Journal of Cell and Tissue
https://jct.araku.ac.ir
ISSN: 2345-3567

The effect of a period of endurance training along with sumac extract supplementation on inflammatory and apoptotic factors in Alzheimer's male rats

Yeganeh Hashemi A[a], Saremi A[b,c]*, Afarinesh Khaki M[c]

[a] Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

[b] Professor of Exercise Physiology, Department of Sports Science, Faculty of Physical Education, Arak University, Arak, Iran

[c] Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Original Article

Use your device to scan and read the article online

Citation: Yeganeh Hashemi A, Saremi A, Afarinesh Khaki M. The effect of a period of endurance training along with sumac extract supplementation on inflammatory and apoptotic factors in Alzheimer's male rats. Journal of Cell and Tissue. 2024; 15(2):97-112.

https:// 10.61186/JCT.15.2.97

KEYWORDS

sumac
bax
casp3
IL-18
bcl2

ABSTRACT

Aim: Alzheimer's is a neurological disorder characterized by cognitive decline, neuron loss, and eventually dementia. On the other hand, studies have shown that physical activity causes synaptic plasticity, improves cognitive performance, increases memory and learning, reduces anxiety and depression, and protects the brain against neuron-destroying diseases in humans and animals. In addition, sumac has a high antioxidant capacity and can be useful in relieving Alzheimer's disease. According to the studies conducted on the positive effect of exercise on cognitive functions and increasing the antioxidant capacity (including receiving sumac) in improving the process of Alzheimer's disease, the effect of these two factors together on the inflammatory factors of Alzheimer's patients has not been investigated. The purpose of the present study was to investigate the effect of a period of endurance training along with sumac supplementation on inflammatory and apoptotic indices in Alzheimer's male rats.

Materials and Methods: The current research is experimental with a post-test and controlled design with a control group and a placebo. 35 rats (with an average age of 4 to 5 weeks and an average weight of 180 to 200 grams) were randomly divided into control group, Alzheimer's disease, Alzheimer's disease with sumac supplementation, Alzheimer's disease with endurance exercise, and

* Corresponding author. Tel.:08632629002; Fax: 0863262900
E-mail address: a-saremiaraku.ac.ir
DOI: https://doi.org/10.61186/JCT.15.2.97
Received: 12 Feb. 2024; Received in revised form: 18 Jun.. 2024; Accepted: 7 Jul. 2024
Original Article
© Author

Alzheimer's disease with endurance exercise and sumac supplementation. Alzheimer's induction was done by injecting 8 mg/kg of trimethyl tin chloride along with 200 microliters of normal saline. To feed the sumac (Rhus coriaria L)) to rats, the top branch of the sumac plant was ground. The powder obtained from it was mixed with the food of rats at a ratio of ten percent. Then, the mixture was made into a paste and molded into a plate and dried. Endurance training was done in the form of swimming in a special rat pool with dimensions of 80 x 50 x 50 cm, with a water wave maker and water with a temperature of 30 to 33 degrees. Endurance swimming exercises were performed for 12 weeks and 5 days a week. 48 hours after the end of the training program, the rats were anesthetized. 5 ml of blood sample was taken from the heart and transferred to gel tubes. Then the serum was separated by a centrifuge model 5804 manufactured by Eppendorf and transferred to a microtube and a negative twenty-degree freezer. The levels of IL-18, bax, bcl2 and cas3 were analyzed using ELISA method. Data were analyzed using one-way ANOVA test and Tukey's post hoc test ($P<0.05$).

Results: We found that induction of Alzheimer's disease increases IL-18, bax, bcl2 and cas3 proteins ($p=0.001$). After 12 weeks of intervention, the level of IL-18, bax, bcl2 and cas3 proteins in the Alzheimer group + endurance exercise was significantly lower than the Alzheimer group ($p=0.001$). On the other hand, there was no significant difference between Alzheimer's + endurance training and Alzheimer's + endurance + sumac groups in terms of IL-18, bax, bcl2 and cas3 protein levels ($p>0.05$).

Conclusion: Epidemiological studies suggest the reduction of inflammation in the prevention and treatment of Alzheimer's. However, clinical evidence does not consider the use of anti-inflammatory drugs to be very successful. Both sumac and exercise are strong antioxidants and anti-inflammatory agents, which probably have double positive physiological effects when they are placed next to each other. Our findings suggest that endurance training improves the level of inflammatory indices in Alzheimer's rat, although adding sumac to the exercise program is not likely to improve apoptotic and inflammatory indices.

سلول و بافت، دوره ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳، صفحات ۹۷ تا ۱۲۷

سلول و بافت

شاپا الکترونیکی: ۳۵۶۷-۲۳۴۵

تاثیر یک دوره تمرین استقامتی به همراه دریافت عصاره سماق بر شاخص‌های التهابی و آپوپتوزیسی موش‌های نر آلزایمری

اکبر یگانه هاشمی[۱]، عباس صارمی [۱و۲*]، محمدرضا آفرینش خاکی [۳]

[۱] گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران (akbaryeganehashemi@gmail.com)

[۲] استاد فیزیولوژی ورزش،دانشکده علوم ورزشی،دانشگاه اراک،اراک،ایران (a-saremiaraku.ac.ir)

[۳] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، انسیتیو نورو فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران (r.afarinesh@kmu.ac.ir)

واژگان کلیدی

سماق
bax
casp3
IL-18
bcl2

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲۳

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۳/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۷

چکیده

هدف: آلزایمر یک اختلال عصبی است که با کاهش عمل‌کرد شناختی، ازدست‌دادن نورون و در نهایت زوال عقل مشخص می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر یک دوره تمرین استقامتی به‌همراه دریافت مکمل سماق بر شاخص‌های التهابی و آپوپتوزیسی در موش‌های نر آلزایمری بود. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش به‌صورت تصادفی به گروه کنترل، آلزایمری، آلزایمری با دریافت مکمل سماق، آلزایمری با تمرین استقامتی و آلزایمری با تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق تقسیم شدند. القای آلزایمر، توسط تزریق ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید به‌همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین انجام شد. تمرینات استقامتی شنا، به‌مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. سطوح IL-18، bax، bcl2 و cas3 با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون آنوای یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد تحلیل قرار گرفت (p<۰/۰۵). **نتایج:** نشان داد القای بیماری آلزایمر موجب افزایش پروتئین‌های IL-18، bax، bcl2 و cas3 می‌شود (p=۰/۰۰۱). پس از ۱۲ هفته مداخله، سطح پروتئین‌های IL-18، bax، bcl2 و cas3 در گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی نسبت به گروه آلزایمری شده به‌طور معنی‌دار کمتر بود (p=۰/۰۰۱). از سویی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آلزایمری شده+تمرین استقامتی و آلزایمری شده+تمرین استقامتی+سماق از نظر سطح پروتئین‌های IL-18، bax، bcl2 و cas3 وجود نداشت (p> ۰/۰۵). **نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که تمرین استقامتی موجب بهبود سطح شاخص‌های التهابی در موش‌های آلزایمری می‌شود، هر چند اضافه کردن سماق به برنامه ورزشی احتمالا با بهبود بیشتر در شاخص‌های آپوپتوزیسی و التهابی همراه نیست.

۱- مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) یک اختلال عصبی و شایع‌ترین علت زوال عقل است و با کاهش عمل‌کرد شناختی و از دست‌دادن نورون مشخص می‌شود. مهم‌ترین خصوصیات پاتوفیزیولوژی دخیل در بیماری آلزایمر عبارتند از اختلال

* نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۸۶۳۲۶۲۹۰۰۲ فکس: ۰۸۶۳۲۶۲۹۰۰

آدرس پست الکترونیک: a-saremiaraku.ac.ir

عمل‌کـرد سیســتم کولینرژیک (Cholinergic)، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، و سمیت عصبی ناشی از واسطه عصبی گلوتامات (۱). التهاب سیستمیک منجر به افزایش سطح واسطه‌های پیش التهابی می‌شود (۲). باتوجه‌به نقش مهم التهاب در پاتوژنز AD، واسطه‌های التهابی متعددی مانند TNF-α (Tumor Necrosis Factor Alpha) وIL-1β (Interleukin 1 beta) به‌عنوان نشانگر AD پیشنهاد شده است. علاوه بر این، بیماری‌های مرتبط با التهاب سیستمیک یا موضعی، از جمله عفونت‌ها، اختلالات عروق مغزی و چاقی، به‌عنوان عوامل خطر برای ایجاد AD معرفی شده‌اند (۳). از سوی دیگر عواملی مانند تری متیل تین کلراید (Trimethyltin chloride) که در صنعت و کشاورزی کاربرد فراوانی دارد یک ترکیب آلی با تاثیرات نوروتوکسیک قوی است که با تخریب نورونی در مناطق انتخابی از مغز شامل سیستم لیمبیک و به‌ویژه هیپوکامپ شناخته می شود. افرادی که به‌طور تصادفی در معرض TMT قرار می‌گیرند دچار سندرومی با مشخصات تشنج، سرگیجه کاهش حافظه و پرخاشگری می‌شوند. علاوه بر این تحقیقات انجام گرفته در مورد تحلیل ناشی از TMT نشان داده اند که مسمومیت با آن سبب کاهش بیان فاکتور نورون زایی مشتق شده از مغز در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی و از جمله هیپوکامپ می‌شود. اینترلوکین ۱۸ (IL-18) (Interleukin 18) یک سایتوکین پیش التهابی قوی است که در دفاع در برابر عفونت‌ها نقش دارد و پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم می‌کند. IL-18 به‌طور بالقوه می‌تواند فعالیت سلول‌های ایمنی التهابی را که منجر به خودایمنی می‌شود، القا کند (۴). عمل‌کرد IL-18 در سیستم عصبی مرکزی اخیرا با تاکید ویژه بر نقش التهاب موضعی و آسیب عصبی مورد بررسی قرار گرفته است (۵). آپوپتوزیس یکی از مکانیسم‌های اصلی در توسعه و هومئوستازی بافت‌های مختلف برای حذف سلول‌های ناخواسته، جهش‌یافته و خطرناک از طریق مسیر ذاتی است. یکی از مسیرهای دخیل در القای آپوپتوزیس اعضای خانواده Bcl-2 است که با فعال‌کردن Bax منجر به نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌شود (۶). مسیر اصلی برای افزایش آپوپتوزیس وابسته به میتوکندری بر اساس فعالیت کاسپازها است که با انتشار مداوم سیتوکروم C میتوکندری انجام می‌شود (۷). عفونت و استرس سلولی باعث تجمع کمپلکس‌های التهابی متعارف و غیرمتعارف می‌شود که کاسپازهای التهابی را فعال می‌کنند. این کاسپازهای التهابی با توقف تکثیر درون‌سلولی پاتوژن‌ها و با درگیرکردن آزادسازی خارج سلولی سایتوکین‌های پیش التهابی و سیگنال‌های خطر، نقش کلیدی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی دارند (۸). Bcl-xL یک تنظیم‌کننده منفی فعال‌کننده کاسپاز ۳ در نورون‌های نابالغ در طول تکوین است. همچنین به‌نظر می‌رسد کاسپاز-۳ و bcl-xL عملکردهای مستقلی در مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده رشدی دارند. همان‌طور که در سلول‌های SH-SY5Y با بیان بیش از حد bcl-xL نشان‌داده‌شده است، Bcl-xL از نورون‌ها در برابر سمیت عصبی Aβ محافظت می‌کند (۹). اثرات فعالیت بدنی بر سیستم ایمنی و چگونگی آن به ماهیت و میزان تمرین بستگی دارد. مثلاً، دوره‌های ورزش حاد می‌تواند استرس اکسیداتیو را القا کند و ممکن است به‌عنوان یک محرک پیش التهابی عمل کند (۱۰). در مقابل، ورزش منظم ملایم می‌تواند پاسخ التهابی را کاهش دهد. در واقع، نشان داده شده است که ورزش با کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی (به‌عنوان‌مثال، IL-1β یا TNF-α) موجب مهار فعال‌شدن میکروگلیا و بهبود پاتوژنز AD در مدل‌های حیوانی و در بیماران می‌شود (۱۰). نشان‌داده‌شده است که تمرین ورزشی می‌تواند میکرو گلیال (Microglial) را مهار کند و با فعال‌سازی و بهبود پاتوژنز AD در مدل‌های حیوانی و در بیماران، هم‌زمان با کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی (به‌عنوان‌مثال، IL-1β یا TNF-α) همراه باشد (۱۱). در مجموع، مطالعات نشان داده‌اند، فعالیت بدنی و تمرین موجب شکل‌پذیری سیناپسی، بهبود عمل‌کرد شناختی، افزایش حافظه و یادگیری، کاهش اضطراب و افسردگی و محافظت از مغز در برابر بیماری‌های تخریب‌کننده نورون در انسان و حیوان می‌شود (۱۲). میوه سماق حاوی فلاونول‌هایی مانند، کوئرستین، تانن‌ها، می‌باشد. پلی فنول طبیعی موجود در سماق، با فعالیت آنتی‌اکسیدانت قوی خود در درمان بیماری آلزایمر نقش دارد. سماق دارای اثرات مهم بیولوژیکی از جمله خواص، آنتی‌اکسیدانت، ضد التهابی و فعالیت محافظتی قلب و عروق است. سماق به‌واسطه مهار رادیکال‌های آزاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بالایی دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدانت طبیعی و قوی

در آلزایمر می‌تواند مفید باشد (۱۳). از سوی دیگر، ورزش استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و متابولیسم انرژی را بهبود می‌بخشد. ورزش عمل‌کردهای نوروتروفیک و رگ‌زایی را فعال می‌کند، در نتیجه نوروژنز را تسهیل می‌نماید که نهایتا با بهبود عمل‌کرد حافظه و کارکردهای شناختی همراه است (۱۴). باتوجه‌به مطالعات انجام شده مبنی بر اثر تمرین بر بهبود عمل‌کردهای شناختی و تولید آنتی‌اکسیدانت‌های مختلف در روند بیماری آلزایمر (۱۴)، استفاده از سماق با خاصیت آنتی‌اکسیدانتی قوی تا کنون مطالعه‌ای مبنی بر بررسی توام این دو عامل در کنار هم بر عوامل التهابی در وضعیت آلزایمری صورت نگرفته است. همچنین استفاده از آنتی‌اکسیدانت‌های طبیعی، عوارض بسیار کم‌تری نسبت به درمان‌هایی شیمیایی بر جای خواهند گذاشت و اجرای این تحقیق می‌تواند هزینه‌های ناشی از تولیدداروهای شیمیایی و درمان را تا حد زیادی کاهش دهد؛ لذا باتوجه‌به اهمیت ذکر شده، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی همراه با دریافت عصاره سماق بر برخی عوامل التهابی مرتبط با بیماری آلزایمر است.

۲- مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون و کنترل شده با گروه شاهد و دارونما است. آزمودنی‌ها شامل ۳۵ سر موش نر از نژاد ویستار با میانگین سنی ۴ تا ۵ هفته و میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم بودند. تمامی حیوانات در طی دوره‌ی پژوهش در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات وجود داشت. موش‌ها از مرکز حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی، به‌صورت تصادفی به ۵ گروه هفت‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل سالم، ۲- گروه آلزایمری شده، ۳-گروه آلزایمری شده همراه با دریافت عصاره سماق، ۴- گروه آلزایمری شده همراه با تمرین استقامتی و ۵- گروه آلزایمری شده همراه با تمرین استقامتی و دریافت سماق.

این پژوهش از نوع تجربی است که توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد IR.iAU.B.REC.1402.004 مورد تایید قرار گرفته است.

مدل شبهه آلزایمری: یک هفته بعد از آشنایی با محیط، در موش‌های صحرایی مورد مطالعه القای آلزایمر به‌صورت ذیل اعمال گردید: مقدار ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید(TMT) ساخت شرکت سیگما آلدریچ به‌همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۵). از آزمون ماز (دستگاه ماز شعاعی هشت بازویی از جنس پلاکسی گلاس برای بررسی حافظه فضایی مورد استفاده قرار گرفت) جهت سنجش حافظه استفاده شد. آزمون ماز، حافظه فضایی کوتاه‌مدت را ارزیابی می‌کند که بر اساس حس کنجکاوی ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید ساخته شده است (۱۶).

دستگاه ماز: دستگاه ماز متشکل از یک سکوی مرکزی با قطر ۲۶ سانتی‌متر و ۸ بازو با فواصل یکسان (به‌طول ۵۰ سانتی متر و عرض ۱۰ سانتی‌متر) بود. موش‌ها در مکان‌های ثابتی قرار گرفتند.

مرحله آشنایی با ماز: در نوع استاندارد آزمون ابتدا حیوان به‌مدت سه روز با محیط آشنایی داده شد. به این منظور موش‌ها در قسمت مرکزی ماز قرار داده شدند و اجازه داده شد به‌مدت ۱۵ دقیقه ماز را طی کنند. در روز اول و دوم غذا در بازوها پخش شده بود. در روز سوم غذا به نصف تقلیل داده و فقط در ظرف تعبیه شده در انتهای بازو قرار داده شد. وقتی هر ۸ بازو توسط

موش جستجو شد جلسه خاتمه داده شد.

طرز تهیه عصاره سماق: برای خوراندن سماق (*Rhus coriaria L*)، به موش‌ها، سرشاخه گیاه سماق، آسیاب شد. پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه و خشک‌کردن قسمت‌های جدا شده در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه ساخت شرکت سونیکا ژاپن آسیاب شد، پودر به‌دست‌آمده از آن با نسبت ده درصد با غذای موش‌ها مخلوط شد. سپس، مخلوط به‌صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه‌زنی قنادی، به‌صورت پلیت قالب‌زده و خشک شد (۱۷).

برنامه تمرینات استقامتی: تمرین استقامتی به صورت شنا در آب در استخر ویژه موش به ابعاد ۸۰×۵۰×۵۰ سانتی‌متر، دارای موج ساز آب و آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه‌ی سانتی‌گراد انجام شد (جدول ۱). دوره تمرین به‌مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته اول زمان تمرین با ۱۵ دقیقه شروع شد، از هفته دوم تا پنجم در هر هفته ده دقیقه به زمان تمرین شنا افزوده شد (هفته دوم ۲۰ دقیقه، هفته سوم ۳۰ دقیقه، هفته چهارم ۴۰ دقیقه، هفته پنجم ۵۰ دقیقه). از هفته ششم تا هفته نهم مدت زمان تمرین ۶۰ دقیقه در روز بود. از هفته دهم تا دوازدهم تمرین شنا به‌مدت ۶۰ دقیقه و دو بار در روز در داخل استخر اجرا شد (۱۸).

جدول ۱: برنامه تمرینات استقامتی

هفته	مدت‌زمان (دقیقه)	فاصله بین تمرین(ساعت)
۱	۱۵	۲۴
۲	۲۰	۲۴
۳	۳۰	۲۴
۴	۴۰	۲۴
۵	۵۰	۲۴
۶	۶۰	۲۴
۷	۶۰	۲۴
۸	۶۰	۲۴
۹	۶۰	۲۴
۱۰	۶۰	۱۲
۱۱	۶۰	۱۲
۱۲	۶۰	۱۲

ارزیابی بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از پایان برنامهٔ تمرینی، موش‌ها توسط گاز پنتوباربیتال سدیم ساخت شرگت سیگما آلدریچ بی‌هوش شدند. نمونه خونی توسط سرنگ ده میلی‌لیتر از قلب به مقدار ۵ میلی‌لیتر گرفته شد و به لوله‌های ژل دار منتقل شد. سپس سرم توسط سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ دور در دقیقه به‌مدت چهار دقیقه جدا شده و به میکروتیوب و فریزر منفی بیست درجه منتقل شد و سپس در مخزن یخ خشک برای انتقال به آزمایشگاه قرار داده شد. متغیرهای مورد نظر به‌روش الایزا ارزیابی شدند. برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین ۱۸ کیت الایزا ساخت شرکت abbexa کشور انگلستان به شماره کاتالوگ abx576575 و حساسیت ۸/۱۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای سنجش کاسپاز ۳ از کیت الایزا ساخت شرکت CUSABIO محصول کشور چین با شماره کاتالوگ CSB-E08857r و میزان حساسیت ng/m 0.078 نانوگرم میلی‌لیتر و برای سنجش bcl2 از کیت الیزا ساخت شرکت LSBiO کشور آمریکا به شماره کاتالوگ LS-F4135 و حساسیت ۲۸ پیکو گرم و برای سنجش bax از کیت الیزا ساخت کشور CUSABIO ساخت کشور چین به شماره کاتالوگ csb-el002573RA و حساسیت ۶/۱۵ پیکوگرم طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد.

۳- آنالیز آماری

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرویلک استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تجزیه و تحلیل‌ها تحت نرم‌افزار

SPSS نسخه ۲۹ و در سطح معنی‌داری در P<۰/۰۵ انجام شد.

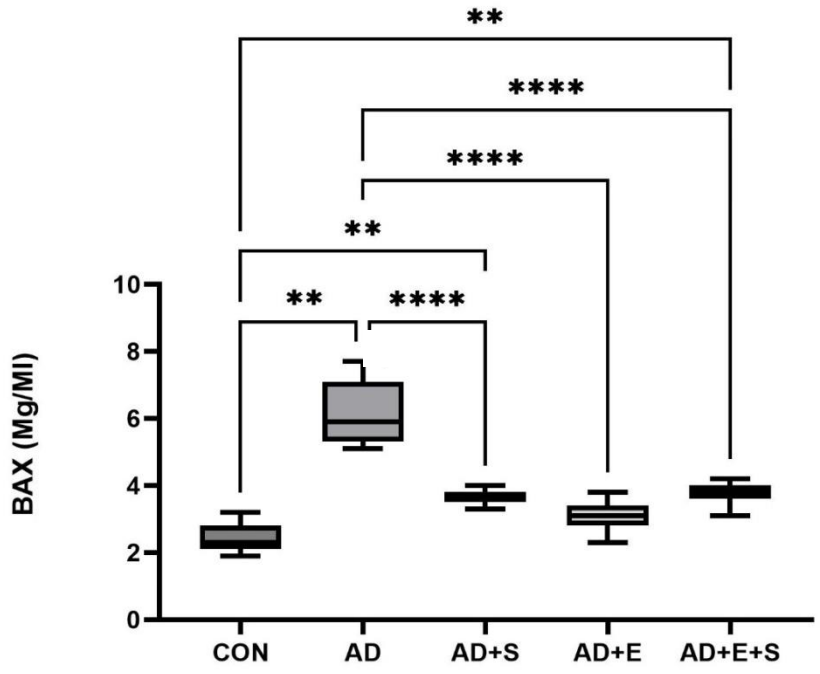
۴- نتایج

نتایج آزمون شاپیرو ویلک نشان داد داده‌های ما از توزیع طبیعی برخوردار است. لذا برای تجزیه و تحلیل دادها از آزمون پارامتریک استفاده شد. در جدول ۲ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر bax آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد (f=۴۳/۰۶ ، p<۰/۰۰۰۱).

جدول ۲: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای متغیر bax

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۵۶/۳۹	۴	۹/۴۶۴	۳۵/۸۱۷	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۹/۸۲	۳۰	۰/۲۶۴		
مجموع	۶۶/۲۲	۳۴			

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی ما دریافتیم که سطح پروتئین bax در گروه آلزایمری شده به‌طور معنی‌دار بیشتر از گروه‌های آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق (p/۰۰۰۱>)، گروه آلزایمری شده+دریافت سماق (p/۰۰۰۱>) و آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p/۰۰۰۱>) است. همچنین سطح پروتئین bax در گروه‌های آلزایمری شده+دریافت سماق، آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق و آلزایمری شده+تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت (p<۰/۰۵). در گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی، نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق نیز تفاوت معنی‌دار نبود (p/۲۵>) (شکل ۱).



شکل ۱: مقایسه سطح bax در گروه‌های مورد مطالعه. ** نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه ها است. **** نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با سایر گروه‌ها است. CON : گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+E: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی؛ AD+E+S: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق

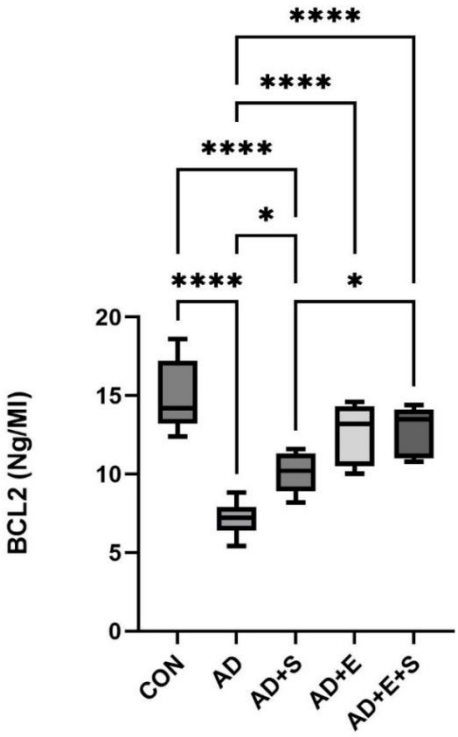
در جدول ۳ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر bcl2 آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از

نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد (۲۳f/۴۱<p, ۰/۰۰۰۱=).

جدول ۳: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه برای متغیر bcl2

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۲۵۵/۱	۴	۶۳/۷۹	۲۳/۴۱	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۸۱/۷۵	۳۰	۲/۷۳		
مجموع	۳۳۶/۹	۳۴			

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی ما دریافتیم که سطح پروتئین bcl2 در گروه آلزایمری شده نسبت به گروه های آلزایمری شده+تمرین استقامتی+ دریافت سماق (p<۰/۰۰۰۱)، آلزایمری شده+دریافت مکمل سماق (p<۰/۰۱۷) و آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p<۰/۰۰۰۱) به‌طور معنی‌دار بالاتر است. همچنین در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (p/۰۲۲<۰). در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p/۰۶۱<۰) و آلزایمری شده+ تمرین استقامتی نسبت به آلزایمری شده+دریافت سماق+تمرین استقامتی (p/۹۹۹<۰) تفاوت معنی‌داری نبود (شکل ۲).



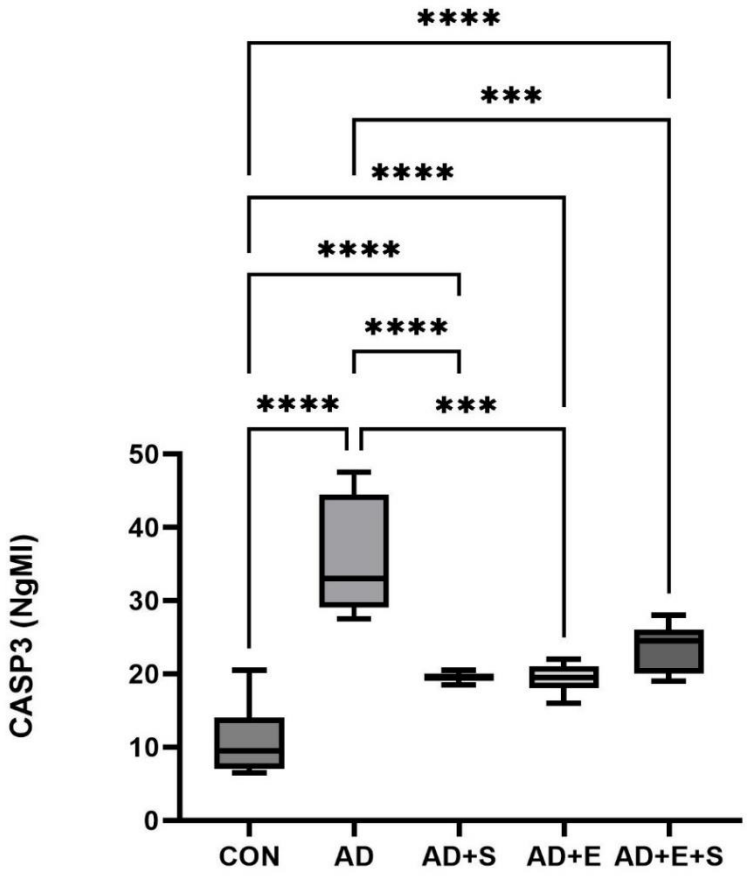
شکل ۲:مقایسه سطح bcl2 در گروه‌های مورد مطالعه. **** نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و دیگر گروه ها است. * نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمری با سایر گروه ها است. *** نشانه‌ی تفاوت معنی دار بین گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق با گروه آلزایمری به‌همراه مکمل سماق و تمرین استقامتی است. CON : گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+E: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی؛ AD+E+S: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق.

در جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر casps3 آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد (۲۹f/۸۷<p, ۰/۰۰۰۱=).

جدول ۴: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه متغیر casps3

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۲۳۸۹	۴	۵۹۷/۲	۲۹/۸۷	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۵۹۹/۷	۳۰	۱۹/۹۹		
مجموع	۲۹۸۸	۳۴			

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی ما دریافتیم که سطح پروتئین casps3 در گروه آلزایمری شده به طور معنی‌دار بیشتر از گروه‌های آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق (p<۰/۰۰۰۱)، آلزایمری شده+دریافت سماق (p<۰/۰۰۰۱) و آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p<۰/۰۰۰۱) است، اما در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق (p<۰/۴۷۲) و در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p<۰/۹۹۹) و گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی نسبت به آلزایمری شده+دریافت سماق+تمرین استقامتی (p<۰/۴۳۲) تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۳).



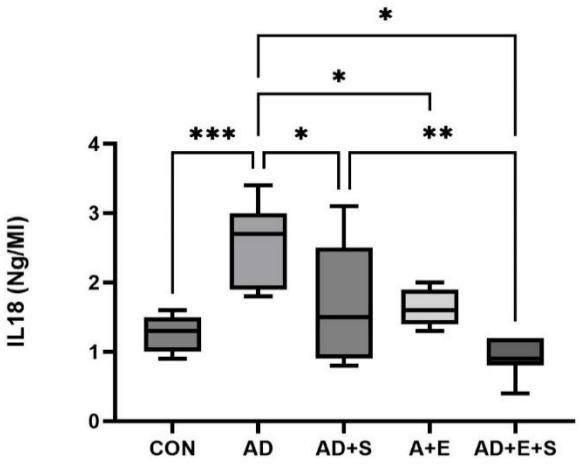
شکل ۳:مقایسه سطح casps3 در گروه‌های مورد مطالعه. **** نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و دیگر گروه‌ها است. *** نشانه تفاوت معنی دار بین گروه آلزایمری با سایر گروه‌ها است. CON : گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+E: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی؛ AD+E+S: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق.

در جدول ۵ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر IL-18 آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد (۱۰f/۷۸ <p, ۰/۰۰۰۱=).

جدول ۵: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه متغیر IL-18

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۱۱/۰۴	۴	۲/۷۶	۱۰/۷۸	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۷/۶۸	۳۰	۰/۲۶		
مجموع	۱۸/۷۲	۳۴			

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد سطح IL-18 در گروه آلزایمری شده به طور معنی دار بالاتر از گروه های آلزایمری شده+تمرین استقامتی+دریافت سماق (p<۰/۰۰۰۱)، آلزایمری شده+ دریافت سماق (p<۰/۰۴۹) و آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p<۰/۰۱۴) است، اما در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+ تمرین استقامتی+دریافت مکمل سماق (p<۰/۰۵۵)، در گروه آلزایمری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی (p<۰/۹۹۹) و گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی نسبت به آلزایمری شده+دریافت سماق+تمرین استقامتی (p<۰/۱۵۸) تفاوت معنی‌دار نبود (شکل ۴).



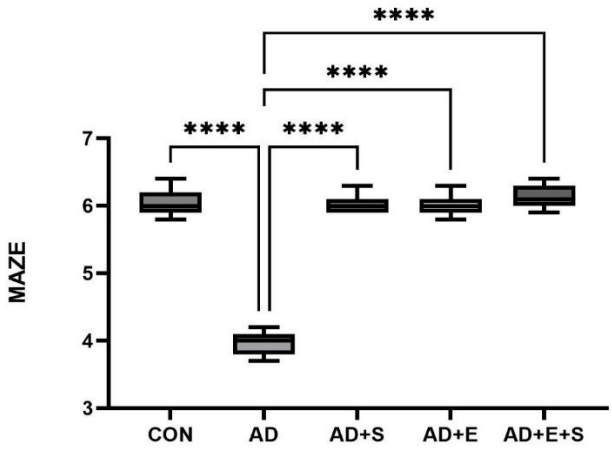
شکل ۴: مقایسه سطح IL-18 در گروه‌های مورد مطالعه. *** نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه آلزایمری است. * نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمری با سایر گروه‌ها است. ** نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق با گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق و تمرین اسقامتی است. CON : گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+E: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی؛ AD+E+S: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق.

در جدول ۶ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به آزمون ماز آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می شود بین گروه ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد (f=۲۱۷, p< ۰/۰۰۰۱ ۴).

جدول ۶: نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه آزمون ماز

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	F	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۲۴/۹۳	۴	۶/۲۳۱	۲۱۷/۴	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۰/۸۶	۳۰	۰/۰۳		
مجموع	۲۵/۷۹	۳۴			

آزمون تعقیبی نشان داد پس از دوره ی مداخله سطح حافظه در گروه آلزایمری در مقایسه با گروه تمرین استقامتی (p<۰/۰۰۰۱)، گروه آلزایمری+ سماق (p<۰/۰۰۰۱)، گروه تمرین استقامتی+ سماق (p<۰/۰۰۰۱) و گروه کنترل (p<۰/۰۰۰۱)، تفاوت معنی‌داری داشت (شکل ۵).



شکل ۵: نتایج آزمون MAZE در گروه‌های مورد مطالعه. **** نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمری و سایر گروه‌ها است. CON : گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به‌همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+E: گروه آلزایمری به‌ه همراه ت مرین ا ستقامتی؛ AD+E+S: گروه آلزایمری به‌همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق.

۵- بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی با بهبود سطح سرمی پروتئین‌های bax، bcl2 ، casps3 و IL-18 در موش‌های آلزایمری همراه بود و در موش‌های آلزایمری دریافت آنتی اکسیدانت سماق با بهبود شاخص‌های التهابی همراه شد. آلزایمر یک بیماری عصبی است که با از دست دادن تدریجی حاف ظه و زوال ع قل م شخص می شود. ویژگی های پاتولوژ یک آلزایمر شامل رسوب آمیلوئید بتا، گره‌خوردن نوروفیبریلاری و ازدست‌دادن نورون است. شواهدی و جود دارد که ن شان‌دهنده دخا لت الت هاب در آلزای مر، از جم له میکروگ یای ف عال شده در دا خل و ا طراف پلاک های پ یری ا ست (۱۹). مطالا عات اپیدمیولوژیک استفاده از داروهای ضدالتهابی را در کاهش بروز آلزایمر پیشنهاد می‌کند. با این‌حال، آزمایشات بالینی با داروهای ضدالتهابی خیلی موفقیت‌آمیز نبوده است (۲۰). پاسخ اینترلوکین ۱۸ به تمرینات ورزشی در دستگاه عصبی مر کزی م شخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. به‌دلیل پیچیده بودن مکانیسم‌های مشارکت سایتوکاین‌ها در آسیب ع صبی و به ا ین دلیل که این سایتوکین‌ها از طریق مسیرهای وابسته به یکدیگر می‌توانند دارای اثرات پیش یا ضدالتهابی باشند، مطالا عه ن قش سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی بسیار چالش‌برانگیز است. مشخص شده است که فعالیت ورزشی به فعال شدن سی ستم ایم نی منجر می‌شود. آزادشدن سایتوکین‌ها به درون جریان خون بر اثر فعالیت ورزشی به‌عنوان ی کی از مکانی سم‌های احت مالی آ ثار سیستمیک فعالیت ورزشی، از جمله حفاظت عصبی معرفی شده است. هر چند مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از درمان با فعالیت ورزشی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. در مطالعات انجام شده مکانیسم‌های متعددی پیشنهاد گردیده است که می‌توان به تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابول یک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها (Neurotrophin)، کاهش الت هاب، ا سترس اک سیداتیو و آپوپ توزیس ا شاره کرد (۲۱). آپوپتوزیس عمده‌ترین روش مرگ نورونی در آلزایمر است و به دو مسیر داخلی (میتوکندریایی) و خارجی (وا سته به گیر نده مرگ) تقسیم می‌شود. در پستانداران، پروتئین‌های متعددی آپوپتوزیس را تن ظیم می‌کن ند. از جم له مهم ترین پروتئین های تنظیمی، خانواده بزرگ Bcl2 هستند که شامل پروتئین‌های پیش آپوپتوزی سی Bax، Bad و Bak و ضد آپوپتوزی سی Bcl2 و xL-Bcl هستند. کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوزیسی یا افزایش پروتئین‌های ضد آپوپتوزیسی موجب تغییر پتا نسیل غ شای میتوکندری، تورم میتوکندری و در نهایت رهایش سیتوکروم C به سیتوپلا سم می گردد و در نها یت آ بشار کا سپازی شروع

می‌شود. در این تحقیق حاضر دریافتیم که متعاقب یک دوره تمرین استقامتی شاخص‌های التهابی و آپوپتوزیسی در موش های نر آلزایمری بهبود می‌یابد که این نتایج با برخی از تحقیقات هم‌سو بود (۲۱-۲۳)، از سوی دیگر با برخی از تحقیقات ناهم سو بود (۲۴). برای مثال در مطالعه‌ای ابراهیم‌زاده و همکاران (۲۲) گزارش‌کردند ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا موجب افزایش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی، Bcl2، و PGC1α و هم‌زمان کاهش سطوح BAX در هیپوکامپ موش‌های صحرایی می شود. این مطالعه نشان داد که تمرین تناوبی با شدت بالا، حتی در کوتاه مدت، در کاهش آپوپتوزیس هیپوکامپ و استرس اکسیداتیو موثر است. این نتایج با یافته‌های تحقیق ما که در آن تمرین استقامتی موجب افزایش میزان bcl2 و کاهش bax شد، موافقت دارد. در مطالعه‌ای دیگر بازیار و همکاران (۲۳) نشان دادند که پس از ۸ هفته تمرین هوازی، بیان ژن Bax به طور معنی‌داری در موش‌های آلزایمر کاهش می‌یابد. همچنین کاسپاز ۳ در موش‌های آلزایمری تمرین کرده کاهش معنی‌داری داشتند. هر چند بیان ژن Bcl-2 در گروه آلزایمری تمرین کرده افزایش معنی‌داری نشان داد. نتایج گزارش شده با یافته‌های تحقیق حاضر همخوانی داشته و به‌نظر می‌رسد که همانند پروتکل تمرینی تحقیق حاضر، تمرین هوازی و دریافت عصاره زعفران نیز با عث بهبود عوامل موثر در آپوپتوزیس در موش‌های نر آلزایمری می‌شود. از سوی دیگر، در مطالعه‌ای تجربی تحویلی و همکاران (۲۴) به بررسی اثر تمرین به‌همراه مکمل عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ در موش صحرایی آلزایمری پرداختند. نتایج نشان دادند که تعامل تمرین و زعفران اثر معنی‌داری بر اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ نداشت که نتایج این تحقیق با یافته ما که تمرین استقامتی موجب کاهش اینترلوکین ۱۸ شد، هم‌خوانی ندارد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تغییر در شدت و مدت زمان تمرین ورزشی و اختلاف در میزان پیشرفت بیماری در زمان مطالعه بر بیماران آلزایمری باشد. در مطالعه‌ای هان و همکاران (۲۵) به‌منظور بررسی بیشتر اثر محافظتی تمرین استقامتی بر پروتئین‌های هیپوکامپ مرتبط با مرگ سلول‌های عصبی در موش‌های مسن مبتلا به بیماری آلزایمر پرداختند. نتایج نشانگر افزایش عملکرد شناختی در تست ماز آبی بود. در موش‌های تمرین کرده با تردمیل به‌طور قابل‌توجهی بیان کاسپاز-۳ و Bax را در هیپوکامپ کاهش یافت درحالیکه سطح Bcl-2 افزایش نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین هوازی قابلیت درمانی برای مهار مرگ عصبی را فراهم می‌کند، بنابراین تمرین استقامتی ممکن است در پیشگیری یا حتی درمان AD مفید باشد (۲۵) و کاملا در راستای نتایج مطالعه حاضر است. در مطالعه‌ای دیگر اصفهانی و همکاران (۲۶) به بررسی اثر عصاره گیاه فنل بر بهبود یادگیری و حافظه در مدل آلزایمری موش صحرایی پرداختند. در این تحقیق تزریق عصاره گیاه فنل اثر حفاظت عصبی بر بیماری آلزایمر القایی توسط بتا آمیلوئید را نشان داد. احتمالا بهبود مشاهده شده، باخاصیت آنتی‌اکسیدانتی، ضدالتهابی و شبه استروژنی این گیاه در ارتباط بوده است که این نتایج با تحقیق ما همخوانی داشته و نشان‌دهنده تاثیر مثبت دریافت مکمل آنتی‌اکسیدانتی بر بیماری آلزایمر است. در مطالعه‌ای کاشف و همکاران (۲۷) تاثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر سطح پروتئین های BAX و BCL 2 با فت هیپوکمپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر را مورد بررسی قرار دادند که یافته‌های حاصل از تحقیق نشان داد تمرین مقاومتی موجب افزایش معنی‌داری مقادیر BCL2 و کاهش مقادیر BAX و نسبت BAX به BCL 2 نسبت به گروه کنترل می‌شود. این نتایج که در آن تمرین استقامتی با افزایش میزان bcl2 و کاهش bax همراه است، با یافته‌های ما هم خوانی دارد. تمرین استقامتی غلظت سایتوکین ها، هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و شرایط اکسیداتیو را تعدیل می‌کند. علاوه بر این، تمرین از طریق تحرک و متابولیسم سوبستراهایی مانند کربوهیدرات‌ها یا اسیدهای چرب آزاد بر تعادل انرژی تاثیر می‌گذارد. همه این عوامل به‌عنوان واسطه و حتی کند کردن مرگ و یا طولانی کردن بقای سلول شناخته شده‌اند در نهایت، تمرین هوازی سطوح پروتئین های تثبیت‌کننده تلومر را افزایش می‌دهد که از پیری سلولی محافظت می‌کند و فراوانی تنظیم‌کننده‌های آپوپتوز را کاهش می‌دهد (۲۸). همچنین، فعالیت بدنی پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد (۲۹) و تمرینات استقامتی کوتاه مدت و طولانی مدت فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی را در افراد تمرین کرده افزایش می‌دهد (۱۸). بااین‌حال، پاور و همکاران (۳۰) نشان‌دادند که

دوره‌های حاد تمرین استقامتی با شدت بالا در افرادی که قبلاً تمرین نکرده بودند، پراکسیداسیون لیپیدی را ا فزایش می‌د هد که با نتایج مطالعه حاضر همسو هستند. فعالیت بدنی طاقت‌فرسا بدون دوره‌های ریکاوری مناسب می‌تواند التهاب و تولید ROS را افزایش دهد و در نتیجه آسیب DNA را به همراه داشته باشد (۳۱). با این‌حال، این آسیب گذرا است و به طور م ستقیم با شدت و دوره‌های بهبودی مرتبط است، لذا جلسات مکرر تمرین بدنی خسته‌کننده با دوره‌های بهبودی ناکافی می‌تواند کارایی سیستم آنتی‌اکسیدانی و ترمیم AND را تغییر دهد (۱۳). در پژوهشی سمانه پاک نیا و همکاران (۳۲) اثر دوازده هفته ت مرین استقامتی به همراه دریافت زالزالک بر برخی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سرم موش‌های نر آلزایمری برر سی شد. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده تمرینات استقامتی در زمان دریافت زالزالک، به افزایش معنادار سطح سرمی گلوتاتیون پراک سیداز در مقایسه با گروه‌های دیگر منجر شد، اما تغییر معناداری در سطح سرمی سوپر اکسید دیسموتاز، ظرفیت آنتی‌اک سیدانتی تام و مالون دی آلدئید در گروه‌های کنترل و تجربی مشاهده نشد (۳۲). در پژوهشی دیگر تو سط سونگ و هم کاران (۳۳) ا ثرات ورزش هوازی را بر علائم DA با تمرکز بر آپوپتوزیس ناشی از فعال‌سازی می کرو گل یال برر سی کرد ند. موش های گروه های تمرین مجبور شدند روزی یک‌بار به‌مدت ۳۰ دقیقه روی تردمیل بدوند. نتایج نشان داد که ورزش هوازی از طر یق سرکوب آپوپتوزیس، اختلالات ناشی از DA در توانایی یادگیری فضایی و حافظه کوتاه مدت را بهبود می‌بخ شد. ا ثر ضد آپوپ توزیس ورزش را می‌توان به اثر مهاری بر فعال‌سازی میکرو گلیال نسبت داد که نتایج این تحقیق با پژوهش ما که مو جب کاهش 3psac و در نهایت بهبود آپوپتوزیس می‌شود، همخوانی دارد (۳۳).

در مطالعه‌ای ابراهیم‌زاده و همکاران (۲۲) نشان دادند ه شت هف ته تمری نات ت ناوبی با شدت بالا (HIIT) می‌توا ند مو جب فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ Keap1-Nrf2 از طر یق ا فزایش سطحPGC1α، من جر به ا فزایش آنزیم های آنتی‌اک سیدانتی و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو شود که در نهایت از آپوپتوزیس جلوگیری می‌کند. از این‌رو،HIIT به طور بالقوه می‌توا ند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی عمل کند، رویکردی برای پیشگیری و حتی درمان اختلالات مرتبط با استرس اکسیداتیو.

در تحقیقی شهسوار و همکاران (۳۴) تاثیر شش هفته ورزش مداوم و دریافت کارنیتین بر فاکتور های آپوپ توزیس هیپوکا مپ موش‌های صحرایی را مورد توجه قرار دادند. نتایج نشان داد که ورزش و دریافت کارنیتین بر نسبت Bax، Bcl-2 وBax/Bcl-2 در هیپوکامپ موش‌های صحرایی تأثیر مث بت می گذارد که ا ین ن تایج با تحق یق حا ضر هم خوانی دارد. ا ستفاده از یک آنتی‌اکسیدانت قوی مانند سماق در کنار ورزش هوازی می‌تواند اثرات محافظتی و کاهنده در عوامل مرتبط با التهاب در بیماری آلزایمر داشته باشد. سماق به‌واسطه مهار رادیکال‌های آزاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی بالایی دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدانت طبیعی و قوی در آلزایمر می‌تواند مفید باشد (۳۵). در تحقیق حاضر اضافه کردن مداخله تغذیه‌ای سماق به موش‌های تمرین کرده اثر مثبت مضاعفی بر شاخص‌های التهابی و آپوپتوزیسی ایجاد کرد که از جمله دلایل احتمالی آن می‌توان به‌م یزان دوز سماق و دوره مداخله اشاره کرد. به‌هرحال، این تحقیق همانند هر بررسی دیگری با برخی محدودیت‌ها مواجه بود و ی کی از مهم ترین محدودیت این مطالعه آزمودنی‌های پژوهش بود که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مدت‌زمان تمرینات نیز یکی دی گر از محدودیت‌های این مطالعه بود. کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته و یا تغییر مدت و شدت تمری نات ورزشی در هر جلسه تمرین نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار با شند؛ لذا تحقی قات پژوه شگران آی نده بایستی که این محدودیت‌ها را در بررسی‌های خود مدنظر قرار دهند.

۶- نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که در موش‌های آلزایمری شده سطح شاخص‌های التهابی و آپوپتوزیسی به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد و دوازده هفته تمرین استقامتی موجب کاهش میزان پروتئین های xab ، 3sac و LI-81 و افزایش میزان پروتئین 2lcb شد و ترکیب تمرین ورزشی و مکمل آنتی اکسدانتی سماق اثر مثبت مضاعفی بر این متغیرها ایجاد کرد.

۷- تشکر و قدردانی

از همه عزیزانی که در انجام این طرح یاری رساندند و همین‌طور از حامی مالی طرح (مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان) کمال تشکر و قدردانی را دارم.

۸- منابع

1. Mesulam, M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? Learning & memory. 2004; 11(1), 43-49.

2. Junhua Xie, Lien Van Hoecke and Roosmarijn E. Vandenbroucke. The Impact of Systemic Inflammation on Alzheimer’s Disease Pathology. Front Immunol. 2021; 12: 796867.

3.Catalina Novoa, Paulina Salazar, Pedro Cisternas, Camila Gherardelli, Roberto Vera-Salazar et al. Inflammation context in Alzheimer’s disease, a relationship intricate to define. Biol Res. 2022; 23;55(1):39.

4. Ihim SA, Abubakar SD, Zian Z, Sasaki T, Saffarioun M, Maleknia S and Azizi G. Interleukin-18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment. Front. Immunol. Front Immunol. 2022; 11:13:919973.

5. Felderhoff-MueserU. et al. IL-18: a key player in neuroinflammation and neurodegeneration? Trends Neurosci. 2005; 28(9):487-93.

6. Montazeri F, Rahgozar S, Ghaedi K. Apoptosis and cytosolic organelles. Genet 3rd Millennium. 2011; 9(1):2300–12.

7..Bock, F. J., & Riley, J. S. When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosisand mitotic cell death. Cell Death and Differentiation,2022; 30(2), 293-303. https://doi.org/10.1038/s41418-022.

8. Paulina Salazar, Pedro Cisternas Catalina Novoa. Inflammation context in Alzheimer’s disease, a relationship intricate to define. Biological Research Biol Res. 2022; 23;55(1):39.

9. Elina M Sutinen, Tuula Pirttilä, George Anderson, Antero Salminen & Johanna O Ojala. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer’s disease-associated amyloid-β production in human neuron-like cells. Journal of Neuroinflammation 2012; 9:199.

10. Mee-Inta, O.; Zhao, Z.W.; Kuo, Y.M. Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation. Cells 2019; 8, 691.

11. Susana López-Ortiz, Jose Pinto-Fraga, Pedro L. Valenzuela, Juan Martín-Hernández,et al. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. Review Int J Mol Sci. 2021; 12; 22(6):2897.

12. Thomas, A., Dennis, A., Bandettini, P. A., & Johansen-Berg, H. The effects of aerobic activity on brain structure. Frontiers in psychology. 2012; 3, 86.

13. Seung-Soo Baek and Sang-Hoon Kim .Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. 2016; 31;12(6):526-534.

14..Hamed Alizadeh Pahlavan. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer’s disease. Published online. Front Aging Neurosci. 2023; 15: 1243869.

15. Edalatmanesh, M. A., Sheikholeslami, M., & Rafiei, S. Evaluation of brain-derived neurotrophic factor expression and spatial memory after valproic acid administration in animal model of hippocampal degeneration [Research]. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences, 2018; 22(3), 283-291.

16. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research. 2016; 271-311.

17. Nagib, R. Hypolipidemic effect of sumac (Rhus coriaria L) fruit powder and extract on rats fed high cholesterol diet. Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt,2017; 50, 75-98.

18. Stanojevic, D., Jakovljevic, V., Barudzic, N., Zivkovic, V., et al. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. Physiological research, 2016; 65(1), 81.

19. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 2021; 397(10284):1577-90.

20. Fu, W.-Y.; Wang, X.; Ip, N.Y. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: Mechanisms, drug candidates, and new opportunities. ACS Chem. Neurosci. 2018; 10, 872-879. [CrossRef]

21. Laura M Vecchio,et al. The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining a Healthy Brain Throughout Aging Brain Plast. 2018; 12;4(1):17-52.

22. Ebrahimnezhad N, Nayebifar Sh, Soltani Z, Khoramipour K. . High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1α-Keap1-Nrf2 signaling pathway. Iran J Basic Med Sci 2023; 26: 1313- 1319.

23. Fazel Bazyar, Ramin Shabani, Alireza Elmiyeh. The Effects of Endurance Training and Saffron Extract on the Expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 Genes in the Hippocampal Tissue of Alzheimer's Male Rats. J Jiroft Univ Med Sci 2023; 9(4): 1151-1159.

24. Fatemeh Tahvili , Mozhgan Ahmadi. The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer’s Rats by Trimethyltin Chloride cmja 2020; 10(2): 148-159.

25. Hyun-Sub Um, Eun-Bum Kang, Jung-Hoon Koo, Hyun-Tae Kim et al. Physical Exercise and Alzheimer’s Disease : Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. Neurosci Res. 2011; 69(2):161-73.

26. Delaram Eslimi Esfehani, Shahrbanoo Oryan , Maryam Khosravi , Farhad Valizadegan. . Effect of Fennel Extract on the Improvement of Memory Disorders in Beta Amyloid Alzheimer Model of Male Wistar Rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences 2019; 27(1): 1-12.

27. Kashef M, Salehpour M, Shahidi F, Sadegh Ghomi M. The effect of eight-week resistance training on BAX and BCL2 of hippocampus tissue in male rats. Daneshvar Medicine 2021; 29(4):11.

28. Garatachea N., Pareja-Galeano H., Sanchis-Gomar F., Santos-Lozano A., et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. Rejuvenation Res. 2015; 18:57–89.

29. Simioni C., Zauli G., Martelli A.M., Vitale M., Sacchetti G., et al. Oxidative stress: Role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. Oncotarget. 2018; 9: 17181–17198.

30. Powers S.K., Deminice R., Ozdemir M., Yoshihara T., et al. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe? J. Sport Health Sci. 2020; 9: 415–425.

31 . Danese E., Lippi G., Sanchis-Gomar F., Brocco G., et al. Physical Exercise and DNA Injury: Good or Evil? Adv. Clin. Chem. 2017; 81:193–230.

32. Paknia S., Samvati Sharif MA., & Heidarianpour A. The effect of resistance training along with hawthorn supplementation on some indices of oxidative stress in Alzheimer's male rats. Journal of Sport Biosciences. 2022; 14 (3): 81-94.

33. Seung-Soo Baek and Sang-Hoon Kim .Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. 2016; 31;12(6):526-534.

34. Shahsavar A, Rajabi H, Gharakhanlou R, Dehkhoda MR. The Effect of Six Weeks Increasing Endurance Training and Consuming L-carnitine on Apoptotic Factors of Bax, Bcl-2 and Bax / Bcl-2 in the Hippocampus of Diabetic Rats. J North Khorasan Univ Med Sci. 2020; 11(4):64-70.

35. Fišar, Z. Linking the Amyloid, Tau, and Mitochondrial Hypotheses of Alzheimer's Disease and Identifying Promising Drug Targets. Biomolecules 2022; 12, 1676. [CrossRef] [PubMed]