

بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با دریافت مکمل سماق بر شاخص‌های التهابی و آپوتوزی موش‌های نر آلزایمری

اکبر یگانه هاشمی^۱، عباس صارمی^{۲*}، محمدرضا آفرینش^۳

مقاله پژوهشی

مقدمه: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل بوده که به صورت پیش‌رونده با ازدست‌دادن حافظه همراه است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سماق بر برخی از شاخص‌های التهابی و آپوتوز در سرم موش‌های صحرایی نر آلزایمری بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر موش صحرایی به صورت تصادفی به پنج گروه کنترل، آلزایمری شده، آلزایمری شده + مکمل سماق، آلزایمری شده + تمرین مقاومتی و آلزایمری شده + تمرین مقاومتی + دریافت مکمل سماق تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، مقدار ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به موش‌ها تزریق شد. سماق به نسبت ده درصد به غذای نمونه‌ها اضافه گردید و آزادانه در دسترس آنها قرار گرفت. تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته و پنج‌روز در هفته به صورت بالارفتن همراه با وزنه متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر (۲۶ پله) و زاویه ۸۵ درجه استفاده شد. سپس موش‌ها بیهوش و نمونه خونی گرفته شد. IL-18 و Cas3 با استفاده از روش الایزا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج داده‌ها با استفاده از روش آماری One-way ANOVA به همراه آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ($p < 0.0001$) توسط نرم‌افزار SPSS version 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که یک دوره تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سماق، باعث کاهش معنی‌دار میزان اینترلوکین ۱۸ و کاسپاز ۳ می‌شود ($p < 0.0001$). با این حال؛ دریافت مکمل سماق به تنهایی؛ و همین‌طور تمرین مقاومتی به تنهایی؛ باعث کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین کاسپاز ۳ ($p < 0.0001$) شد؛ اما تأثیر معنی‌داری بر میزان اینترلوکین ۱۸ نداشت ($p < 0.0001$).
نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سماق می‌تواند موجب بهبود سطح شاخص‌های التهابی و آپوتوزی شود.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، تمرین مقاومتی، مکمل سماق، اینترلوکین ۱۸، کاسپاز ۳، موش

ارجاع: یگانه هاشمی اکبر، صارمی عباس، آفرینش محمدرضا. بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با دریافت مکمل سماق بر شاخص‌های التهابی و آپوتوزی موش‌های نر آلزایمری. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۱۲): ۳۳-۸۵۲۳.

۱- گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، انستیتو نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۶۳۶۲۲۶۶۸، پست الکترونیکی: a-saremi@araku.ac.ir، صندوق پستی: ۶۹۱۶۹۱۷۸۳۸

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) (Alzheimer Diseases) 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 عملکرد سیستم کولینرژیک، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، و سمیت عصبی ناشی از نوروترنسمیتر گلوتامات (۱). التهاب سیستمیک منجر به افزایش سطح واسطه‌های پیش التهابی می‌شود (۲). باتوجه به نقش مهم التهاب در پاتوژنز AD، واسطه‌های التهابی متعددی مانند $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ 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). با افزایش سن، بیماری آلزایمر که یکی از شایع‌ترین دلایل زوال عقل در افراد مسن است، افزایش می‌یابد (۴). از دست‌رفتن وسیع نورون‌ها در مغز از جمله علائم مشخص این بیماری هستند (۵). علی‌رغم تلاش‌های تحقیقاتی زیاد برای درک این بیماری پیچیده، پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری کاملاً مشخص نیست. پپتیدهای آمیلوئید بتا ($A\beta$) Amyloid beta (peptides) به‌طور مستقیم و غیرمستقیم موجب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند که می‌تواند باعث تخریب غشای سلول، شکست DNA و در نهایت آپوپتوز شود. آپوپتوز یکی از مکانیسم‌های اصلی برای حذف سلول‌های ناخواسته، جهش‌یافته و خطرناک از طریق مسیر ذاتی است (۶). عفونت و استرس سلولی باعث فعال‌شدن کاسپازهای التهابی شده که با توقف تکثیر درون سلولی پاتوژن‌ها و با درگیرکردن آزادسازی خارج سلولی سیتوکین‌های پیش التهابی و سیگنال‌های خطر، نقش کلیدی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی دارند (۷). مسیر اصلی برای افزایش آپوپتوز وابسته به میتوکندری بر اساس فعالیت کاسپازها است که با انتشار سیتوکروم C میتوکندری انجام می‌شود (۸). Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large)

یک تنظیم‌کننده منفی فعال‌کننده کاسپاز ۳ است. هم‌چنین به‌نظر می‌رسد کاسپاز-۳ و bcl-xL عملکردهای مستقلی در مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده رشدی دارند (۹). علاوه بر این، فعالیت پروتئاز کاسپازها بر $A\beta$ تأثیر می‌گذارد و آن را به مشتقات سمی‌تر تبدیل می‌کند؛ بنابراین، نیاز دائمی به جستجوی مهارکننده‌های کاسپاز جدید و ارزیابی آن‌ها در آزمایش‌های بالینی وجود دارد (۱۰). از سوی، اینترلوکین ۱۸ (IL-18) یک سیتوکین پیش التهابی قوی است که در دفاع در برابر عفونت‌ها نقش دارد و پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم می‌کند (۱۱). تمرین موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، جریان خون در سیستم عصبی و کاهش سطح بتا آمیلوئید، فشار اکسایشی و هم‌چنین افزایش حافظه و یادگیری می‌شود (۱۲). نشان‌داده شده است که تمرین با کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی باعث مهار فعال‌شدن میکروگلیا و بهبود پاتوژنز AD می‌شود. در مقابل، ورزش منظم ملایم می‌تواند پاسخ التهابی را کاهش دهد. در واقع، نشان داده شده است که ورزش با کاهش بیان سیتوکین‌های التهابی (به‌عنوان مثال، $IL-1\beta$ یا $TNF-\alpha$) موجب مهار فعال‌شدن میکروگلیا و بهبود پاتوژنز AD در مدل‌های حیوانی و در بیماران می‌شود علاوه بر این، فعالیت بدنی به‌طور مؤثر بر نشانگرهای سلولی مرتبط با AD تأثیر می‌گذارد و تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا را کاهش می‌دهد (۱۳). از سوی دیگر، تمرین، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و متابولیسم انرژی را بهبود می‌بخشد که نهایتاً با بهبود عملکرد حافظه و کارکردهای شناختی همراه است (۱۴). هم‌چنین، باتوجه به اینکه یکی از عوامل دخیل در بروز AD، رادیکال‌های آزاد هستند، استفاده از گیاهان دارویی به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، موردتوجه تحقیقات قرار گرفته است (۱۵). از جمله این گیاهان، سماق (*Rhus coriaria L*) است که دارای فعالیت‌های بالقوه آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده عصبی است (۱۶). پلی‌فنول طبیعی موجود در سماق، با فعالیت آنتی‌اکسیدان قوی خود در درمان بیماری آلزایمر نقش دارد هم‌چنین استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، عوارض بسیار

ساخته شده است (۱۹). برای خوراندن سماق (*Rhus coriaria* L)، به موش‌ها، سرشاخه گیاه سماق پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه، آسیاب شد. پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه و خشک کردن قسمت‌های جدا شده در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه ساخت شرکت سونیکا ژاپن آسیاب گردید، پودر به دست آمده از آن با نسبت ده درصد با غذای موش‌ها مخلوط شد. سپس، مخلوط به صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه‌زنی قنادی، به صورت پلیت قالب‌زده و خشک گردید (۲۰). برنامه تمرینات مقاومتی: یک هفته بعد از آشنایی نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه، تمرین قدرتی به مدت ۱۲ هفته، و ۵ روز در هفته و به صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام شد (جدول ۱). وزنه متصل به دم هر حیوان در هفته اول و دوم ۵۰ تا ۶۰ درصد، هفته سوم تا پنجم ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ششم تا هشتم ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته نهم و دهم ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد، و هفته یازدهم و دوازدهم ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن انجام شد. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری بود، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه اجرا گردید (۲۱).

ارزیابی بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، موش‌ها توسط گاز پنتوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریج بیهوش شدند (۲۲). نمونه خونی توسط سرنگ ده میلی‌گرم از قلب گرفته شد و به لوله‌های ژل دار منتقل گردید. سپس سرم توسط سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا شده و به میکروتیوب و فریزر منفی بیست درجه انتقال داده شد و سپس در مخزن یخ خشک برای انتقال به آزمایشگاه قرار داده شد. متغیرهای موردنظر به روش الیزا ارزیابی شدند. برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین ۱۸ کیت الیزا ساخت شرکت abbexa کشور انگلستان به شماره

کمتری نسبت به درمان‌هایی شیمیایی بر جای خواهند گذاشت (۱۷). با توجه به مطالعات انجام شده تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر بررسی توأمان تمرین + مکمل سماق در کنار هم بر روی عوامل التهابی و انتقال‌دهنده‌های عصبی در آلزایمر صورت نگرفته است. درحالی‌که اثر مثبت تمرین بر ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تأیید شده است، اما در خصوص شدت و مدت بهینه تمرین ورزشی تناقض‌های زیادی وجود دارد؛ لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تمرین مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر برخی عوامل التهابی مرتبط با بیماری آلزایمر است.

روش بررسی

این پژوهش از نوع تحقیقات تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده با گروه شاهد و دارونما بود که شامل ۵ گروه و ۳۵ سر موش نر صحرایی با میانگین سنی ۴ تا ۵ هفته و میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم بود. تمامی حیوانات در طی دوره 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 داشتند. موش‌ها از آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی به صورت تصادفی به ۵ گروه هفت‌تایی، به شرح زیر تقسیم شدند. ۱. گروه کنترل ۲. گروه آلزایمری، ۳. گروه آلزایمری + دریافت سماق ۴. گروه آلزایمری + تمرین مقاومتی. ۵. گروه آلزایمری + تمرین مقاومتی + دریافت سماق. سپس مقدار ۸ mg/kg تری متیل تین کلراید (Trimethyltin chloride) به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌عنوان حلال برای القای آلزایمر به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۸). جهت تأیید وقوع آلزایمر در موش‌ها از آزمون ماز جهت سنجش حافظه استفاده شد. آزمون ماز، آزمون حافظه فضایی کوتاه‌مدت است که بر اساس حس کنجکاو ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیروویلک 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 ۱۶ و در سطح معنی‌داری ($p < 0/0001$) انجام شد.

کاتالوگ abx576575 و حساسیت ۸/۱۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای سنجش کاسپاز ۳ از کیت الیزا ساخت شرکت CUSABIO محصول کشور چین با شماره کاتالوگ CSB-E08857r و میزان حساسیت 0.078 ng/m نانوگرم میلی‌لیتر طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد (۲۳).

جدول ۱: برنامه تمرینات مقاومتی

درصد وزن	فاصله بین هر تکرار بر حسب ثانیه	فاصله بین هر ست بر حسب ثانیه
۵۰	۳۰	۱۲۰
۶۰	۳۰	۱۲۰
۷۰	۳۰	۱۲۰
۸۰	۳۰	۱۲۰
۹۰	۳۰	۱۲۰
۱۰۰	۳۰	۱۲۰
۱۰۵	۳۰	۱۲۰
۱۱۰	۳۰	۱۲۰
۱۲۰	۵۰	۱۴۰
۱۳۰	۵۰	۱۴۰
۱۴۰	۶۰	۱۵۰
۱۵۰	۶۰	۱۵۰

نتایج

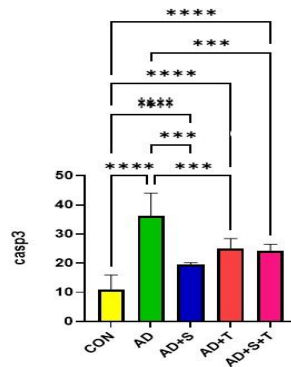
نتایج آزمون شاپیرو ویلک نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردار بوده؛ لذا برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون پارامتریک استفاده شد. در جدول ۲ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر Cas3 آمده است. به طوری که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($f=24/602, p < 0/0001$).

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که سطح پروتئین Cas3 در گروه آزیامری شده به طور معنی‌دار بیشتر از سایر گروه‌ها بود. تمرین مقاومتی ($p < 0/037$)؛ و تمرین مقاومتی + مکمل سماق ($p < 0/0001$) تأثیر معنی‌داری بر میزان Cas3 داشتند. هم‌چنین، مصرف سماق به‌تنهایی موجب کاهش

معنی‌دار میزان Cas3 ($p < 0/0001$) شد ($p < 0/05$). (نمودار ۱). در جدول ۳ نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به متغیر IL-18 آمده است. به طوری که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($f=9/45, p < 0/0001$). بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد سطح IL-18 در گروه آزیامری شده به طور معنی‌دار بالاتر سایر گروه‌ها بود. تمرین مقاومتی + مکمل سماق موجب تغییر معنی‌دار میزان اینترلوکین ۱۸ شد ($p < 0/0001$). در گروه آزیامری شده+دریافت سماق نسبت به گروه آزیامری شده+تمرین مقاومتی ($p < 0/923$) و گروه آزیامری شده+تمرین مقاومتی نسبت به آزیامری شده+دریافت سماق+تمرین مقاومتی ($p < 0/158$) تفاوت معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

جدول ۲: تحلیل واریانس یک‌راهه Cas3

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	P
بین گروهی	۲۴۶۱/۲۴۵	۶	۴۱۰/۲۰۷		
درون گروهی	۷۰۰/۲۸۶	۴۲	۱۶/۶۷۳	۲۴/۶۰۲	۰/۰۰۰۱*
مجموع	۳۱۶۱/۵۳۱	۴۸			

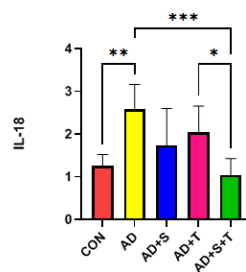
* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه (سطح معنی‌داری ($p < 0/0001$))

نمودار ۱: مقدار casp3 در گروه‌های مورد مطالعه

*** نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها است. *** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با سایر گروه‌ها است. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+T: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+S+T: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق

جدول ۳: تحلیل واریانس یک‌راهه IL-18

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	P
بین گروهی	۱۴/۶۰۶	۶	۲/۴۳۴		
درون گروهی	۱۰/۸۱۴	۴۲	۰/۲۵۷	۹/۴۵۴	۰/۰۰۰۱*
مجموع	۲۵/۴۲۰	۴۸			

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه (سطح معنی‌داری ($p < 0/0001$))

نمودار ۲: مقدار IL-18 در گروه‌های مورد مطالعه.

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه آلزایمری شده به همراه تمرین مقاومتی با گروه آلزایمری شده به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق است. *** نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها است. *** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با سایر گروه‌ها است. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+T: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+S+T: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق

بحث

بیماری آلزایمر (AD)، شایع‌ترین شکل زوال عقل عصبی در بزرگسالان در سراسر جهان، یک اختلال چندعاملی و ناهمگن است که با تعامل عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی و اختلال در تنظیم سیگنال‌های درون‌سلولی متعدد و مسیرهای سلولی/مولکولی مشخص می‌شود (۲۴). شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده دخالت التهاب در آلزایمر، از جمله میکروگلیای فعال شده در داخل و اطراف پلاک‌های پیری است (۲۵). پاسخ اینترلوکین ۱۸ به تمرینات ورزشی در دستگاه عصبی مرکزی مشخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر میزان اینترلوکین ۱۸ ندارد؛ اما به همراه مصرف مکمل سماق، این تأثیر معنی‌دار بود. به دلیل پیچیده بودن مکانیسم‌های مشارکت سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی و به این دلیل که این سایتوکاین‌ها از طریق مسیرهای وابسته به یکدیگر می‌توانند دارای اثرات پیش یا ضدالتهابی باشند، مطالعه نقش سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی بسیار چالش‌برانگیز هست. مشخص شده است که فعالیت ورزشی به فعال شدن سیستم ایمنی منجر می‌شود (۹). آزاد شدن سایتوکاین‌ها به‌عنوان یکی از دلایل احتمالی آثار سیستمیک فعالیت ورزشی، از جمله حفاظت عصبی معرفی شده است. هر چند دلیل قطعی حفاظت عصبی ناشی از درمان با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، اما در این رابطه می‌توان به تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اشاره کرد (۲۶). آپوپتوز عمده‌ترین روش مرگ نورونی در آلزایمر است و به دو مسیر داخلی (میتوکندریایی) و خارجی (وابسته به گیرنده مرگ) تقسیم می‌شود. در پستانداران، پروتئین‌های متعددی آپوپتوز را تنظیم می‌کنند. کاهش پروتئین‌های پیش آپوپتوزی یا افزایش پروتئین‌های ضد آپوپتوزی موجب تغییر پتانسیل غشای میتوکندری، تورم میتوکندری و در نهایت رهایش سیتوکروم C به سیتوپلاسم می‌گردد و در نهایت آبشار کاسپازی شروع

می‌شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق اثرات معنی‌داری بر بهبود شاخص‌های التهابی و آپوپتوزی در موش‌های آلزایمری دارد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که آلزایمر، موجب افزایش میزان متغیرهای IL-18، Cas3 می‌شود. از طرفی برنامه تمرینی و دریافت سماق، موجب کاهش میزان متغیر، Cas3 و IL-18 نسبت به گروه آلزایمری شده که این نشان می‌دهد که هم برنامه تمرینی به‌تنهایی و هم با مصرف مکمل سماق و هم مصرف مکمل سماق به‌تنهایی می‌تواند باعث کاهش میزان این متغیرها شود. بیشترین کاهش Cas3 مربوط به گروه آلزایمری شده با دریافت مکمل سماق و در متغیر IL-18 بیشترین کاهش مربوط به گروه آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق بود. این نتایج با برخی از پژوهش‌ها هم‌سو (۲۷،۲۸) و با برخی دیگر از پژوهش‌ها ناهم‌سو (۲۹) است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تنها میزان متغیر IL-18 در آزمودنی‌های آلزایمری شده نسبت به گروه کنترل، در برنامه تمرینی مقاومتی همراه با مصرف مکمل سماق به سطح قبل از ابتلا به بیماری آلزایمر بازگشت. در مطالعه‌ای اثر گیاه فنل بر بهبود یادگیری و حافظه در مدل آلزایمری موش صحرایی مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق گیاه فنل اثر حفاظت عصبی علیه بیماری آلزایمر القایی توسط بتا آمیلوئید را دارد. احتمالاً بهبود مشاهده شده، با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و شبه استروژنی این گیاه در ارتباط بوده است که این نتایج (۲۸) با یافته تحقیق ما همخوانی داشته و نشان‌دهنده تأثیر دریافت مکمل آنتی‌اکسیدانی بر بیماری آلزایمر است. از سوی دیگر در مطالعه‌ای، بررسی اثر تمرین به همراه مکمل عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ پس از القای آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که تعامل تمرین و زعفران اثر معنی‌داری بر اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ نداشت که نتایج این تحقیق با تحقیق انجام شده ما که باعث کاهش اینترلوکین ۱۸ شد همخوانی ندارد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت، مدت‌زمان تمرین ورزشی و تفاوت در میزان پیشرفت بیماری در زمان مطالعه بر بیماران آلزایمری باشد (۲۹)؛ هم‌چنین ممکن است ناشی از تفاوت

و شدت تمرینات ورزشی در هر جلسه تمرین، هم‌چنین تغییر در دوز مصرفی سماق نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار باشند؛ لذا تحقیقات پژوهشگران آینده بایستی که این موارد را در بررسی‌های خود مدنظر قرار دهند.

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق موجب کاهش میزان بیان پروتئین Cas3 و IL-18 شد و احتمالاً می‌تواند از آن برای کند کردن روند بیماری آلزایمر استفاده کرد. با این حال، به تحقیقات بیشتری برای دستیابی به روش مؤثرتر تمرین، هم‌چنین پیدا کردن میزان دوز مصرفی مطلوب نیاز است.

سپاس‌گزاری

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری نویسنده اول می‌باشد. در پایان از زحمات آقایان دکتر عباس صارمی، دکتر محمدرضا آفرینش و مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان که در انجام این طرح یاری رساندند کمال تشکر و قدردانی را دارم.

حامی مالی: مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این مطالعه، توسط کارگروه اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد IR.IAU.B.REC.1402.004 مورد تأیید قرار گرفته است.

مشارکت نویسندگان

در ارائه ایده، آقای اکبر یگانه هاشمی، در طراحی مطالعه، دکتر عباس صارمی و دکتر محمدرضا آفرینش خاکی، در جمع‌آوری داده‌ها، آقای اکبر یگانه هاشمی و در تجزیه و تحلیل داده‌ها آقای اکبر یگانه هاشمی مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

مکانیسم اثر این دو نوع گیاه با هم باشد و مسیری اثرگذاری آنها یکی نباشد. با توجه برهم‌خوردن تعادل بین پروتئین‌هایی Bcl2 و Bax و هم‌چنین تمایل به افزایش پروتئین Bcl2 می‌تواند اثرات محافظتی برای بافت مغز با شدت فعالیت‌های بدنی و می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو باعث کاهش شاخص‌های التهابی و افزایش بیان ژن آپوپتوزی Bcl2 و کاهش بیان ژن Bax در هیپوکمپ گردد (۳۰). یکی از عوامل در تمرینات مقاومتی پیام‌رسان AKT یا همان پروتئین کیناز B است که در بسیاری از فرایندهای حیاتی سلول از جمله رشد تکثیر سلولی نقش دارد. پروتئین کیناز B از طریق فسفریلاسیون Bcl2 و غیرفعال‌سازی Bax باعث سرکوب مستقیم آبشارهای کاسپازی و در نتیجه باعث کاهش آپوپتوز می‌شود (۳۰). هوشمندی مقدم و همکاران در تحقیقی بیان‌کردن تمرینات مقاومتی باعث کاهش بیان ژن کاسپاز ۳ در مردان سالمند می‌شود که می‌تواند در بهبود عوامل مرتبط با آپوپتوز اثربخش واقع شود و باعث کندشدن روند آلزایمر گردد (۳۱). در مطالعه‌ای دیگر تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر BCL2 و BAX بافت هیپوکمپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت و یافته‌های حاصل نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌دار مقادیر BCL2 و کاهش معنی‌دار مقادیر BAX و نسبت BAX به BCL2 نسبت به گروه کنترل می‌شود (۳۲). در مطالعه‌ای دیگر، بررسی هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) نشان داد که تمرین می‌تواند باعث فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ Keap1-Nrf2 از طریق افزایش سطح PGC1 α شود که منجر به افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو می‌شود و در نهایت از آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۳۳). استفاده از یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند سماق در کنار تمرین ورزشی می‌تواند اثرات محافظتی و کاهنده در عوامل مرتبط با التهاب در بیماری آلزایمر داشته باشد. سماق به‌واسطه مهار رادیکال‌های آزاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی و قوی در آلزایمر می‌تواند مفید باشد (۱۷). کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته و یا تغییر مدت

References:

- 1-Mesulam M. *The Cholinergic Lesion of Alzheimer's Disease: Pivotal Factor or Side Show?* Learn Mem 2004; 11(1): 43-9.
- 2-Xie J, Van Hoecke L, Vandenbroucke RE. *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; 55(1): 39.
- 4-Kumari S, Wang X, Liu Y, Gu Y, Huang Y, Zhang Q, et al. *Height Predicts Incident Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Among General Adult Population in Tianjin, China, Independent of Body Mass Index, Waist Circumference, Waist-To-Height Ratio, and Metabolic Syndrome.* BMC Public Health 2020; 20: 388.
- 5-Abyadeh M, Gupta V, Paulo JA, Mahmoudabad AG, Shadfar S, Mirshahvaladi S. *Amyloid-Beta and Tau Protein Beyond Alzheimer's Disease.* Neural Regen Res 2024; 19(6): 1262-76.
- 6-Novoa C, Salazar P, Cisternas P, Gherardelli C, Vera-Salazar R, Zolezzi JM. *Inflammation Context in Alzheimer's Disease, A Relationship Intricates to Define.* Biol Res 2022; 55(1): 39.
- 7-Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. *Physical Exercise Inhibits Inflammation and Microglial Activation.* Cells 2019; 8(7): 691.
- 8-Bock FJ, Riley JS. *When Cell Death Goes Wrong: Inflammatory Outcomes of Failed Apoptosis and Mitotic Cell Death.* Cell Death Differ 2023; 30(2): 293-303.
- 9-Sutinen EM, Pirttilä T, Anderson G, Salminen A, Ojala JO. *Pro-Inflammatory Interleukin-18 Increases Alzheimer's Disease-Associated Amyloid-B Production in Human Neuron-Like Cells.* J Neuroinflammation 2012; 9: 199.
- 10-Wójcik P, Jastrzębski MK, Zięba A, Matosiuk D, Kaczor AA. *Caspases in Alzheimer's Disease: Mechanism of Activation, Role, And Potential Treatment.* Mol Neurobiol 2024; 61(7): 4834-53.
- 11-Felderhoff-Mueser U, Schmidt OI, Oberholzer A, Bühner C, Stahel PF. *IL-18: A Key Player in Neuroinflammation and Neurodegeneration?* Trends Neurosci 2005; 28(9): 487-93.
- 12-Siciliano G, Chico L, Lo Gerfo A, Simoncini C, Schirinzi E, Ricci G. *Exercise-Related Oxidative Stress as Mechanism to Fight Physical Dysfunction in Neuromuscular Disorders.* Front Physiol 2020; 11: 451.
- 13-Stephen R, Hongisto K, Solomon A, Lonroos E. *Physical Activity and Alzheimer's Disease: A Systematic Review.* J Gerontol a Biol Sci Med Sci 2017; 72(6): 733-9.
- 14-Pahlavani HA. *Exercise Therapy to Prevent and Treat Alzheimer's Disease.* Front Aging Neurosci 2023; 15: 1243869.
- 15-Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. *Effect of Endurance Training with Saffron Consumption on PGC1-A Gene Expression in Hippocampus Tissue of Rats with Alzheimer's*

- Disease*. Annals of Military and Health Sciences Research 2020; 18(1); e99131.
- 16- Alsamri H, Athamneh K, Pintus G, Eid A, Iratni R. *Pharmacological and Antioxidant Activities of Rhus Coriaria L (Sumac)*. Antioxidants (Basel) 2021; 10(1): 73.
- 17- Fišar Z. *Linking the Amyloid, Tau, and Mitochondrial Hypotheses of Alzheimer's Disease and Identifying Promising Drug Targets*. Biomolecules 2022; 12(11): 1676.
- 18- Edalatmanesh MA, Sheikholeslami M, & Rafiei S. *Evaluation of Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression and Spatial Memory after Valproic Acid Administration in Animal Model of Hippocampal Degeneration*. Feyz Med Sci J 2018; 22(3): 283-91. [Persian]
- 19- Nagib RM. *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.
- 20- Quillfeldt JA. *Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats*. Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research 2016; 271-311.
- 21- Saremi A. *Comparison of The Effects of Endurance, Resistance and Concurrent Training on Insulin Resistance and Adiponectin-Leptin Ratio in Diabetic Rat*. Journal of Inflammatory Disease 2017; 21(3): 22-13.
- 22- Vakili A, Dehghani Gh. *Comparison of the Effects of Pentobarbital Sodium and Chloral Hydrate Anesthesia on Post Ischemic Damage in an Experimental Model of Focal Cerebral Ischemia*. Physiology and Pharmacology 2008; 12(2): 129-35. [Persian]
- 23- Taha M, Eldemerdash OM, Elshaffei IM, Yousef EM, Soliman AS, Senousy MA. *Apigenin Attenuates Hippocampal Microglial Activation and Restores Cognitive Function in Methotrexate-Treated Rats: Targeting the Mir-15a/ROCK-1/ERK1/2 Pathway*. Mol Neurobiol 2023; 60(7): 3770-87.
- 24- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. *Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease*. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 2897.
- 25- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. *Alzheimer's Disease*. The Lancet 2021; 397(10284): 1577-590.
- 26- Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. *The Neuroprotective Effects of Exercise: Maintaining A Healthy Brain Throughout Aging*. Brain Plast 2018; 4(1): 17-52.
- 27- Hyun-Sub Um, Eun-Bum Kang, Jung-Hoon Koo, Hyun-Tae Kim, Jin-Lee, Eung-Joon Kim, et al. *Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease*. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 2897.
- 28- Eslimi Esfehiani D, Oryan S, Khosravi M, Valizadegan F. *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. [Persian]
- 29- Tahvili F, Ahmadi M. *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): 148-59.
- 30-Kwak HB. *Effects of Aging and Exercise Training on Apoptosis in the Heart*. J Exerc Rehabil 2013; 9(2): 212-19.
- 31-Hooshmand Moghadam B, Gaini AA, Eskandari M, Parsineh S, Hojjati Marvast M. *The Intervention of Twelve Weeks of Resistance Training on the Serum Levels of Some Markers of Apoptosis in Elderly Men*. JMSTHUMS 2021; 8(4): 10-19. [Persian]
- 32-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(155): 11-21. [Persian]
- 33-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 PGC1 α -Keap1-Nrf2 Signaling Pathway*. Iran J Basic Med Sci 2023; 26(11): 1313-19.

Studying the Effect of 12 Weeks of Resistance Training with Sumac Supplementation on Inflammatory and Apoptotic Indices in Male Alzheimer's Mice

Akbar Yeganeh Hashemi¹, Abbas Saremi^{*2}, Mohammad Reza Afarinesh³

Original Article

Introduction: Alzheimer's disease represents the most prevalent form of dementia, characterized by a gradual decline in memory function. This study aimed to examine the impact of 12 weeks of resistance training combined with sumac supplementation on various inflammatory and apoptotic markers in the serum of male rats exhibiting Alzheimer's disease.

Methods: In this experimental study, 35 rats were randomly divided into five groups: control, Alzheimer's, Alzheimer's + sumac supplement, Alzheimer's + resistance training, and Alzheimer's + resistance training + sumac supplement. To induce Alzheimer's, 8 mg/kg of trimethyltin chloride was administered to the rats along with 200µl of normal saline. Sumac was added to the food of the subjects at a rate of 10% and was freely available to them. Resistance training was performed for 12 weeks, five times a week, in the form of climbing a ladder with weights attached to their tails, one meter long, with 26 steps and an angle of 85 degrees. Then, the rats were sacrificed and blood samples were taken. IL-18 and Cas3 were examined using the ELISA method. IL-18 and Cas3 were examined using ELISA. The data results were analyzed using one-way ANOVA with Tukey's post hoc test at a significance level ($p < 0.0001$) using SPSS software version 16.

Results: The findings indicated that a period of resistance training along with sumac supplementation significantly reduced the levels of interleukin 18 and caspase 3 ($p < 0.0001$). However, sumac supplementation alone, as well as resistance training alone, significantly reduced the expression of caspase 3 protein ($p < 0.0001$), but had no significant effect on the levels of interleukin 18 ($p < 0.05$).

Conclusion: Our findings showed that resistance training combined with sumac supplementation can improve the levels of inflammatory and apoptotic indices.

Keywords: Alzheimer's, Resistance training, Sumac supplement, Interleukin 18, Cas3, Mouse.

Citation: Yeganeh Hashemi A, Saremi A, Afarinesh M.R. Studying the Effect of 12 Weeks of Resistance Training with Sumac Supplementation on Inflammatory and Apoptotic Indices in Male Alzheimer's Mice. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 32(12): 8523-33.

¹Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran.

²Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

³Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

*Corresponding author: Tel: 09163622668, email: a-saremi@araku.ac.ir