



Open Access

مقاله پژوهش

اثر تمرین هوازی همراه با مصرف رزوراترول بر شاخص‌های التهابی و آنتی‌اکسیدانی

هیپوکمپ موش‌های مبتلا به آلزایمر

عمار راشت^۱، احمد عبدی*^۲، علیرضا براری^۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۳۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۵ تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۰/۳۰

چکیده

مقدمه: تا به امروز هیچ مراقبت یا درمان موثری برای بیماری آلزایمر (AD) وجود ندارد. افزایش فعالیت ورزشی منظم و رژیم غذایی حاوی پلی‌فنل‌ها، رویکردهای غیردارویی موثری هستند که از پیشرفت بیماری‌های عصبی جلوگیری می‌کنند. در این مطالعه، نشانگرهای التهاب و آنتی‌اکسیدانی پس از هشت هفته تمرین ورزشی (T)، درمان با رزوراترول (RSV) یا درمان ترکیبی در مدل موش AD مورد بررسی قرار گرفت. **روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۳۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (وزن ۲۲۳/۱۷±۹/۰۷ گرم و سن هشت هفته) در پنج گروه نرمال (NO)، آلزایمر (AD)، آلزایمر-تمرین (ADT)، آلزایمر-رزوراترول (ADRSV) و آلزایمر-تمرین-رزوراترول (ADTRSV) قرار گرفتند. القای آلزایمر با استفاده از دو میکرولیتر آمیلوئید بتا انجام شد. گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله روزانه ۲۰ میلی‌گرم RSV (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) را به صورت خوراکی دریافت کردند. برنامه تمرین هوازی شامل دویدن روی تردمیل با سرعت ۱۸-۶ متر در دقیقه، پنج روز هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی به روش فلوریمتری و اسپکتوفتومتری و بیان ژن‌ها به روش RT-PCR اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** القای AD باعث کاهش معنی‌داری در شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، GPx، CAT) و افزایش MDA، NF-κB، TNF-α و IL-1β شد (p=۰/۰۰۱). تمرین و RSV شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش داده و میزان بیان عوامل التهابی را کاهش داد (p<0.05). همچنین افزایش معنی‌داری در میزان GPx و SOD در گروه ADTRSV نسبت به گروه ADT (به ترتیب p=۰/۰۴۳، p=۰/۰۴۱) و ADRSV (به ترتیب p=۰/۰۲۶، p=۰/۰۳۵) مشاهده شد. بیان NF-κB و TNF-α در گروه ADTRSV نسبت به گروه ADT (به ترتیب p=۰/۰۴۱ و p=۰/۰۴۴) و ADRSV (p=۰/۰۳۴ و p=۰/۰۴۴) کاهش معنی‌داری داشت. **نتیجه‌گیری:** فعالیت ورزشی هوازی و رزوراترول می‌تواند استراتژی درمانی خوب برای جلوگیری از پیشرفت بیماری AD از طریق کاهش التهاب و فشار اکسایشی باشد.

واژگان کلیدی: فعالیت ورزشی، رزوراترول، التهاب عصبی، آنتی‌اکسیدان، بیماری آلزایمر

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران. ۲. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، امل، ایران

* نویسنده مسئول: a.abdi58@gmail.com



مقدمه

پاتوژنز AD نقش دارد و به عنوان یک هدف درمانی و نشانگر زیستی در AD شناسایی شده است (۴۱). اگرچه مغز جرم نسبتاً کوچکی دارد، اما بیش از ۲۰ درصد از اکسیژن را مصرف می‌کند، در نتیجه حساسیت نورون‌ها را به استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهد (۳۲). اثرات التهاب و فشار اکسایشی بر سیر AD نه تنها با افزایش رسوب $A\beta$ انجام می‌شود، بلکه با عوامل پیچیده‌تری نیز همراه می‌شود. بنابراین، سرکوب التهاب و فشار اکسایشی ممکن است یک راه بالقوه برای درمان AD باشد. فعالیت ورزشی هوازی مزایایی بسیار زیادی برای افراد مسن و اختلالات ناشی از افزایش سن دارد. کشوری و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که تمرین هوازی و مقاومتی باعث بهبود تراکم سلول‌های عصبی، التهابی، آنتی‌اکسیدانی و وضعیت عملکردی هیپوکامپ موش‌های چاق مسن می‌شود (۲۶). علاوه بر این، فعالیت ورزشی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، نوروتروفین‌ها، نیتریک اکساید، پروتئین‌های مسئول رونویسی هسته‌ای، حافظه و مهارت‌های یادگیری را در مدل حیوانی AD افزایش داده و سطوح $A\beta$ و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۱۱، ۴۳). علاوه بر فعال کردن سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا از طریق فعالیت ورزشی، ترکیبات طبیعی نیز می‌توانند به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های اگزوزن عمل

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین نوع زوال عقل است. این بیماری، بیش از ۷۵ درصد از زوال عقل در سراسر جهان را شامل شده و ده‌ها میلیون نفر که معمولاً بالای ۶۰ سال سن دارند، را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۹). AD با آسیب تدریجی عملکرد شناختی و حافظه، منجر به اختلال در صحبت کردن و خواندن، جستجوی اشیاء و تشخیص رنگ می‌شود (۲۹، ۳۷، ۳۸). مجموع بار اقتصادی زوال عقل ناشی از AD بر جامعه در سال ۲۰۱۵ حدود ۹۵۸ میلیارد دلار در سراسر جهان تخمین زده شده و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰ به ۹/۱ تریلیون دلار افزایش یابد (۳۹). AD با آسیب و مرگ به نورون‌ها مشخص می‌شود و از هیپوکامپ شروع شده و در نهایت منجر به آتروفی قسمت‌های دیگر مغز می‌شود (۳۸). پلاک‌های پپتید β -آمیلوئید ($A\beta$) و گره‌های نوروفیبریلی پروتئین تاو هیپرفسفریله شده (P -tau) معمولاً در سیتوپلاسم عصبی مغز بیماران مبتلا به AD وجود دارند (۳۷). التهاب در آسیب‌شناسی AD نقش دارد و سلول‌های گلیال را تحریک می‌کند تا تولید پروتئین واکنشی (CRP) و فاکتورهای پیش التهابی از قبیل فاکتور نکروز توموری ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین-۱ ($IL-1\beta$) و اینترلوکین-۶ را فعال کند (۲۱). استرس اکسیداتیو نیز در

(۱۵). فعالیت ورزشی با تاثیر بر سلول‌های عصبی هیپوکامپ، وضعیت التهابی و آنتی‌اکسیدانی (۲۶) و همچنین بر حافظه و مهارت‌های یادگیری (۱۱، ۴۳) می‌تواند در بهبود AD نقش داشته باشد. علاوه بر فعالیت ورزشی، اثر RSV در بهبود مسیرهای کلیدی تحت تاثیر بیماری‌های متابولیک مانند التهاب و اختلال عملکرد میتوکندری توجه زیادی را به خود جلب کرده است (۳۳). به طور کلی، شواهد ارائه شده نشان می‌دهد که استفاده از فعالیت ورزشی و RSV برای درمان AD امیدوارکننده است. فعالیت ورزشی و شیوه‌های زندگی فعال، استراتژی‌های درمانی قابل قبولی برای پیشگیری یا به تاخیر انداختن بیماری AD و سایر زوال عقل‌ها هستند. علاوه بر این، شواهد رو به رشدی وجود دارد که مصرف مکمل‌های غذایی آنتی‌اکسیدانی نیز ممکن است در درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری AD نقش داشته باشد. در این پژوهش مزایای بالقوه ترکیب تمرین هوازی و RSV بر عوامل التهابی و فشار اکسایشی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی AD مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

روش کار

تحقیق حاضر در زمره تحقیقات آزمایشگاهی و تجربی است. در این پژوهش همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (بر

کنند. یکی از این ترکیبات طبیعی رزوراترول (RSV: 3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) است. RSV به عنوان یک پلی‌فنول طبیعی معمولاً در پوست انگور، شراب قرمز، ریواس و چندین گیاه دیگر وجود دارد (۲۸). RSV قادر به محافظت در برابر زوال شناختی از طریق بهبود عملکرد عصبی است (۷). علاوه بر این نشان داده شده که RSV به عنوان یک عامل ضد التهاب، قادر به بهبود آسیب التهابی در مغز است (۴۴). کدالی و همکاران (۲۰۱۵) روی موش‌ها نشان دادند که RSV به طور قابل توجهی فعالیت گلیال به عنوان عامل رهاپش واسطه‌های پیش التهابی را سرکوب کرده، نورونز هیپوکامپ را افزایش داده و از اختلال خلق و خوی مرتبط با سن و از دست دادن حافظه جلوگیری می‌کند (۲۲). همچنین رائو و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که تجویز RSV باعث کاهش تعداد میکروگلیال‌ها و افزایش تعداد آستروسیت‌ها در هیپوکامپ موش‌های آلزایمری می‌شود (۳۵). هر چند درمان قطعی برای بیماری AD وجود ندارد، با این وجود برخی اقدامات از قبیل فعالیت‌بدنی و ذهنی، محیط‌های پویا و پرچالش و تغذیه می‌تواند بر حافظه تاثیر داشته باشد. مطالعات آینده‌نگر نشان می‌دهد که مزایای فعالیت ورزشی نه تنها در درمان AD موثر است بلکه در پیشگیری از AD نیز کمک می‌کند و عدم فعالیت بدنی یک عامل مهم برای ایجاد AD در نظر گرفته می‌شود

هفته ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شد. موش‌ها با تزریق کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. موهای روی سر تراشیده، و درز برگما و لامبدا با یک برش ساجیتال مشخص شد. در ادامه ناحیه CA1 هیپوکامپ علامت‌گذاری شد و جامعه به آرامی سوراخ گردید. از سرنگ همیلتون برای تزریق $A\beta$ استفاده شد. دو میکرولیتر $A\beta$ در مغز به آرامی در حدود یک دقیقه تزریق شد (۹). جهت بررسی حافظه از آزمون رفتاری ماز Y استفاده شد. عملکرد حافظه حیوان در این آزمون از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خو به خودی حیوان در یک جلسه کاری هشت دقیقه‌ای بررسی شد (۳۶).

پروتکل تمرین

برنامه تمرین موش‌های صحرایی AD در شکل ۱ آورده شده است. تمرین ورزشی روی تردمیل از ۲ ماهگی آغاز شد. تمرین به دو مرحله آشنایی با تمرین (دو هفته) و سازگاری با تمرین (هشت هفته) تقسیم شد. در مرحله آشنایی با تمرین، موش‌ها در یک هفته طی پنج جلسه، به مدت ۴۵-۱۵ دقیقه با سرعت ۶-۱۸ متر در دقیقه تمرین ورزشی را انجام دادند. در ادامه موش‌ها هشت هفته و پنج روز در هفته با شدت ۱۸ متر در دقیقه و به مدت

اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینگی) انجام شد و قوانین راهنمای مؤسسه ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. همچنین این پژوهش با تایید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی با کد IR.IAU.AMOL.REC.1402.112 به تصویب رسیده است. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر ۸ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن $223/17 \pm 9/08$ گرم از مؤسسه پاستور تهیه شد و به آزمایشگاه حیوانی منتقل شدند. دمای محیط 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت بود. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه موش دسترسی آزاد داشتند. بعد از سازگاری موش‌ها با شرایط محیطی جدید (پس از یک هفته)، موش‌ها به پنج گروه هشت سری شامل (۱) نرمال (NO)، (۲) آلزایمر (AD)، (۳) آلزایمر-تمرین (ADT)، (۴) آلزایمر-رزورترول (ADRSV)، (۵) آلزایمر-تمرین-رزورترول (ADTRSV) قرار گرفتند.

نحوه القای آلزایمر

برای القای آلزایمر از آمیلوئید بتای ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما-آلدريج استفاده شد. ابتدا آمیلوئید بتای ۴۲-۱ در آب مقطر دو بار استریل شده حل و به مدت یک

تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

انجام Real time-PCR

۲۰ میلی‌گرم از بافت با استفاده از اسکالپر خرد و وارد میکروتیوپ شده، سپس با استفاده از محلول تیزول، RNA کل سلول‌ها استخراج شد. cDNA سنتز شده و جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. cDNA سنتز شده با استفاده از SYBR Green master mix (Thermo Scientific, USA) و آغازگرهای ذکر شده در جدول ۲ تکثیر شد. برای اندازه‌گیری mRNA، ۱ میکروگرم از کل RNA بافتی با آنزیم RQ1 RNase-free DNase-I (Promega) و RT transcribed (RT) تیمار شد. پروتکل چرخه حرارتی مورد استفاده Real time-PCR شامل: ۹۵° به مدت ۱۰ دقیقه و به دنبال آن ۴۰ سیکل ۲۰ ثانیه‌ای در حرارت ۹۵°، ۳۰ ثانیه در ۶۰° و ۵۰ ثانیه در دمای ۷۲° بود. نسبت بیان ژن‌های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Threshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای نرمال سازی بیان زن از فرمول (کنترل) ct - ct = Δct استفاده گردید. پس از محاسبه تغییرات بیان ژن‌ها با Δct، برای

۴۵ دقیقه فعالیت ورزشی اصلی را روی تردمیل مخصوص حیوانات انجام دادند (۴۳).

مصرف روزراترول

روزراترول (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از شرکت سیگما آلدریچ) یا حجمی معادل آن سالین (محلول نمکی) هر روز صبح (بین ساعت ۸ صبح تا ۱۰ صبح) به مدت ۲ ماه (۸ هفته) به صورت خوراکی و گاواژ به موش‌ها تجویز شد (۲۷، ۴۶).

روش‌های آزمایشگاهی

پس از اعمال متغیر مستقل، تمام نمونه‌ها با شرایط کاملاً مشابه و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی) حیوانات با استفاده از کلروفرم بی‌هوش و قربانی شدند. بافت هیپوکامپ بلافاصله پس از جداسازی و شست و شو با سالین فوراً در تیوب‌های حاوی RNA later جهت جلوگیری از تخریب RNA قرار داده شده و به نیتروژن مایع منتقل و سپس در یخچال در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید.

جدول ۱ الگوی پرایمر را نمایش می‌دهد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA

($p=0/0001$, $f2=0/654$) و مکمل رزوراترول ($p=0/0001$, $f2=0/660$) باعث افزایش معنی‌داری در بیان GPx بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/989$, $f2=0/0001$). همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین ($p=0/0001$, $f2=0/695$) و مکمل رزوراترول ($p=0/0001$, $f2=0/714$) باعث افزایش معنی‌داری در بیان SOD بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/966$, $f2=0/0001$). علاوه بر این، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین ($p=0/001$, $f2=0/327$) و مکمل رزوراترول ($p=0/001$, $f2=0/325$) باعث افزایش معنی‌داری در بیان CAT بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/071$, $f2=0/105$). آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین ($p=0/0001$, $f2=0/605$) و

کمی‌کردن نتیجه حاصل از تغییرات ct نمونه‌ها، این عدد در فرمول $2-\Delta ct$ و نتایج حاصل بین گروه‌ها مقایسه شد.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون t مستقل، آنالیز واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن گروه‌ها قبل و بعد از القای AD و همچنین انتهای پروتکل در جدول ۲ ارائه شده است. بر اساس نتایج پژوهش حاضر القای AD باعث افزایش معنی‌داری در میزان NF- κ B ($p=0/0001$)، TNF- α ($p=0/0001$)، IL-1 β ($p=0/0001$) و MDA ($p=0/0001$) و کاهش معنی‌داری در GPx ($p=0/0001$)، SOD ($p=0/0001$) و CAT ($p=0/014$) بافت هیپوکامپ نسبت به گروه NO شد (جدول ۳).

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین

مکمل رزوراترول و مکمل $f2=0/494$ باعث کاهش معنی‌داری در بیان IL-1 β بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/271$ ، $f2=0/040$) (جدول ۴ و ۵).

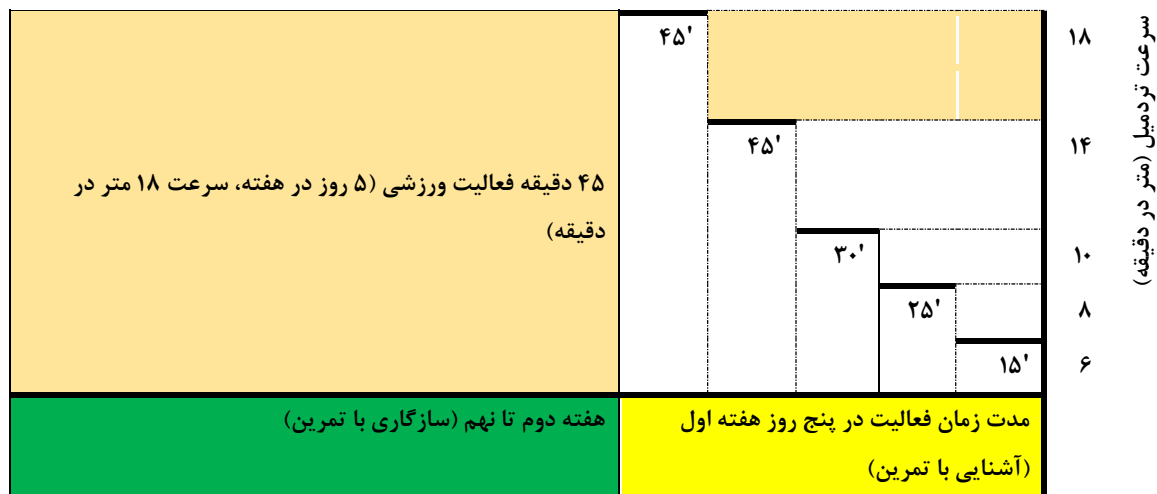
بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که القای AD با کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش شاخص‌های التهابی همراه است. یکی از اولین تغییرات در مغز بیماران AD افزایش نشانگرهای استرس اکسیداتیو است که قبل از انباشته شدن درهم‌رفتگی‌های نوروفیبریلاری و رسوبات آمیلوئید قابل مشاهده است (۳۱). تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از طریق A β ممکن است به نورون‌ها آسیب برساند و باعث مرگ نورون‌ها شود (۱). علاوه بر این، AD با التهاب عصبی نیز همراه است و پاسخ التهابی نورون‌ها با فاکتور رونویسی NF-kB مرتبط است. NF-kB با القای رونویسی ژن‌های هدف التهابی مانند IL-1 β ، IL-6، TNF- α و سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2)، نقش اساسی در پاسخ‌های التهابی نورون‌ها ایفا می‌کند (۲۱). TNF- α نیز در التهاب سیستمیک به ویژه در التهاب عصبی مغز

مکمل رزوراترول ($f2=0/610$ ، $p=0/0001$) باعث کاهش معنی‌داری در بیان MDA بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($f2=0/983$ ، $p=0/0001$) (جدول ۴ و ۵). تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین واریانس دو راهه ($f2=0/643$ ، $p=0/0001$) و مکمل رزوراترول ($f2=0/659$ ، $p=0/0001$) باعث کاهش معنی‌داری در بیان NF-kB بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/969$ ، $f2=0/0001$). همچنین تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین ($p=0/0001$) و مکمل رزوراترول ($f2=0/625$) باعث کاهش معنی‌داری در بیان TNF- α بافت هیپوکمپ موش‌های صحرایی AD شد. با این وجود مداخله ترکیبی تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر بیان GPx معنی‌داری نشد ($p=0/942$ ، $f2=0/0001$). در نهایت تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو راهه نشان داد که تمرین ($p=0/0001$)

مرتبط با AD و آمیلوئیدوژنز از طریق تنظیم β -سکرتاز نقش دارد. همچنین افزایش بیان IL-6 در مغز با تغییرات نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر و پارکینسون مرتبط است (۴). یکی از استراتژی‌های ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی برای بهبود شرایط AD، فعالیت ورزشی است. به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی یک محیط ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های محیطی و مغز ایجاد کرده و با تعدیل التهاب عصبی، آسیب‌های سلولی و شناختی را در AD کاهش می‌دهد. هم‌راستا با پژوهش حاضر، کلونیک و همکاران (۲۰۲۳) در پژوهش نشان دادند که تمرین هوازی در موش‌های AD باعث کاهش شاخص‌های التهابی از قبیل NF- κ B می‌شود (۲۳). مطالعات دیگر نیز بیان کرده که تمرینات هوازی با شدت متوسط قادر به کاهش نشانگرهای التهابی مانند اینترفرون گاما ($\text{IFN-}\gamma$)، IL-6، CRP، TNF- α و گیرنده فاکتور نکروز تومور محلول-۱ (sTNFR1) در شرایط AD است (۱۶، ۴۲). فعالیت ورزشی قادر است پاسخ ایمنی ذاتی را به یک پاسخ تطبیقی تغییر داده و منجر به کاهش $\text{A}\beta$ ، IL-1 β و TNF α در هیپوکامپ شود؛ تغییری که با محافظت عصبی مرتبط است (۳۰). در مطالعات *in vivo*، فعالیت ورزشی هوازی قادر به افزایش قابل توجهی در میزان نمی‌دهد (۴۰).

سوپراکسید دسموتاز ۱ و ۲ (SOD1-2) است. همچنین در موش‌های AD، نسبت $\text{A}\beta_{42}/\text{A}\beta_{40}$ با افزایش SOD2 کاهش یافت که نشان‌دهنده تاثیر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بهبود وضعیت AD می‌باشد (۲۵). مطالعات روی انسان و مدل‌های حیوانی تاثیر انواع فعالیت ورزشی را در افزایش محتوای گلوتاتیون (GSH) و سیستم عصبی مرکزی نشان داده است. GSH با مهار تولید ROS و فعال کردن مسیر سیگنالینگ Nrf2 و بسیاری از اهداف پایین دستی Nrf2 که اغلب به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های کلیدی در نظر گرفته می‌شوند، می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ پیش‌التهابی در میکروگلیا و آستروسیت‌ها را تحت تاثیر قرار داده و منجر به کنترل عوامل پیش‌التهابی و التهاب عصبی شود. $\text{A}\beta$ نیز به عنوان نشانگر اصلی پاتولوژیک AD، به دنبال کمبود و کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌یابد (۲۴). با این وجود رحمتی و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهش خود نشان دادند که فعالیت ورزشی مقاومتی تاثیر معنی‌داری بر سطوح IL-1 β ، SOD و CAT در هیپوکامپ موش‌های مسن ندارد (۳۴). همچنین در مطالعات انسانی مشاهده شده است که فعالیت ورزشی هوازی محتوای $\text{A}\beta$ را در مغز بیماران مبتلا به AD کاهش نمی‌دهد (۴۰).



شکل ۱. پروتکل تمرین

جدول ۱. الگوی پرایمر

Genes	Forward primers	Reverse primers
NF- κ B	5'-ACAGCCCACTGCTATCTCTG-3'	5'-CGATGCAATGGACTGTCTCAG-3'
TNF- α	5'-AGTCCGGGCAGGTCTACTTT-3'	5'-GCACCTCAGGGAAGAGTCTG-3'
IL-1 β	5'-ATAAGCCCACTCTACACCTCTGA-3'	5'-ATTGGCCCTGAAAGGAGAGAGA-3'
GAPDH	5'-AGAAGGCTGGAGAAGATGAGG-3'	5'-TTGGTGCCTCGTGTCTTCTGT-3'

جدول ۲. میانگین وزن موش‌های صحرایی (گرم) در گروه‌های مختلف

ADTSV (n=7)	ADRSV (n=7)	ADT (n=7)	AD (n=7)	NO (n=7)	گروه‌ها
۲۲۳/۸۶ ± ۸/۴۹	۲۲۲ ± ۶/۴۲	۲۲۴/۷۱ ± ۹/۴۱	۲۲۵/۵۷ ± ۱۱/۲۸	۲۱۹/۷۱ ± ۱۰/۶۱	وزن هفته اول (گرم)
۲۳۷/۲۹ ± ۱۰/۰۹ ^{bc}	۲۳۶/۷۱ ± ۸/۴۶ [*]	۲۴۰/۴۳ ± ۷/۶۱ [*]	۲۳۹/۱۴ ± ۱۱/۲۱ [*]	۲۴۰/۱۴ ± ۱۱/۴۶ [*]	وزن هفته هشتم (گرم)

جدول ۳. نتایج آزمون t مستقل در دو گروه NO و AD

متغیر	p-value	t
GPx	+/۰۰۰۱	-۶/۹۳۶
SOD	+/۰۰۰۱	۱۱/۶۱۸
CAT	+/۰۱۴	۳/۳۴۵
MDA	+/۰۰۰۱	-۶/۰۴۷
NF-κB	+/۰۰۰۱	-۷/۳۹۴
TNF-α	+/۰۰۰۱	-۸/۹۲۵
IL-1β	+/۰۰۰۱	-۷/۰۷۳

جدول ۴. نتایج تجزیه و تحلیل واریانس دوره‌ها برای اثرات تمرین (T) و مکمل رزوراترول (RSV)

متغیر	منبع	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	p-value	مجذوراتا (اندازه اثر)	توان
GPx	T	۱۹۳۵/۷۴۹	۱	۱۹۳۵/۷۴۹	۵۶/۶۴۴	+/۰۰۰۱	۰/۶۵۴	۱/۰۰۰
	RSV	۱۹۹۱/۰۰۶	۱	۱۹۹۱/۰۰۶	۵۸/۲۶۱	+/۰۰۰۱	۰/۶۶۰	۱/۰۰۰
	T×RSV	۰/۰۰۶	۱	۰/۰۰۶	۰/۰۰۰۱	+/۹۸۹	۰/۰۰۰۱	۰/۰۵۰
	خطا	۱۰۲۵/۲۱۹	۳۰	۳۴/۱۷۴				
SOD	T	۱۲۷/۵۶۶	۱	۱۲۷/۵۶۶	۶۸/۳۴۰	+/۰۰۰۱	۰/۶۹۵	۱/۰۰۰
	RSV	۱۳۹/۷۲۶	۱	۱۳۹/۷۲۶	۷۴/۸۵۴	+/۰۰۰۱	۰/۷۱۴	۱/۰۰۰
	T×RSV	۰/۰۰۳	۱	۰/۰۰۳	۰/۰۰۲	+/۹۶۶	۰/۰۰۰۱	۰/۰۵۰

۱۱۵		دنیایی و همکاران دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی، بهار و تابستان ۱۴۰۳، جلد چهاردهم، شماره ۲					
		۱/۸۶۷	۳۰	۵۶	خطا		
۰/۹۵۹	۰/۳۲۷	۰/۰۰۱	۱۴/۵۹۵	۱۸/۲۲۵	۱	۱۸/۲۲۵	T
۰/۹۵۷	۰/۳۲۵	۰/۰۰۱	۱۴/۴۳۹	۱۸/۰۳۰	۱	۱۸/۰۳۰	RSV
۰/۴۴۲	۰/۱۰۵	۰/۰۷۱	۳/۵۱۱	۴/۳۸۵	۱	۴/۳۸۵	T×RSV
		۱/۲۴۹	۳۰	۳۷/۴۶۱	خطا		
۱/۰۰۰	۰/۶۰۵	۰/۰۰۰۱	۴۵/۹۷۶	۱۰۰۹/۶۸۱	۱	۱۰۰۹/۶۸۱	T
۱/۰۰۰	۰/۶۱۰	۰/۰۰۰۱	۴۶/۹۵۴	۱۰۳۱/۱۶۸	۱	۱۰۳۱/۱۶۸	RSV
۰/۰۵۰	۰/۰۰۰۱	۰/۹۸۳	۰/۰۰۰	۰/۰۱۰	۱	۰/۰۱۰	T×RSV
		۲۱/۹۶۱	۳۰	۶۵۸/۸۳۸	خطا		
۱/۰۰۰	۰/۶۴۳	۰/۰۰۰۱	۵۴/۱۰۱	۱/۹۶۶	۱	۱/۹۶۶	T
۱/۰۰۰	۰/۶۵۹	۰/۰۰۰۱	۵۷/۹۹۷	۲/۱۰۸	۱	۲/۱۰۸	RSV
۰/۰۵۰	۰/۰۰۰۱	۰/۹۶۹	۰/۰۰۲	۵/۷۱۴	۱	۵/۷۱۴	T×RSV
		۰/۰۳۶	۳۰	۱/۰۹۰	خطا		
۱/۰۰۰	۰/۶۲۵	۰/۰۰۰۱	۴۹/۹۲۱	۱/۶۴۹	۱	۱/۶۴۹	T
۱/۰۰۰	۰/۶۳۱	۰/۰۰۰۱	۵۱/۳۱۹	۱/۶۹۵	۱	۱/۶۹۵	RSV
۰/۰۵۱	۰/۰۰۰۱	۰/۹۴۲	۰/۰۰۵	۰/۰۰۰۱	۱	۰/۰۰۰۱	T×RSV
		۰/۰۳۳	۳۰	۰/۹۹۱	خطا		
۰/۹۹۹	۰/۴۹۴	۰/۰۰۰۱	۲۹/۳۱۸	۱/۷۵۳	۱	۱/۷۵۳	T
۱/۰۰۰	۰/۵۰۳	۰/۰۰۰۱	۳۰/۳۸۰	۱/۸۱۶	۱	۱/۸۱۶	RSV
۰/۱۹۲	۰/۰۴۰	۰/۲۷۱	۱/۲۵۶	۰/۰۷۵	۱	۰/۰۷۵	T×RSV
		۰/۰۶۰	۳۰	۱/۷۹۳	خطا		

اثر تمرین هوازی همراه با ... دوفصلنامه سوخت و ساز و فعالیت ورزشی، بهار و تابستان ۱۴۰۳، جلد چهاردهم، شماره ۲
جدول ۵. نتایج آزمون بونفرونی برای مقایسات دوگانه برای عامل تمرین (T) و مکمل رزوراترول (RSV)

p-value	خطای استاندارد	تفاوت میانگین	گروه های ۲	گروه های ۱	
۰/۰۰۰۱	۴/۴۱۹	۳۳/۲۵۹	بدون T	T با	GPx
۰/۰۰۰۱	۷/۳۲۸	۵۵/۹۳۵	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۰۱	۱/۰۳۳	۸/۵۳۸	بدون T	T با	SOD
۰/۰۰۰۱	۱/۷۱۳	۱۴/۸۱۸	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۱	۰/۸۴۵	۳/۲۲۷	بدون T	T با	CAT
۰/۰۰۱	۱/۴۰۱	۵/۳۲۳	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۰۱	۳/۵۴۲	-۲۴/۰۲۰	بدون T	T با	MDA
۰/۰۰۰۱	۵/۸۷۵	-۴۰/۲۵۴	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۰۱	۰/۱۴۴	-۱/۰۶۰	بدون T	T با	NF-κB
۰/۰۰۰۱	۰/۲۳۹	-۱/۸۲۰	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۰۱	۰/۱۳۷	-۰/۹۷۱	بدون T	T با	TNF-α
۰/۰۰۰۱	۰/۲۲۸	-۱/۶۳۲	بدون RSV	RSV با	
۰/۰۰۰۱	۰/۱۸۵	-۱/۰۰۱	بدون T	T با	IL-1β
۰/۰۰۰۱	۰/۳۰۶	-۱/۶۸۹	بدون RSV	RSV با	

می‌کند که منجر به تشکیل نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌های جدید می‌شود. بنابراین، از طریق این فرآیند، فعالیت ورزشی پاسخ التهابی عصبی را مهار می‌کند و AD را به تاخیر می‌اندازد و علائم را کاهش می‌دهد (۴۲).

در پژوهش حاضر تعامل تمرین با مکمل رزوراترول نسبت به اثر هر مداخله به تنهایی بر وضعیت التهابی و آنتی‌اکسیدانی معنی‌دار نشد. هر چند بهبودی در میانگین شاخص‌ها مشاهده شد. قبلاً، مزایای مداخلاتی مانند انواع فعالیت ورزشی یا مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به تنهایی بر استرس اکسیداتیو یا بهبود عملکرد مغز در انسان‌ها و حیوانات مورد مطالعه قرار گرفته بود (۱۲، ۱۷). پیش‌بینی شده که ترکیب این دو عامل می‌تواند عملکرد هر کدام از این متغیرها را به حداکثر برساند و منجر به اثرات هم‌افزایی آنها شود (۸). بودریچ و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که RSV التهاب عصبی، تجمع الیگومرهای $A\beta$ ، نشانگرهای آپوپتوز و اتوفازی را در مغز موش‌ها کاهش داد. همچنین تمرین ورزشی برخی از نشانگرهای مربوط به محافظت عصبی از قبیل تجمع الیگومرهای $A\beta$ و نشانگرهای اتوفازی را بهبود بخشید، اما هنگامی که با RSV ترکیب شد، مزایای به دست آمده بیشتر بود

آبکنار و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند، زمانی که فعالیت ورزشی هوازی با شدت بالا انجام می‌شود اثرات معکوسی بر التهاب داشته و ممکن است برای وضعیت التهابی مفید نباشد (۱۸). این نتایج نشان می‌دهد که اثرات ضد التهابی و پیش التهابی فعالیت ورزشی ممکن است به عوامل مختلفی مانند نوع، شدت و مدت فعالیت ورزشی بستگی داشته باشد (۴۲). همان‌طور که اشاره شده در پژوهش آبکنار و همکاران از تمرین هوازی با شدت بالا و همچنین در پژوهش رحمتی از تمرین مقاومتی استفاده شده که در پژوهش حاضر شدت تمرین هوازی متوسط بوده است. به طور کلی، فعالیت ورزشی از طریق چهار مسیر باعث بهبود التهاب عصبی در AD می‌شود. ۱. فعالیت ورزشی با کاهش عوامل التهابی و سلول‌های ایمنی، التهاب مزمن را در بدن سرکوب می‌کند. ۲. فعالیت ورزشی با ترمیم آسیب سلول‌های اندوتلیال، نفوذپذیری و یکپارچگی سد خونی-مغزی را بازیابی کرده و از ورود عوامل التهابی و سلول‌های ایمنی به مغز جلوگیری می‌کند. ۳. فعالیت ورزشی فنوتیپ M1 پیش‌التهابی را مهار می‌کند و فنوتیپ ضد التهابی M2 را در مغز برای بازگرداندن هموستاز تحریک می‌کند. ۴. فعالیت ورزشی با القای بیان $BDNF^1$ در مغز، نورون‌های هیپوکامپ را در مغز تحریک

¹ Brain-Derived Neurotrophic Factor

گزارش کردند که RSV به طور قابل توجهی از فعالیت میکروگلیال ناشی از $A\beta$ با کاهش تولید فاکتورهای پیش التهابی IL-6، iNOS، IL-1 β و TNF- α جلوگیری می کند (۱۰). یکی دیگر از مسیرهای مولکولی حفاظت عصبی RSV، بیان ژن SIRT1 است که می تواند سلول های عصبی را در برابر اکسیداسیون، التهاب، آپوپتوز و نکروز حفظ کند (۱۳). داده ها تأیید می کنند که تنظیم افزایشی بیان SIRT1 منجر به محافظت عصبی در AD می شود (۲۰)، زیرا SIRT1 از مسیر سیگنالینگ NF-kB با کاهش سمیت عصبی ناشی از $A\beta$ در قشر مغز جلوگیری می کند (۶). اثر هم افزایی تمرین هوازی و مکمل ممکن است ناشی از مسیرهای سیگنالینگ مشابه ای باشد که به آن اشاره می شود. (۱) تمرین هوازی (۲۳) و RSV (۴۵) قادر به کاهش شاخص های التهابی از قبیل NF-kB می باشند. (۲) تمرین هوازی (۳۰) و RSV (۱۰) میزان $A\beta$ را کاهش داده و باعث کاهش تولید فاکتورهای پیش التهابی IL-1 β و TNF- α می شوند. (۳) علاوه بر این، فعالیت ورزشی (۲۴) و RSV (۳۵) می توانند مسیرهای سیگنالینگ میکروگلیا و آستروسیت ها را تحت تاثیر قرار دهند. (۴) در نهایت هم فعالیت ورزشی (۲۵) و هم RSV (۳) قادر به بهبود وضعیت

(۵). حسنلویی و همکاران (۱۴۰۱) نیز نشان دادند که تمرین استقامتی همراه با ژل رویال بیان ژن های آنتی اکسیدانی را در بافت هیپوکامپ موش های AD بهبود می بخشد (۱۴). علاوه بر اثرات فعالیت ورزشی، نتایج مطلوب در تغییرات وضعیت التهابی و آنتی اکسیدانی در پژوهش حاضر مربوط به خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و مهار رادیکال های آزاد به دنبال مصرف RSV می باشد (۲، ۱۰). مطالعات قبلی نشان داده که RSV قادر است فعالیت گلیال به عنوان عامل رهاش واسطه های پیش التهابی را سرکوب کند (۲۲). راتو و همکاران (۲۰۲۳) نیز در هیپوکامپ موش های AD نشان دادند، RSV باعث کاهش تعداد میکروگلیال ها و افزایش تعداد آستروسیت ها می شود (۳۵). RSV می تواند با افزایش فعالیت CAT و GPx در بافت مغز و کاهش سطح سرمی MDA و نیتريت/نیترات در مدل موش های AD، اختلال شناختی را بهبود بخشد (۳). ژانگ و همکاران (۲۰۱۰) توانایی RSV برای محافظت از نورون های در برابر سمیت لیپوپلی ساکارید (LPS) با کاهش بیان NF-kB را نشان دادند (۴۵). RSV به طور مستقیم Nrf2 را تقویت کرده که باعث تحریک بیان آنزیم های آنتی اکسیدانی در برابر LPS می شود (۱۹). فنگ و ژانگ (۲۰۱۹)

¹ sirtuin-1

جلوگیری از پیشرفت بیماری AD از طریق کاهش التهاب و فشار اکسایشی باشد. داده‌های ما اهمیت رویکردهای غیردارویی در قالب فعالیت ورزشی و استفاده از مواد طبیعی را به عنوان وسیله‌ای برای ارتقای سلامت مغز و به تاخیر انداختن بیماری‌های مرتبط با افزایش سن نشان می‌دهد.

سپاسگزاری

این پژوهش در قالب رساله دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحدهای دانشگاهی اعلام می‌دارند.

تضاد منافع

مولفان اظهار می‌دارند که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

اکسیدانی در وضعیت AD می‌باشند. با این حال سطوح SIRT1 به عنوان یک مسیر سیگنالینگ مهم که هم تحت تاثیر فعالیت ورزشی و هم مکمل RSV قرار می‌گیرد، مورد بررسی قرار نگرفته است. همچنین القای AD به عنوان یکی دیگر از محدودیت‌های پژوهش می‌باشد که اثر بیماری AD (که به صورت درازمدت رخ می‌دهد) را به خوبی نشان نمی‌دهد.

نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت ورزشی هوازی و RSV اثر محافظتی در برابر AD ناشی از تزریق آمیلوئید بتای ۱-۴۲ دارد. این اثر از طریق هدف قرار دادن مسیرهای التهابی و فشار اکسایشی نیز بدست می‌آید. بنابراین فعالیت ورزشی هوازی و RSV می‌تواند استراتژی درمانی خوب برای

منابع

- Ahmad W, Ijaz B, Shabbiri K, Ahmed F, Rehman S. (2017). Oxidative toxicity in diabetes and alzheimer's disease: Mechanisms behind ros/rns generation. *Journal of biomedical science*.24:1-10.
- Ahmed T, Javed S, Javed S, Tariq A, Šamec D, Tejada S, et al. (2017). Resveratrol and alzheimer's disease: Mechanistic insights. *Molecular neurobiology*.54:2622-35.
- Al-Bishri WM, Hamza AH, Farran SK. (2017). Resveratrol treatment attenuates amyloid beta, tau protein and markers of oxidative stress, and inflammation in alzheimer's disease rat model. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*.6(3): 71-78.
- Alam Q, Zubair Alam M, Mushtaq G, A Damanhoury G, Rasool M, Amjad Kamal M, et al. (2016). Inflammatory process in alzheimer's and parkinson's diseases: Central role of cytokines. *Current pharmaceutical design*.22(5):541-8.

5. Broderick TL, Rasool S, Li R, Zhang Y, Anderson M, Al-Nakkash L, et al. (2020). Neuroprotective effects of chronic resveratrol treatment and exercise training in the 3xtg-ad mouse model of alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*.21(19):7337.
6. Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, Chen L-F, Kwon H, Yi S, et al. (2005). Sirt1 protects against microglia-dependent amyloid- β toxicity through inhibiting nf- κ b signaling. *Journal of Biological Chemistry*.280(48):40364-74.
7. Cicero AF, Ruscica M, Banach M. (2019). Resveratrol and cognitive decline: A clinician perspective. *Archives of Medical Science*.15(4):936-43.
8. Daneshvar P, Hariri M, Ghiasvand R, Askari G, Darvishi L, Mashhadi NS, et al. (2013). Effect of eight weeks of quercetin supplementation on exercise performance, muscle damage and body muscle in male badminton players. *International journal of preventive medicine*.4(Suppl 1):S53.
9. Eslimiesfahani D, Oryan S, Khosravi M, Valizadegan F. (2019). Effect of fennel extract on the improvement of memory disorders in beta amyloid alzheimer model of male wistar rats. *J Ilam Uni Med Sci*. 27 (1) :1-12.
10. Feng L, Zhang L. (2019). Resveratrol suppresses a β -induced microglial activation through the txnip/trx/nlrp3 signaling pathway. *DNA and Cell Biology*.38(8):874-9.
11. Fisher E, Wood SJ, Elsworth RJ, Upthegrove R, Aldred S. (2020). Exercise as a protective mechanism against the negative effects of oxidative stress in first-episode psychosis: A biomarker-led study. *Translational Psychiatry*.10(1):254.
12. Freitas HR, Ferreira GdC, Trevenzoli IH, Oliveira KdJ, de Melo Reis RA. (2017). Fatty acids, antioxidants and physical activity in brain aging. *Nutrients*.9(11):1263.
13. Gomes BAQ, Silva JPB, Romeiro CFR, Dos Santos SM, Rodrigues CA, Gonçalves PR, et al. (2018). Neuroprotective mechanisms of resveratrol in alzheimer's disease: Role of sirt1. *Oxidative medicine and cellular longevity*.2018:8152373.
14. Hasanloei A, Mohamadzadeh Salamat K, Hosseini SA, Akbarzadeh S. (2022). The effect of eight weeks of voluntary and forced endurance training and royal jelly consumption on nf- κ b gene expression and antioxidant agents in trimethyltin-treated alzheimer's rats. *Journal of Sport Biosciences*.14(2):87-102.
15. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksimaa E, Waller K. (2022). Physical activity as a protective factor for dementia and alzheimer's disease: Systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *British Journal of Sports Medicine*.56(12):701-9.
16. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. (2019). Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Experimental gerontology*.121:91-8.
17. Kawamura T, Muraoka I. (2018). Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint. *Antioxidants*.7(9):119.
18. Khakroo Abkenar I, Rahmani-Nia F, Lombardi G. (2019). The effects of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome nlrp3 complex in young men. *Medicina*.55(4):105.



19. Kim D-W, Kim Y-M, Kang S-D, Han Y-M, Pae H-O. (2012). Effects of resveratrol and trans-3, 5, 4'-trimethoxystilbene on glutamate-induced cytotoxicity, heme oxygenase-1, and sirtuin 1 in ht22 neuronal cells. *Biomolecules & therapeutics*.20(3):306.
20. Kim D, Nguyen MD, Dobbin MM, Fischer A, Sananbenesi F, Rodgers JT, et al. (2007). Sirt1 deacetylase protects against neurodegeneration in models for alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO journal*.26(13):3169-79.
21. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. (2018). Inflammation as a central mechanism in alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*.4:575-90.
22. Kodali M, Parihar VK, Hattiangady B, Mishra V, Shuai B, Shetty AK. (2015). Resveratrol prevents age-related memory and mood dysfunction with increased hippocampal neurogenesis and microvasculature and reduced glial activation. *Scientific reports*.5(1):8075.
23. Kolonics A, Bori Z, Torma F, Abraham D, Fehér J, Radak Z. (2023). Exercise combined with postbiotics treatment results in synergistic improvement of mitochondrial function in the brain of male transgenic mice for alzheimer's disease. *18;24(1):68*.
24. Lin C-H, Lane H-Y. (2021). Plasma glutathione levels decreased with cognitive decline among people with mild cognitive impairment (mci): A two-year prospective study. *Antioxidants*.10(11):1839.
25. Ma T, Hoeffler CA, Wong H, Massaad CA, Zhou P, Iadecola C, et al. (2011). Amyloid β -induced impairments in hippocampal synaptic plasticity are rescued by decreasing mitochondrial superoxide. *Journal of Neuroscience*.31(15):5589-95.
26. Maryam K, Ali H. (2023). Aerobic and resistance exercises affect the bdnf/trkb signaling pathway, and hippocampal neuron density of high-fat diet-induced obese elderly rats. *Physiology & Behavior*.264:114140.
27. Monserrat Hernández-Hernández E, Serrano-García C, Antonio Vázquez-Roque R, Díaz A, Monroy E, Rodríguez-Moreno A, et al. (2016). Chronic administration of resveratrol prevents morphological changes in prefrontal cortex and hippocampus of aged rats. *Synapse*.70(5):206-17.
28. Mueed Z, Tandon P, Maurya SK, Deval R, Kamal MA, Poddar NK. (2019). Tau and mtor: The hotspots for multifarious diseases in alzheimer's development. *Frontiers in neuroscience*.12:1017.
29. Ngolab J, Honma P, Rissman RA. (2019). Reflections on the utility of the retina as a biomarker for alzheimer's disease: A literature review. *Neurology and therapy*.8:57-72.
30. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. (2008). Exercise alters the immune profile in tg2576 alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *Journal of neuroinflammation*.5(1):1-15.
31. Nunomura A, Perry G, Pappolla MA, Friedland RP, Hirai K, Chiba S, et al. (2000). Neuronal oxidative stress precedes amyloid- β deposition in down syndrome. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*.59(11):1011-7.
32. Obulesu M, Rao DM. (2011). Effect of plant extracts on alzheimer's disease: An insight into therapeutic avenues. *Journal of neurosciences in rural practice*.2(01):056-61.

33. Pineda-Ramírez N, Gutiérrez Aguilar GF, Espinoza-Rojo M, Aguilera P. (2018). Current evidence for ampk activation involvement on resveratrol-induced neuroprotection in cerebral ischemia. *Nutritional neuroscience*.21(4):229-47.
34. Rahmati M, Keshvari M, Xie W, Yang G, Jin H, Li H, et al. (2022). Resistance training and urtica dioica increase neurotrophin levels and improve cognitive function by increasing age in the hippocampus of rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*.153:113306.
35. Rao YL, Ganaraja B, Suresh PK, Joy T, Ullal SD, Manjrekar PA, et al. (2023). Effect of resveratrol and combination of resveratrol and donepezil on the expression of microglial cells and astrocytes in wistar albino rats of colchicine-induced alzheimer's disease. *3 Biotech*.13(9):1-14.
36. Seyedhosseini Tamijani SM, Beirami E, Ahmadiani A, Dargahi L. (2018). Effect of three different regimens of repeated methamphetamine on rats' cognitive performance. *Cognitive Processing*.19:107-15.
37. Silva MVF, Loures CdMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MdG. (2019). Alzheimer's disease: Risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*.26:1-11.
38. Sultan S, Al-Hamady M, Hafiz AH, Al-Barakati AM, Al-Huthali RK, Al-Jahdali NH. (2018). An update on treatment of alzheimer disease-a literature review. *EJPMR*.5:9-18.
39. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. (2022). The humanistic and economic burden of alzheimer's disease. *Neurology and therapy*.11(2):525-51.
40. Tarumi T, Rossetti H, Thomas BP, Harris T, Tseng BY, Turner M, et al. (2019). Exercise training in amnesic mild cognitive impairment: A one-year randomized controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease*.71(2):421-33.
41. Tiwari S, Soni R. (2014). Alzheimer's disease pathology and oxidative stress: Possible therapeutic options. *J of Alzheimers Disease & Parkinsonism*.1:4:5.
42. Wang M, Zhang H, Liang J, Huang J, Chen N. (2023). Exercise suppresses neuroinflammation for alleviating alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*.20(1):76.
43. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. (2020). Effects of exercise training on anxious-depressive-like behavior in alzheimer rat. *Medicine and science in sports and exercise*.52(7):1456.
44. Yazdkhasti, Ensiyeh, Seifi Osagshahr, F., Farzizadeh, R. The effect of interval resistance training with different intensities on serum levels of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and neuroglan-4 in obese men. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2022; 12(2): -. doi: 10.22124/jme.2023.24017.272. (in persian)
45. Salmasi, M., Tofighi, A., Asri Rezaei, S., Tolouei Azar, J. (Response of Liver Oxidative Indices in Bisphenol A-Infected Rats to Eight Weeks of Aerobic Training with and without Zinc Oxide Supplementation). *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2022; 12(2): -. doi: 10.22124/jme.2023.24007.270. (in persian)
46. Hosseinzadeh Barkoursaraei, Z., Akaf, Atefeh, Arazi, H., Mehrabani, J., Rahmaninia, F. The Effect of Eight Weeks of Superand Compound Resistance Training on Salivary Cortisol and Testosterone Hormones, Muscle Function and Fat Percentage in Active

Young Women. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2023; 13(2): 1-10. doi: 10.22124/JME.2023.25028.311. (in persian)





Metabolism and Exercise
A biannual journal

Vol 14, Number 2, 2024



**The effect of aerobic training with resveratrol consumption on
inflammatory and antioxidant indices in the hippocampus of rats with
Alzheimer's disease**

Ammar Rashed¹, Ahmad Abdi^{2*}, Alireza Barari²

Received: 21/12/2023

Accepted: 15/11/2024

Published: 19/03/2025

Abstract

Introduction: To date, there is no cure or effective treatment for Alzheimer's disease (AD). Promoting regular exercise and a diet containing polyphenols are effective non-pharmacological approaches that prevent the progression of neurodegenerative diseases. In this study, inflammation and antioxidant markers were examined after eight weeks of exercise training (T), treatment with resveratrol (RSV), or a combination treatment in an Alzheimer's disease rat model. **Materials & Methods:** In this experimental study, 35 male Wistar rats (weight 223.17 ± 9.07 grams and eight weeks old) were divided into 5 groups: Normal (NO), Alzheimer's (AD), Alzheimer's-Training (ADT), Alzheimer's-Resveratrol (ADRSV) and Alzheimer's-Training-Resveratrol (ADTRSV). Alzheimer's was induced using two microliters of amyloid-beta. The supplement groups received 20 mg of RSV (per kg of body weight) orally during the intervention period. Aerobic exercise program including running on treadmill with a speed of 6-18 meters per minute, was performed 5 days a week for eight weeks. Antioxidant indices were measured using fluorimetry and spectrophotometry, while gene expression was assessed by the RT-PCR method. **Results:** AD induction caused a significant decrease in antioxidant indices (GPx, SOD and CAT) and increased MDA, NF- κ B, TNF- α and IL-1 β ($p=0.0001$). Exercise and RSV decreased and increased the antioxidant indices and the expression of inflammatory factors ($p<0.05$). It was also observed a significant increase in Gpx and SOD levels in the ADTRSV compared to the ADT ($p=0.043$, $p=0.041$) and ADRSV ($p=0.026$, $p=0.035$, respectively). The expression of NF- κ B and TNF- α was significantly decreased in ADTRSV compared to ADT ($p=0.040$ and $p=0.041$) and ADRSV ($p=0.044$ and $p=0.034$). **Conclusion:** Aerobic training and resveratrol may serve as an effective therapeutic strategy to prevent the progression of Alzheimer's disease by reducing inflammation and oxidative stress.

Key words: Exercise, Resveratrol, Neuroinflammation, Antioxidants, Alzheimer's disease

1. PhD student, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran. 2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran

Iran) * Corresponding author: a.abdi58@gmail.com



Copyright © The Authors

Publisher: University of Guilan