ایمنی التهابی که در لثه و بافت های پریودنتال در پاسخ به حضور پلاک باکتریایی توسعه یافته و منجر به تخریب ساختارهای احاطه کننده دندان می شود که نهایتاً منجر به تظاهرات بالینی پریودنتیت می شود، پاسخ میزبان به صورت اساسی محافظت کننده است اما هم پاسخ بیشتر از حد و هم پاسخ کمتر از حد ایمنی موجب تخریب بافتی می شود. هم پاسخ ایمنی و هم باکتری ها فاکتورهای کموتاکتیک آزاد می کنند که موجب ارتشاح پلی مورفونوکلئرها به بافت می شود که اگر لکوسیت ها برای مدت طولانی باقی بمانند آنزیم هایی را آزاد می کنند که موجب تخریب بافتی می شوند [۳-۵].

بیماری آلزایمر (AD) نوعی بیماری نورودژنراتیو پیشرونده تدریجی و غیرقابل برگشت است که موجب اختلال حافظه، کاهش عملکردهای شناختی و توانایی های فکری، همچنین تغییرات رفتاری می گردد [۶]. این بیماری با تجمع داخل و خارج سلولی پلاک های بتا آمیلوئیدی و پروتئین Tau هیپرفسفریله و از بین رفتن سیناپس ها و نورون ها شناخته می شود [۷]. بیماری آلزایمر پس از سرطان، بیماری قلبی و سکنه به چهارمین بیماری مرگبار در میان سالمندان تبدیل شده است [۸] و در سطح فردی، به طور قابل توجهی منجر به کوتاهی طول عمر می شود و یکی از علل اصلی ناتوانی جسمی، و کاهش کیفیت زندگی در میان سالمندان است [۹]. مطالعات اخیر نشان داده اند که ممکن است ارتباطی بین عفونت دهان و بیماری های سیستمیک وجود داشته باشد. شواهد اخیر، ارتباط دو یا چند طرفه بین بیماری پریودنتال و بیماری عروق کرونر، سکنه مغزی، دیابت، وزن کم هنگام تولد زودرس و پوکی استخوان را تایید می کند

[۱۰]. چندین مطالعه در دهه گذشته، نشان داده است که بین بیماری پریودنتال (PD) و بیماری آلزایمر (AD) ارتباط وجود دارد. در یک بررسی سیستماتیک متاآنالیز داده ها ارتباط معنی داری بین PD و AD نشان داد. التهاب نقش مهمی در هر دو روند بیماری ایفا و به عنوان یک حلقه اتصال بین پریودنتیت و AD عمل می کند [۱۱]. همچنین گزارش شده بین بیماری پارکینسون (PD) و پریودنتیت ارتباط وجود دارد. و در موارد مبتلا به PD و پریودنتیت، سطوح افزایش یافته گلبول های سفید خون، بازوفیل ها و نوتروفیل های سگمنته مشاهده شده است [۱۲]. تحقیقات نشان داده است که تزریق داخل بطنی STZ با مهار سنتز ATP و استیل کوآنزیم A و در نتیجه کاهش سنتز استیل کولین موجب آسیب عملکردهای شناختی شده و آلزایمر تجربی ایجاد می کند. لذا از STZ به عنوان مدل تجربی بیماری آلزایمر در مطالعات حیوانی استفاده می گردد [۱۳]. مطالعاتی که روی بیماری لثه و آلزایمر انجام شده است هنوز کم بوده و در ابتدای راه قرار دارد و از سوی دیگر با توجه به اهمیت موضوع، هدف این مطالعه تعیین اثر آلزایمر تجربی بر بیماری التهابی لثه در رت های نر بود.

روش کار

این مطالعه تجربی در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام گرفت. روش کار این تحقیق بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی، و تصویب کمیته اخلاق دانشگاه با کد IR.QUMS.AEC.1402.001 بود. رت های بالغ نر نژاد ویستار از انستیتو پاستور کرج در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۳۰ گرم خریداری شدند و در اتاق حیوانات در شرایط دوره ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰-۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۵۵-۴۵ درصد نگهداری شدند. در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذای تهیه شده

تولیدین بلو، ماست سل‌ها و فیبروبلاست‌ها به کمک میکروسکوپ با بزرگنمایی ($\times 400$) شمارش شدند. تمایز سلول‌ها از هم بر اساس ویژگی‌های مورفولوژیک آن‌ها بود [۱۵].

محاسبات آماری

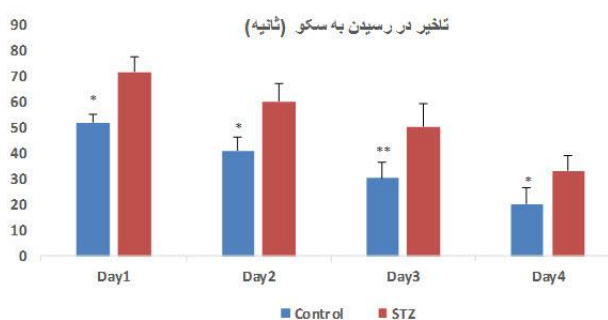
با استفاده از نرم افزار SPSS-21 و آزمون کولموگروف-اسمیرنوف از نرمال بودن توزیع داده‌ها اطمینان حاصل گردید. سپس اختلاف متغیرهای مختلف بین دو گروه با آزمون T مستقل بررسی و تحلیل شد. $p < 0.05$ به عنوان شاخص معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه میانگین مدت زمان سپری شده تا یافتن

سکوی پنهان در گروه‌های مورد مطالعه

زمان سپری شده^۱ و تا یافتن سکوی پنهان بعنوان معیاری از یادگیری فضایی محاسبه می‌شود. یافته‌های این مطالعه نشان داد که موش‌های گروه استرپتوزوتوسین نسبت به گروه سالین (کنترل) در ۴ روز دوره آموزش مسافت بیشتری را در ماز آبی طی کردند و به شکل معناداری در هر روز از نظر زمان رسیدن به سکوی نجات کندتر بودند (شکل ۱).

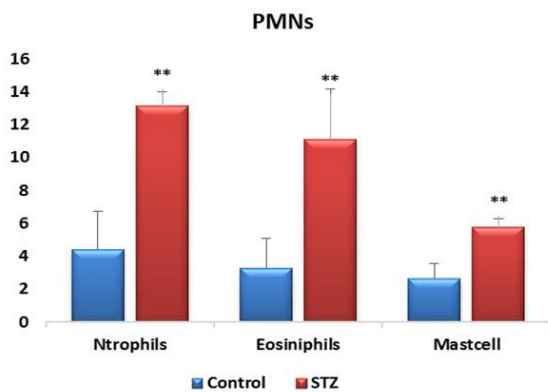


شکل ۱. اثر STZ بر میانگین مدت زمان تأخیر در رسیدن به سکوی. هر ستون معرف $\text{Mean} \pm \text{S.E.M}$ است. $p < 0.05$ و $p < 0.01$ ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل

¹ Escape Latency

از کارخانه خوراک پارس دام تهران و آب آشامیدنی شهری استفاده کردند. ۱۶ سر رت صحرایی ویستار نر، به صورت تصادفی، به دو گروه ۱. کنترل (نرمال سالین، ۱۰ میکرولیتر)، و ۲. گروه تیمار با ۳ میلی گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین (جهت القای آلزایمر) تقسیم شدند. ۱۰ میکرولیتر از محلول سالین یا استرپتوزوتوسین به وسیله جراحی استرئوتاکسی به درون هر کدام از بطن‌های جانبی مغز با مختصات بر حسب برکما: $AP = -0.5$, $ML = \pm 1.2$, $DV = -3.2$ یکبار تزریق شد. در این جراحی ابتدا حیوانات با استفاده از کتامین/زایلازین ($50/5 \text{ mg/kg}$) بیهوش و سپس در دستگاه استرئوتاکس قرار داده شدند و پس از ثابت کردن حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه و یافتن نقطه برکما به عنوان مرجع، با استفاده از اطلس پاکسینوز به روش استرئوتاکسی محل مورد نظر تزریق در دو طرف سر نشانه گذاری گردید. بعد از علامت گذاری نقاط هدف بر روی سطح جمجمه، دو سوراخ به کمک دریل دندانپزشکی ایجاد شد و سپس با استفاده از سرنگ هاملتون داروها به صورت دو طرفه به درون بطن‌های جانبی به آرامی تزریق شد. حجم نمونه‌ها با توجه به مطالعات مشابه تعیین گردید. ۴ هفته پس از تزریق، دو گروه ابتدا با ماز آبی مورس مورد آزمایش قرار گرفتند که متغیرهای مورد بررسی در این آزمون، مدت زمان رسیدن به سکوی، مدت زمان حضور در ربع هدف و تعداد دفعات عبور از ربع هدف بود [۱۳، ۱۴]. نمونه برداری از پایلای اطراف دو دندان برش‌دهنده (نیش) مرکزی پس از بیهوشی عمیق با کتامین و زایلازین (۱۰۰ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن) انجام شد. برش‌های ۵ میکرونی سریالی از نمونه‌ها پس از ثابت شدن و بلوک پارافین با میکروتوم تهیه شد. پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، میزان سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها)، میزان رگ‌زایی و با رنگ آمیزی

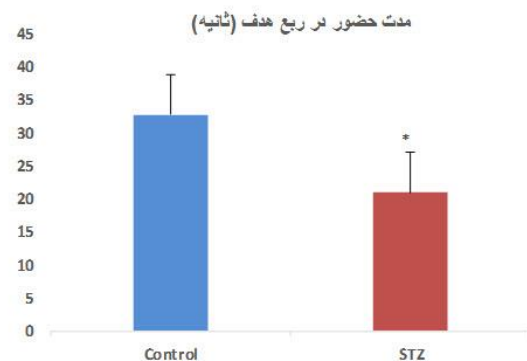
موجود در بیوپسی لثه بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p < 0.001$). نتایج نشان داد تعداد ماست سل در گروه کنترل $2/62 \pm 0/32$ در مقایسه با گروه STZ $5/65 \pm 0/5$ بود. تفاوت معنی‌داری در میزان تعداد ماست سل‌ها بین گروه کنترل و گروه STZ وجود داشت ($p < 0.001$). در مجموع نتایج نشان داد که تعداد PMN، ائوزینوفیل و ماست سل‌ها در گروه تحت درمان با STZ در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد که این شرایط التهابی حاد را در بافت لثه تداعی می‌کند (شکل ۴).



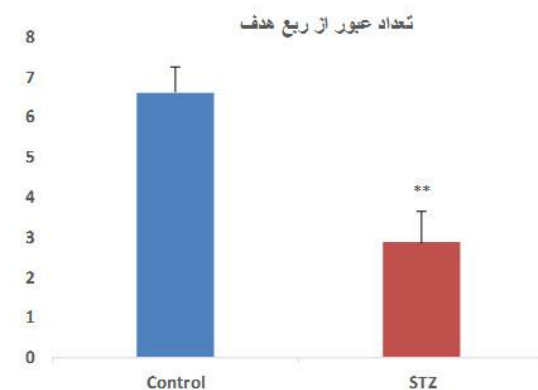
شکل ۴. مقایسه میانگین تعداد Neutrophil، Eosinophil و Mast cell (×۴۰۰)

همچنین تغییرات تعداد فیبروبلاست‌ها و دانسیته رسوب کلاژن در موش‌های تحت درمان با استرپتوزوسین، تعداد فیبروبلاست‌ها و چگالی رسوب کلاژن ارزیابی شد. بر اساس یافته‌ها، میانگین تعداد فیبروبلاست در گروه کنترل $19/87 \pm 1/24$ و در گروه STZ $40/62 \pm 1/84$ بود ($p < 0.001$). میزان چگالی کلاژن در گروه کنترل $1/74 \pm 0/7$ و در گروه STZ $2/75 \pm 0/46$ بود. تعداد عروق جدید در گروه کنترل $1/75 \pm 0/88$ و در گروه STZ $4/37 \pm 0/91$ بود. شمارش شد ($p < 0.014$). علاوه بر این، به منظور آزمایش اینکه آیا آلزایمر تجربی ممکن است میزان اپیتلیالیزاسیون مجدد لثه و همچنین انتقال از مرحله التهابی به مرحله تکثیر را تغییر دهد یا خیر، اپیتلیال مجدد و بافت گرانولاسیون تشکیل شده، اندازه‌گیری

همچنین گروه STZ در آزمون پروب از نظر میزان زمان سپری‌شده در ربع هدف و تعداد دفعات عبور از ربع هدف (محل قبلی سکوی پنهان) بطور معنی‌داری ضعیف‌تر از گروه سالین عمل کردند. مدت زمان حضور و تعداد عبور از ربع هدف بعنوان معیاری از حافظه فضایی محاسبه می‌شود (شکل ۲ و ۳).



شکل ۲. اثر STZ بر میانگین مدت زمان حضور در ربع هدف $p < 0.05$ * تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمر و کنترل

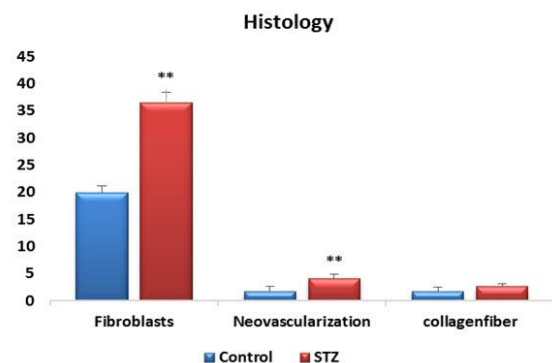


شکل ۳. اثر STZ بر تعداد عبور از ربع هدف. هر ستون معرف $Mean \pm S.E.M$ است. $P < 0.01$ ** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل

مطالعات هیستومرفولوژیک

بر اساس یافته‌ها، میانگین تعداد سلول‌های فاگوسیت PMN در گروه شاهد $4/37 \pm 0/28$ و گروه STZ $14/25 \pm 0/88$ بود. آزمون ANOVA تفاوت معنی‌داری را در میزان تعداد PMN بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.001$). میانگین تعداد سلول‌های ائوزینوفیل در گروه کنترل $3/25 \pm 0/64$ و در گروه STZ $11/12 \pm 1/07$ بود، که بین ائوزینوفیل‌های

شد که تفاوت مهمی بین سرعت اپیتلیالیزاسیون و تشکیل بافت گرانوله وجود نداشت (شکل ۵).



شکل ۵. مقایسه میانگین تعداد فیبروبلاست‌ها، عروق جدید و دانسیته رسوب کلاژن در دو گروه.

بحث

در این مطالعه اثر آلزایمر تجربی بر بیماری التهابی لته در موش‌های صحرایی نر بررسی شد. نتایج نشان داد که تزریق STZ مدت زمان رسیدن به سکو را در آزمون ماز آبی افزایش می‌دهد. همچنین مدت زمان حضور در ربع هدف و تعداد دفعات عبور از ربع هدف را کاهش می‌بخشد که همگی نشانه و تاییدی بر آلزایمری شدن موش‌ها بود. همچنین بر اساس نتایج آزمایش در گروه تیمار شده با STZ شاخص‌های التهابی لته (تعداد فاگوسیت‌های PMNs، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها) نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری پیدا کرد که این تغییرات نشان می‌دهد که آلزایمر تجربی علائم شبیه به بیماری التهابی لته را ایجاد کرده است. در همین رابطه برخی از مطالعات، نتایج نزدیک به یافته‌های مطالعه حاضر را گزارش کرده‌اند. برای مثال در مطالعه قبلی محققین در سال ۲۰۱۹ مشاهده شد که موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوسین در آزمون MWM دچار اختلال حافظه می‌شوند و تزریق STZ زمان و مسافت طی‌شده تا رسیدن به سکو را در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌دهد [۱۳]. نصری و همکاران نیز یافته مشابهی را در موش‌هایی که STZ دریافت کرده

بودند گزارش نمودند [۱۶]. اختر و همکاران نیز اثرات STZ بر یادگیری فضایی موش‌ها در آزمون MWM بررسی نموده و دریافتند که STZ به طور قابل توجهی سبب افزایش مدت زمان رسیدن به سکو و کاهش میزان حضور در ربع هدف می‌گردد [۱۷]. بر اساس نتایج این مطالعه نیز STZ به شکل معناداری مدت زمان برای یافتن سکو در آزمون MWM را افزایش داد و سبب اختلال در یادگیری موش‌ها شد.

بیماری پریدنتال یک وضعیت ایمنی مخرب بافتی و التهابی ناشی از افزایش کلونیزاسیون میکروارگانیزم‌های بیماری‌زا، به نام پریدنتوپاتوزن‌ها، در پلاک‌های دندان‌های زیر لثه ای است. این بیماری منجر به تخریب بافت‌های نگهدارنده دندان می‌شود. تخریب فیبرهای پریدنتال ممکن است توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و متالوپروتئین‌های ماتریکس (MMPs) آزاد شده از سلول‌های سیستم ایمنی متعلق به سیستم ایمنی ذاتی مانند فاگوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئار (PMNs) در هنگام مبارزه با پریدنتوپاتوزن‌ها ایجاد شود [۱۸].

بر اساس نتایج مطالعه حاضر بیماری آلزایمر که با زوال عقل همراه است موجب افزایش وضعیت التهابی لته شده و با پریدنتیت همراه خواهد شد. پریدنتیت با افزایش شدت زوال عقل AD افزایش می‌یابد. در یک مطالعه کوهورت مشاهده‌ای شش ماهه، ۶۰ شرکت کننده ساکن در جامعه مبتلا به بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط مورد ارزیابی شناختی و نمونه خون برای سنجش نشانگرهای التهابی سیستمیک قرار گرفتند که طی یک دوره پیگیری شش ماهه ارزیابی، وجود پریدنتیت مرتبط با وضعیت شناختی مسجل شد. بر اساس فرضیات پریدنتیت با افزایش نسبی عوامل سیستمیک پیش التهابی و یا کاهش حالت ضد التهابی ارتباط دارد [۱۹].

افزایش خطر بیماری پریدنتیت در بیماری آلزایمر ممکن است به دلیل کاهش توانایی مراقبت از بهداشت دهان با پیشرفت بیماری شایع‌تر شود.

درمان پریودنتیت ممکن است یک گزینه احتمالی درمانی در AD و بالعکس باشد [۲۴،۲۵].

نتیجه‌گیری

به طور خلاصه این‌که، در مطالعه حاضر مشخص گردید آلزایمر تجربی ممکن است از طریق افزایش واسطه‌های التهابی مانند لکوسیت‌های PMN، تعداد ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها، بر ساختمان و عملکرد لته تاثیر و منجر به افزایش خطر پریودنتیت در موش‌های صحرایی گردد و احتمال می‌رود که همین اثر را هم در مورد انسان داشته باشد که نیاز به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است. به نظر می‌رسد که تشخیص زودهنگام و پیشگیری از پریودنتیت مزمن ممکن است به کاهش خطر زوال عقل منجر شود و نیز برعکس. لذا پیشگیری و درمان جدی بیماری آلزایمر و رعایت بیشتر بهداشت جسمی در بیماران آلزایمری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ای با عنوان مقاله حاضر می‌باشد. نویسندگان بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین که در اجرای هر چه بهتر تحقیق یاری کردند صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

تعارض منافع

در این پژوهش هیچ گونه تضاد منافی برای نویسندگان وجود ندارد.

همچنین سطوح بالای آنتی‌بادی‌ها به دنبال تکثیر باکتری‌های پریودنتال با افزایش وضعیت پیش التهابی سیستمیک همراه خواهد شد. گزارش شده است که افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی سرم با افزایش نرخ کاهش شناختی در بیماری آلزایمر مرتبط است و ممکن است که پریودنتیت با افزایش شدت زوال عقل و کاهش سریع‌تر قوای شناختی در بیماری آلزایمر مرتبط باشد [۲۰].

شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که التهاب نقش کلیدی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر (AD) ایفا می‌کند. اگرچه التهاب در هر دو بیماری وجود دارد ولی هنوز مکانیسم‌های دقیق و پیوندهای متقابل بین پریودنتیت و AD به خوبی شناخته شده نیست [۲۱]. به نظر می‌رسد که نشانگرهای التهابی در افراد مبتلا به AD بیشتر از گروه کنترل همسان با سن طبیعی باشد. سطوح IL-6 خون و $\alpha 1$ -آنتی کیموترپسین در برخی از بیماران مبتلا به AD در مقایسه با گروه شاهد افزایش می‌یابد. اگرچه نشانگرهای التهابی سیستمیک در برخی از بیماران AD افزایش می‌یابد، ولی مشخص نیست که آیا التهاب سیستمیک مقدم بر زوال عقل است یا اینکه التهاب عصبی خود ممکن است منجر به التهاب سیستمیک شود [۲۲]. شواهد فزاینده‌ای برای حمایت از نقش التهاب سیستمیک وجود دارد. مطالعات مقطعی وجود افزایش یک حالت پیش التهابی سیستمیک همراه با افزایش پروفایل سیتوکین‌های پیش‌التهابی سرم را نشان داده است [۲۳]. همانطور که این مطالعات نشان می‌دهد، رابطه مستقیم و دو طرفه بین زوال شناختی و پریودنتیت وجود دارد. بنابراین

References

- 1- Rutger PG. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. J Oral Microbiol. 2012; 4: doi: 10.3402/jom.v4i0.11829.
- 2- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. J The lancet. 2005; 366: 1809-20.
- 3- Joss A, Alder R, Lang NP. Bleeding on probing: a parameter for monitoring periodontal conditions in clinical practice. J Clin Periodontal. 1994; 21(6):402-408.

- 4- Armitage GC. The complete periodontal examination. *J Periodontol*. 2004; 34:22-33.
- 5- Kinney JS, Ramseyer C, Giannobile WV. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1098:230–51.
- 6- Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64 Suppl 9:7-10.
- 7- Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1985; 42(11): 1097-1105.
- 8- Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's disease: past, present, and future. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017; 23(9-10):818-31.
- 9- Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch Med Res*. 2012; 43(8):600-08.
- 10- Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev*. 2000; 13(4):547-58.
- 11- Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(17):1-14.
- 12- Botelho J, Lyra P, Proença L, Godinho C, Mendes JJ, Machado V. Relationship between blood and standard biochemistry levels with periodontitis in Parkinson's Disease patients: Data from the NHANES 2011-2012. *J Pers Med*. 2020; 25; 10(3):69.
- 13- Sofiabadi M, Esmaeili MH, Mafi AM. Effects of morphine on spatial learning and memory in Healthy Rats and Streptozotocin Rat Model of Alzheimer's disease. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2019; 27(2):141-153. (full text in Persian)
- 14- Tomás Pereira I, Burwell RD. Using the spatial learning index to evaluate performance on the water maze. *Behav Neurosci*. 2015;129(4):533-9.
- 15- Samiee-Rad F, Sofiabadi M, Habibian Z, Gheibi N. Effects of the oral administration of silver nanoparticles on wound healing in male rats. *Wound Practice Res*. 2020; 28(1):8-16.
- 16- Nasri S, Rahimi M, Mozafari M. Effect of quercetin on learning and memory in STZ-induced diabetic rat. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2015; 16 (4):34-41. (full text in Persian)
- 17- Akhtar A, Bishnoi M, Pilkhwal SS. Sodium orthovanadate improves learning and memory in intracerebroventricular-streptozotocin rat model of Alzheimer's disease through modulation of brain insulin resistance induced tau pathology. *Brain Res Bull*. 2020; 164: 83-97.
- 18- Breivik T, Opstad PK, Engstad R, Gundersen G, Gjermo P, Preus H. Soluble b-1,3/1,6-glucan from yeast inhibits experimental periodontal disease in Wistar rats. *J Clin Periodontol*. 2005; 32: 347–352.
- 19- Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, et al. Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*. 2016; 11(3):1-9.
- 20- Sparks SP, Steffen MJ, Smith C, Jicha G, Ebersole JL, Abner E, et al. Serum antibodies to periodontal pathogens are a risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012; 8(3):196-203.
- 21- Francisco BT, Miki TS, Filipe CM, Rui DP, Elizabeth S, Cristiane SF. Periodontitis and Alzheimer's Disease: A possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9:327.
- 22- Amber W, Eileen MC, Margaret G. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008; 4(5): 865–876.
- 23- Said-Sadier N, Sayegh B, Farah R, Abbas LA, Dweik R, Tang N, et al. Association between periodontal disease and cognitive impairment in adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(6):4707.
- 24- Kubota T, Maruyama S, Abe D, Tomita T, Morozumi T, Nakasone N, et al. Amyloid beta (A4) precursor protein expression in human periodontitis-affected gingival tissues. *Arch Oral Biol*. 2014; 59: 586–594.
- 25- Murakami S. Periodontal tissue regeneration by signalling molecule(s): What role does basic fibroblast growth factor (FGF-2) have in periodontal therapy? *Periodontol*. 2011; 56:188-208.