

مقاله پژوهشی

اثر تعاملی دویدن در شیب‌های مختلف همراه با مصرف ژل رویال بر غلظت برخی آنتی‌اکسیدان‌ها در مدل حیوانی آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین

حمید موسی‌زاده، نعمت‌اله نعمتی*، طاهره باقرپور

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

*مسئول مکاتبات: nnemati258@gmail.com

DOI: 10.22034/ascij.2022.690658

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱۳

چکیده

اگرچه نقش تمرینات ورزشی و ژل رویال بر سلامت بیماران مبتلا به آلزایمر گزارش شده است اما اثر تعاملی این دو متغیر بر سوپراکسید دسموتاز (SOD) و گلووتاتیون پراکسیداز (GPx) هنوز به خوبی شناخته نشده است. از این رو مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تعاملی دویدن در شیب مثبت (PSR) و منفی (NSR) همراه با ژل رویال بر غلظت SOD و GPx در یک مدل حیوانی آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین (TMT) انجام شد. در این کارآزمایی تجربی تعداد ۴۹ سر موش صحرایی در محدوده سنی ۸-۱۰ هفته، وزن ۱۹۰-۲۲۰ گرم آلزایمری شده با ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم TMT به هفت گروه شامل گروه یک: TMT، گروه دوم: شم، گروه سوم: ژل رویال، گروه چهارم: شیب مثبت، گروه پنجم: شیب منفی، گروه ششم: ژل رویال + شیب مثبت و گروه هفتم: ژل رویال + شیب منفی تقسیم شدند. همچنین جهت بررسی اثر القا آلزایمر بر متغیرهای تحقیق تعداد هفت سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم قرار گرفتند. در ادامه تمرینات شیب مثبت و شیب منفی به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه در شیب مثبت ۱۵ و منفی ۱۵ بر نوار گردان دویدند. ژل رویال نیز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی و آزمون تحلیل واریانس دوراهه همراه با آزمون تعقیبی بونفرونی در نرم افزار SPSS 22 استفاده شد ($p \leq 0/05$). شیب منفی موجب افزایش SOD و GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD گردید. شیب مثبت و ژل رویال موجب افزایش GPx گردیدند. گروه‌های شیب مثبت و ژل رویال و شیب منفی و ژل رویال اثر معنی‌داری بر افزایش SOD و GPx داشتند. به نظر می‌رسد شیب مثبت و منفی و ژل رویال موجب بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌گردند؛ همچنین تعامل شیب مثبت و ژل رویال و تعامل شیب منفی و ژل رویال مطلوب‌تر از اثر هر کدام به تنهایی است.

کلمات کلیدی: تمرین، ژل رویال، آنتی‌اکسیدان‌ها، بیماری آلزایمر.

مقدمه

آمریکا ۶/۲ میلیون نفر سالمند بالای ۶۵ سال به این بیماری مبتلا هستند. پیشینی می‌شود تعداد افراد مبتلا به این بیماری تا سال ۲۰۶۰ به ۱۳/۸ میلیون نفر برسد

بیماری آلزایمر، یک اختلال نورودژنراتیو یا زوال عقل است که در بیشتر در سالمندان بروز می‌کند. در حال حاضر در کشورهای توسعه یافته مانند ایالات متحده

اثر ورزش بر استرس اکسیداتیو به ویژه در اختلالات شناختی گزارش شده است (۲۳).

در این زمینه محققین نشان دادند که تمرین ورزشی حاد به طور تعاملی با استرس اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ می‌گردد در حالی که تمرینات بلند مدت با کاهش سطوح $A\beta$ و استرس اکسیداتیو با افزایش SOD، GPx و بهبود حافظه در این بیماران همراه است (۲۴). همچنین نشان می‌دهند که انجام تمرین در شیب‌های مختلف از مسیرهای مختلفی موجب بهبود عملکرد عضلانی و سازگاری‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شوند، با این حال انقباض کانستریک و استریک اثرات متفاوتی نیز بر استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی دارند (۱۲)؛ به گونه‌ای که در مطالعه Noura بیان شد تمرین در شیب مثبت و منفی با کاهش معنی‌دار عامل نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$) همراه بود در حالی که سطوح بیان ژنی ایتترفرون گاما در عضله اسکلتی موش‌های صحرائی مبتلا به آلزایمر صرفاً متعاقب تمرین در شیب منفی کاهش یافت (۱۳). از این رو اثر دویدن در شیب‌های مختلف بر التهاب و استرس اکسیداتیو هنوز به طور کامل شناخته نشده است. اما واضح است که اثرات مطلوب با اصل اضافه بار حاصل می‌شود و همین امر موجب چالش سیستم استرس اکسیداتیو-آنتی‌اکسیدان می‌شود. با توجه به نتایج ضد و نقیض در مورد تمرینات ورزشی، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در کنار فعالیت‌های بدنی در درمان بیماری‌ها توسط محققین مورد توجه قرار گرفته است. ژل رویال (RJ) ماده‌ای سفید یا زرد روشن ترشح شده از غدد تحت فکی زنبور کارگر عسل است که تاثیر آن در سلامتی در مطالعات زیادی گزارش شده است؛ به عبارتی RJ با به خاطر دارا بودن توکوفرول‌ها، اسیدهای چرب غیراشباع دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی،

(۶). در پاتولوژی این بیماری، تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی، آمیلوئید بتا و پروتئین تائوی هایپرفسفریله شده در اختلال عملکرد فیبرهای نورونی نقش اصلی را به عهده دارند؛ به گونه‌ای که این تغییرات با برهم زدن تعادل ردوکس میتوکندریایی، موجب آسیب به پروتئین‌ها، لیپیدهای غشایی شده و از مسیر اختلال در سنتز پروتئین‌ها منجر به افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) می‌گردد (۵، ۱۱).

با توجه به پیشرفت روز افزون این بیماری و نیاز به روش‌های درمانی پیشرفته‌های زیادی در درمان این بیماری انجام شده است، اما این روش‌های درمان همواره یا با عوارض جانبی بوده‌اند و یا مدت زمان و بازدهی آنها طولانی بوده است و کارایی موثری در بهبود شرایط این بیماری حاصل نشده است؛ از سویی در مطالعات زیادی انجام فعالیت‌های ورزشی منظم مانند فعالیت‌های هوازی، تمرینات تناوبی شدید (HIIT)، تمرین مقاومتی و ترکیبی را بر بهبود حافظه، توان هوازی، اختلالات روان شناختی در شرایط سالمندی و اختلالات دژنراتیو گزارش نموده‌اند (۱۰، ۱۸).

محققین بر این باورند که فعالیت‌های ورزشی حاد موجب ایجاد استرس اکسیداتیو حاد در بدن و سیستم عصبی می‌گردد؛ اما با ادامه روند ادامه فعالیت ورزشی این استرس اکسیداتیو موجب تحریک ظرفیت آنتی-اکسیدانی، بهبود نروتروفین‌ها، بهبود متابولیسم سوپستراه‌های انرژی و افزایش توان عملکرد و بیوژنز میتوکندریایی و در نهایت بهبود اختلالات شناختی در این بیماران می‌گردد (۱۴). ولی اثر ورزش بر استرس اکسیداتیو به نوع، شدت، مدت زمان ورزش، طول دوره ورزش و همچنین ویژگی‌های فردی و زمینه‌ای دارد به گونه‌ای که نتایج ضد و نقیضی در ارتباط با

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی تجربی ابتدا تعداد ۵۶ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو-داولی با سن ۸-۱۰ هفته و وزن ۱۹۰-۲۱۰ گرم از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه و به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی منتقل شدند. این نکته قابل ذکر است که در طی دوره تحقیق موش‌های صحرایی در آزمایشگاه در شرایط استاندارد با دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵-۶۰ درصد، چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲:۱۲ و محیطی آرام در قفس‌های پلی‌کربنات قابل اتوکلاو نگهداری می‌شدند و جهت جذب ادرار آنها از رنده چوب استریل استفاده می‌شد و هر هفته دو مرتبه بستر آنها تعویض می‌گردید؛ علاوه بر این در طی تحقیق دسترسی به آب و غذا برای موش‌های صحرایی به طور آزادانه بود. در ادامه پس از طی دوره هفت روزه سازگاری با محیط، موش‌های صحرایی در شرایط ۱۶ ساعت ناشتایی نوروٹوکسین TMT ساخت شرکت سیگما آلدریج آمریکا، با دوز ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در نرمال سالین به صورت صفاقی به ۴۹ سر موش صحرایی تزریق گردید. ۱۰ روز پس از تزریق، جهت اطمینان از کاستی حافظه و القا بیماری AD علائم بالینی مانند اضطراب، خشونت، رعشه، کبودی دور چشم، خونریزی‌های مختصر بینی مشاهده شد و علاوه بر این آزمون شاتل باکس جهت بررسی کاستی حافظه به عمل آمد. پس از اطمینان از القا بیماری آلزایمر موش‌های صحرایی صحرایی به گروه‌های (۱) TMT، (۲) شم (Sh)، (۳) RJ، (۴) PSR، (۵) NSR، (۶) PSR+RJ و (۷) NSR+RJ تقسیم شدند. همچنین جهت بررسی اثر TMT بر متغیرهای تحقیق تعداد ۷ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. در ادامه موش‌های صحرایی گروه‌های

نوروٹروفینی، ضد افسردگی، ضد دیابتی و بهبود دهنده متابولیسم است (۱، ۹).
محققین بر این عقیده‌اند که ژل رویال با دارا بودن ۲۹ پپتید آنتی‌اکسیدانی، موجب بهبود متابولیسم چربی‌ها شده و حساسیت به انسولین را افزایش می‌دهد، همچنین با فعال کردن مسیرهای سنتز پروتئین در افزایش رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی نقش دارد (۱). در این راستا محققین نشان دادند مصرف ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته موجب بهبود حافظه فضایی و حافظه بلند مدت (۳)، کاهش التهاب عضلانی (۱۲)؛ تنظیم سیستم دوپامینرژیک (۸)؛ افزایش SOD و GPx (۲) موش‌های صحرایی AD گردید. همانطور که گفته شد در راستای بررسی اثر تعاملی تمرینات ورزشی و RJ در بیماری آلزایمر مطالعات نشان دادند تمرین اختیاری و مصرف همزمان RJ موجب افزایش GPx گردید ولی افزایش SOD در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD معنی‌دار نبود (۲)؛ همچنین تعامل دویدن در شیب مثبت (PSR) و دویدن در شیب منفی (NSR) بر کاهش A β و گاماسکرتاز (۷)؛ بهبود سیستم دوپامینرژیک-سروتونرژیک (۱۹) در موش‌های صحرایی مبتلا به AD معنی‌دار بود. بررسی‌ها نشان داد اطلاعات محدودی در ارتباط با اثر تعاملی تمرین و RJ بر سیستم آنتی‌اکسیدانی در بافت هیپوکامپ وجود دارد؛ با توجه به نقش آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود متابولیسم و کاهش آسیب سلولی، نیاز به راهکارهای غیر تهاجمی برای بهبود فعالیت آنها در بافت هیپوکامپ بیماران مبتلا به آلزایمر ضروری به نظر می‌رسد. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته PSR و NSR بر GPx و SOD در بافت هیپوکامپ یک مدل حیوانی بیماری آلزایمر القا شده توسط نوروٹوکسین تری متیل تین (TMT) انجام شد.

$$\Delta A_{\min} = \frac{Abs_2 - Abs_1}{2}$$

$$\% \text{ inhibition} = \frac{100 - [Abs \times 100]}{Abs \text{ blank/min}}$$

50% inhibition = 1 unit
X% inhibition = Y units
SOD units/mg protein =

$$\frac{SOD \text{ unit/ml}}{\text{Protein mg/ml}} \times \text{dil. factor}$$

همچنین برای اندازه‌گیری فعالیت GPx با استفاده از دستورالعمل کیت فعالیت Nagpix™ Glutathione Peroxidase (GPx) انجام شد؛

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: جهت بررسی طبیعی بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد؛ در ادامه با توجه به طرح تحقیق جهت بررسی اثر حلال RJ و القا AD در گروه‌های HC، Sh و TMT از آزمون آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی و جهت بررسی اثر عامل تمرین، عامل ژل رویال و تعادل تمرین و ژل رویال از آزمون آنالیز واریانس دو راهه استفاده شد؛ همچنین جهت بررسی نوع اثر PSR و NSR و همچنین RJ بر متغیرهای تحقیق از آزمون تعقیبی بونفرونی در نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد ($p \leq 0/05$).

نتایج

نتایج آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی داری در سطوح SOD ($p = 0/001$) (نمودار ۱) و GPx ($p = 0/001$) (نمودار ۲) در گروه‌های تحقیق وجود دارد. همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح SOD در گروه‌های TMT ($p = 0/002$) و Sh ($p = 0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه CH بود؛ همچنین در گروه Sh به طور معنی‌داری کمتر از گروه TMT بود ($p = 0/015$). همچنین سطوح GPx در گروه‌های TMT ($p = 0/001$) و Sh ($p = 0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه CH بود.

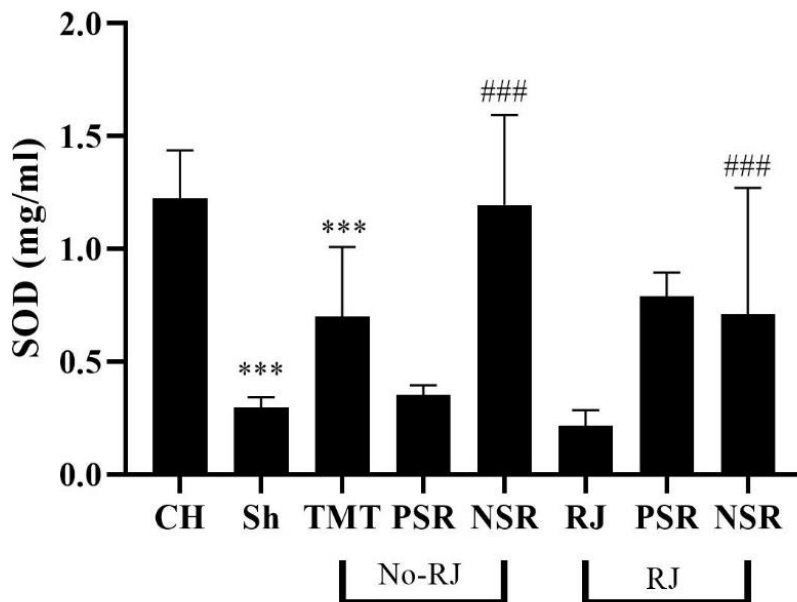
NSR و PSR به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۶ متر در دقیقه در شیب +۱۵ (PSR) و شیب -۱۵ (NSR) بر روی نوارگردان پنج کاناله دویدند. همچنین گروه‌های ۳، ۶ و ۷ روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال (RJ) حل شده در نرمال سالین را به صورت تزریق صفاقی دریافت نمودند. در ادامه موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و RJ در حالت ۱۶ ساعت ناشتایی با ترکیب کتامین و زایلوزین به نسبت ۳ به ۱ بیهوش شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل توسط متخصصین آزمایشگاه بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی به دقت استخراج گردید و پس از شست و شو در کرایوتیوپ ویژه نگهداری بافت قرار داده شد و جهت انجام آزمایش‌های بعدی در دمای ۷۰- نگهداری شد.

اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان‌ها: برای اندازه‌گیری SOD از روش میسرا و فریدوویچ استفاده شد. این روش براساس این واقعیت است که آنزیم SOD موجود در نمونه از اکسیداسیون آدرنالین به آدرنوکریم جلوگیری می‌کند. در ادامه برای محاسبه SOD به ۰/۲ میلی‌لیتر از نمونه ۲/۵ میلی‌لیتر بافر کربنات ۰/۰۵ مولار (pH = ۱۰/۲) اضافه شد. واکنش با اضافه کردن ۰/۳ میلی‌لیتر از آدرنالین ۰/۳ میلی‌مولار تازه تهیه شده آغاز شد. با سرعت مخلوط و در دستگاه اسپکتروفتومتر قرار داده شد. کووت رفرنس شامل ۲/۵ میلی‌لیتر بافر، ۰/۳ میلی‌لیتر سوبسترای آدرنالین و ۰/۲ میلی‌لیتر آب مقطر بود. افزایش جذب در طول موج ۴۸۰ نانومتر هر ۳۰ ثانیه برای ۱۵۰ ثانیه ثبت گردید. یک واحد SOD به عنوان مقدار آنزیم لازم برای مهار ۵۰ درصد از اکسیداسیون آدرنالین به آدرنوکریم در طی یک دقیقه است. و برای محاسبه کمی داده‌ها از فرمول زیر استفاده شد.

صحرایی مبتلا به آلزایمر تعدیل می‌کند. نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه نشان داد عامل تمرین ($p = 0/001$) اثر معنی‌داری بر تغییرات SOD در موش‌های صحرایی مبتلا به AD داشت؛ با این وجود اثر معنی‌داری بر فعالیت SOD نداشت ($F = 3/28$ و $p = 0/08$)؛ همچنین تعامل تمرین و RJ بر افزایش SOD معنی‌دار بود ($F = 9/10$ و $p = 0/001$)؛ نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد در گروه PSR تفاوت معنی‌داری با گروه TMT نداشت ($p = 0/94$)؛ ولی در گروه NSR به طور معنی‌داری بالاتر از گروه TMT ($p = 0/001$) بود؛ همچنین در گروه NSR به طور معنی‌داری بالاتر از گروه PSR بود ($p = 0/02$)؛ همچنین PSR+RJ (اندازه ۱۲/۸۱) و NSR+RJ (اندازه ۱۲/۷۰) دارای اثر سینرژیستی بر افزایش GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD می‌باشند (نمودار ۲). نتایج نشان می‌دهد که ژل رویال و تمرین دارای اثر سینرژیستی بر افزایش سطوح SOD در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر دارند.

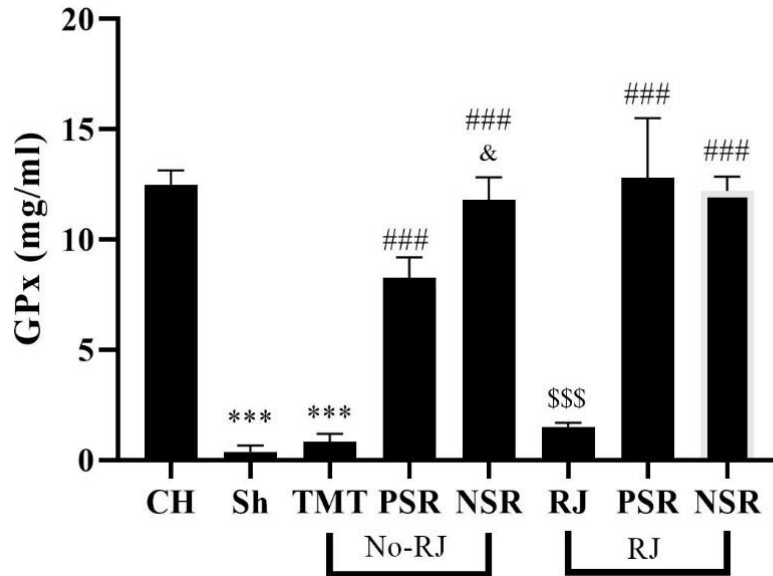
نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه نشان داد عامل تمرین ($F = 7/79$ و $p = 0/001$) اثر معنی‌داری بر تغییرات SOD در موش‌های صحرایی مبتلا به AD داشت؛ با این وجود اثر معنی‌داری بر فعالیت SOD نداشت ($F = 3/28$ و $p = 0/08$)؛ همچنین تعامل تمرین و RJ بر افزایش SOD معنی‌دار بود ($F = 9/10$ و $p = 0/001$)؛ نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد سطوح SOD در گروه PSR تفاوت معنی‌داری با گروه TMT نداشت ($p = 0/94$)؛ ولی در گروه NSR به طور معنی‌داری بالاتر از گروه TMT ($p = 0/001$) بود؛ همچنین اثر تعاملی NSR+RJ (اندازه ۱/۱۹) بر افزایش SOD سینرژیستی بود در حالی که PSR (اندازه ۰/۳۵) موجب تعدیل اثر RJ (اندازه ۰/۷۹) بر افزایش SOD نسبت به گروه TMT (اندازه ۰/۷۰) گردید (شکل ۱).

نتایج نشان می‌دهد که ژل رویال اثر تمرین را بر افزایش سطوح SOD در بافت هیپوکامپ موش‌های



نمودار ۱- نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه جهت بررسی اثر تعاملی تمرین و RJ بر سطوح SOD در گروه‌های تحقیق

کنترل سالم (CH)، شم/حلال ژل رویال (Sh)، تریمتیل تین (TMT)، ژل رویال (RJ)، دویدن در شیب مثبت (PSR)، دویدن در شیب منفی (NSR). $(p = ۰/۰۰۱)***$ کاهش معنی دار در گروه‌های TMT و Sh نسبت به گروه CH، $(p = ۰/۰۰۱)####$ افزایش معنی دار در گروه‌های NSR+RJ و NSR نسبت به گروه TMT



نمودار ۲- نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه جهت بررسی اثر تعاملی تمرین و RJ بر سطوح GPx در گروه‌های تحقیق کنترل سالم (CH)، شم/حلال ژل رویال (Sh)، تریمتیل تین (TMT)، ژل رویال (RJ)، دویدن در شیب مثبت (PSR)، دویدن در شیب منفی (NSR). $(p = ۰/۰۰۱)***$ کاهش معنی دار در گروه‌های TMT و Sh نسبت به گروه CH، $(p = ۰/۰۰۱)####$ افزایش معنی دار در گروه‌های NSR+RJ و NSR نسبت به گروه TMT، $(p = ۰/۰۰۵)$$$$ افزایش معنی دار در گروه‌های مصرف RJ نسبت به گروه TMT، $(p = ۰/۰۰۵) \&$ افزایش معنی دار در گروه‌های NSR نسبت به گروه‌های PSR

بحث

افزایش ROS ها متعاقب نقص در چرخه انتقال الکترون در غشا میتوکندری می‌شوند و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را کاهش می‌دهند؛ علاوه بر این TMT نیز به عنوان نوروکسینی که استرس اکسیداتیو و عوامل پیش برنده آپوپتوز در سلول را فعال می‌کنند هم موجب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌گردند و هم با اختلال در عملکرد سلول بیان آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی مانند SOD و GPx را کاهش می‌دهد (۲)، (۲۱). با این حال به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی با ایجاد سازگاری و تحریک سیستم آنتی‌اکسیدانی، بهبود اکسیداسیون سوبستراهای متابولیکی، بهبود آنژیوزن در عروق مغزی، افزایش جریان خون در

نتایج مطالعه حاضر نشان داد NSR موجب افزایش SOD و GPx و PSR موجب افزایش GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD گردید. همچنین اثر NSR بر افزایش GPx و SOD مطلوب‌تر از اثر PSR بود. به طور کلی با افزایش سن، کاهش ظرفیت متابولیکی نوروها، کاهش عملکرد میتوکندریایی در هیپوکامپ، عواملی چون $\alpha\beta$ ، پرسینیلین ۱ و ۲، پروتئین هایپرفسفریله تائو را افزایش می‌دهد. در این مکانیسم چند بعدی افزایش عوامل خطر زا برای بیماری آلزایمر در سطح سلول موجب تخریب و نقص عملکرد گیرنده‌های بیولوژیکی در سطح سلول می‌گردند و همین امر با

صحرایی مبتلا به AD گردید. محققین نشان داده‌اند که RJ یک آنتی‌اکسیدان بالقوه است که می‌تواند با مکانیسم بهبود پراکسیداسیون لیپیدی، بهبود تمایز سلولی، تعدیل عملکرد ماکروفاژها، افزایش نوروتروفین‌ها، دارا بودن آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی مانند ویتامین‌های E، K، C و همچنین افزایش رونویسی از پروتئین‌های هسته‌ای که مسئول افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سلول و میتوکندریایی هستند به پلاستیسیته نورونی کمک می‌کنند و موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول می‌گردند (۱۶، ۲۰). در این راستا محققین نشان دادند که مصرف RJ موجب افزایش حافظه و یادگیری، کاهش آسیب نورونی و استرس اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری شده با تزریق درون‌بطنی استروپتوزتوسین گردید (۲۰)؛ همچنین مصرف RJ به مدت ۱۴ روز موجب بهبود متابولیسم چربی‌ها، قندها، کاهش استرس اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ، مخ و مخچه موش‌های صحرایی ویستار گردید (۲۲)؛ با توجه به شواهد به نظر می‌رسد معنی دار نبودن افزایش SOD در گروه‌های RJ می‌تواند به دلیل مکانیسم پیچیده دفاع آنتی‌اکسیدانی مرتبط دانست، زیرا RJ علاوه بر افزایش آنتی‌اکسیدان‌های توان‌زایی نیز در افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی غیر آنزیمی دارد. همچنین مطالعه حاضر نشان داد PSR و NSR همزمان با RJ موجب افزایش معنی دار SOD و GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD گردیدند. بررسی مطالعات انجام شده در راستای تعامل تمرین و RJ نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی با مکانیسم مشترک بهبود عملکرد سیستم دوپامینرژیک و سروتونرژیک (۸، ۱۹)، بهبود نوروتروفین‌ها، بهبود پراکسیداسیون لیپیدی، بهبود عملکرد سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی و همچنین تمایز و رونویسی پروتئین‌ها به

بافت‌های مغز، افزایش نوروتروفین‌ها، افزایش پروتئین‌های رونویسی هسته‌ای برای رونویسی از آنزیم‌ها موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و همچنین افزایش کارایی سیستم آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی شود، ولی تمرینات شدید با تحریک نوروتروفیل‌ها موجب افزایش ROS، افزایش فشار اکسایشی و افزایش مصرف اکسیژن به مقدار ۸ تا ۱۰ برابر در بدن می‌گردند (۱۷). از این رو در توجیه نتایج این مطالعه مبنی بر معنی دار نبودن افزایش SOD متعاقب PSR می‌توان شدت و نوع این تمرینات را علت این امر دانست. در زمینه تاثیر تمرینات ورزشی بر آنتی‌اکسیدان‌ها در بافت هیپوکامپ مطالعاتی انجام شده است؛ برای مثال، شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط موجب افزایش سطوح SOD و GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت گردید (۱۷). هشت هفته تمرین اختیاری موجب افزایش بیان SOD و GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به AD گردید (۲)؛ اما در مطالعه رحمانی و همکاران (۲۰۱۹) بیان شد که تمرین تناوبی با سرعت ۷۵-۸۰ متر در دقیقه و تمرین مقاومتی با شدت ۲۵۰ درصد وزن بدن به مدت ۱۰ دقیقه اثر معنی‌داری بر تغییرات SOD و GPx در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نداشت (۱۵)؛ همچنین در مطالعه ای محققین در بررسی اثر تمرین تناوبی شدید (۱۳۰ درصد سرعت دویدن در حله‌های شدت بالا) و تمرینات استراحت فعال با شدت ۶۰ درصد سرعت دویدن به مدت یک هفته بیان نمودند که تمرینات شدید تناوبی اگرچه عملکرد میتوکندریایی را بهبود بخشید با این حال موجب کاهش SOD در بافت مغز موش‌های آزمایشگاهی می‌گردند

نتایج مطالعه حاضر نشان داد RJ موجب افزایش سطوح GPx در بافت در بافت هیپوکامپ موش‌های

Focus on Cognitive Aging and Alzheimer's Disease: A Review. *Antioxidants*, 9(10): 937.

2. Azimpour M., Fathi M., Dezfoulian O. 2021. The Effect of Eight Weeks of Voluntary Wheel Running Exercise with Royal Jelly Consumption on Behavioral Disorders and Antioxidant Capacity in Rats with Trimethyltin Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 11(1): 3702-3714.

3. Deh-Bozorgi A., Behboudi L., Hosseini S. A., Haj-Rasoli M. 2020. Effect of voluntary and forced training with royal jelly consumption on learning and spatial memory of rat model of alzheimer's disease. *Jundishapur Journal of Chronic Disease Care*, 9(1): 1-7.

4. Dos Santos J.R., Bortolanza M., Ferrari G. D., Lanfredi G.P., do Nascimento G.C., Azzolini, A.E.C.S., Alberici L.C. 2020. One-week high-intensity interval training increases hippocampal plasticity and mitochondrial content without changes in redox state. *Antioxidants*, 9(5): 445.

5. Fracassi A., Marcatti M., Zolocheska O., Tabor N., Woltjer R., Moreno S., Tagliatalata G. 2021. Oxidative damage and Antioxidant response in frontal cortex of demented and nondemented individuals with Alzheimer's neuropathology. *Journal of Neuroscience*, 41(3): 538-554.

6. Frye B.M., Craft S., Latimer C.S., Keene C.D., Montine T.J., Register T.C., Shively C.A. 2021. Aging-related Alzheimer's disease-like neuropathology and functional decline in captive vervet monkeys (*Chlorocebus aethiops sabaeus*). *American Journal of Primatology*, 2021: e23260.

7. Giti Z., Banaeifar A., Arshadi S., Azarbayjani M.A. 2021. Effect of Eight Weeks of Positive Slope and Negative Slope Training, along with royal jelly on the hippocampal expression of O-amyloid and O-secretase in trimethyltin-induced Alzheimer's disease rats. *Journal of Nutrition, Fasting and Health*, 9(1): 29-34.

افزایش سطوح SOD و GPx منجر می‌شوند (۲، ۱۶، ۲۰).

مطالعات در ارتباط با اثر تعاملی تمرین و RJ بر عملکرد دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت هیپوکامپ محدود بود و محقق موفق به یافتن مطالعات بیشتر جهت مقایسه اثرات تعاملی بر این متغیرها نگردید؛ با این وجود همسو با مطالعه حاضر تمرین اختیاری همراه با RJ موجب کاهش اضطراب، کاهش افسردگی، افزایش SOD در بافت هیپوکامپ موش-های صحرائی مبتلا به AD داشته است (۲)؛ تمرین استقامتی در شیب مثبت و RJ نسبت به هر کدام به تنهایی اثر مطلوب‌تری بر افزایش سطوح بیان ژنی گیرنده دوپامین در موش‌های صحرائی مبتلا به AD داشتند (۸)؛ همچنین تمرین مقاومتی و مصرف RJ با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور تعاملی سطوح گیرنده سروتونین را در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرائی مبتلا به AD بهبود بخشید (۱۹).

با توجه به پیچیدگی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به نظر می‌رسد عدم اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی بیشتر، نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی و بررسی پاتولوژی استرس اکسیداتیو از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد. از این رو پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی ابعاد مختلف استرس اکسیداتیو-آنتی-اکسیدان مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد PSR، NSR و RJ موجب بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌گردند و همچنین تعامل PSR و RJ، تعامل NSR و RJ مطلوب‌تر از اثر هر کدام به تنهایی است.

منابع

1. Ali A.M., Kunugi H. 2020. Royal Jelly as an Intelligent Anti-Aging Agent—A

15. Rahmani A, Gorzi A, Ghanbari M. 2019. The effects of high intensity interval training and strenuous resistance training on hippocampal antioxidant capacity and serum levels of malondialdehyde and total antioxidant capacity in male rats. *Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 23(6): 47-58.
16. Ramadan M.F., Al-Ghamdi A. 2012. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. *Journal of Functional Foods*, 4(1): 39-52.
17. Rami M, Habibi A, khajehlandi M. 2018. Effect of 6-weeks of endurance training on the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase enzymes in the hippocampus of experimental diabetic male Wistar rats. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 26(6): 483-494.
18. Salisbury D., Plocher T., Yu F. 2021. Efficacy of simultaneous aerobic exercise and cognitive training in subjective cognitive decline: study protocol for randomized controlled trial of the exergames Study. *Trials*, 22(1): 1-10.
19. Shenan N.P., Salehi O., Hosseini S.A. 2021. The Effect of Resistance Training with Royal Jelly on Serotonin and Dopamine Receptors Genes Expression in the Hippocampus of a Rat Model of Alzheimer's Disease, 2021: 10.21203/rs.3.rs-350557/v1.
20. Silva T.G.S.E., da Silva J.R.M., da Silva Alves A., Britto L.R.G., Xavier G.F., Sandoval, M.R.L. 2020. Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 6(2): e03281.
21. Tauffenberger A., Magistretti P.J. 2021. Reactive oxygen species: beyond their reactive behavior. *Neurochemical Research*, 46: 77-87.
22. Teixeira R.R., de Souza A.V., Peixoto L.G., Machado H.L., Caixeta D.C., Vilela D.D., Espindola F.S. 2017. Royal jelly
8. Hassanlouei F., Behbudi Tabrizi L., Haji Rasoli M. 2021. Effect of Endurance Training on Positive Slopes with Royal Jelly Consumption on Dopamine in the Hippocampus Tissue of Rats with Alzheimer's Disease. *Journal of Nutrition, Fasting and Health*, 9(2): 131-136.
9. Hosseini S.A., Salehi, O. R., Farzanegi, P., Farkhaie F., Darvishpour A.R., Roozegar S. 2020. Interactive effects of endurance training and royal jelly consumption on motor balance and pain threshold in animal model of the alzheimer disease. *Archives of Neuroscience*, 7(2): e91857.
10. Hosseini S.A., Slehi O.R., Keikhosravi F., Hassanpour G., Ardakani H.D., Farkhaie F., Azarbayjani M.A. 2021. Mental health benefits of exercise and genistein in elderly rats. *Experimental Aging Research*, 2021: 1-16.
11. Misrani A., Tabassum S., Yang L. 2021. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13: 617588.
12. Noura M., Arshadi S., Zafari A., Banaeyfar A. 2020. Effect of endurance training with royal jelly on crp gene expression in muscle tissue of rats with alzheimer's disease. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*, 7(1): e99754.
13. Noura, M., Arshadi, S., Zafari, A., Banaeifar A. 2020. The effect of running on positive and negative slopes on TNF- α and INF- γ gene expression in the muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*, 7(1): 35-42.
14. Quan H., Koltai E., Suzuki K., Aguiar Jr, A. S., Pinho R., Boldogh I., Radak Z. 2020. Exercise, redox system and neurodegenerative diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(10): 165778.

review. *BioMed Research International*, 2021: 1947928.

24. Yuede C.M., Timson B.F., Hettinger J.C., Yuede K.M., Edwards H.M., Lawson J.E., Cirrito J.R. 2018. Interactions between stress and physical activity on Alzheimer's disease pathology. *Neurobiology of Stress*, 8: 158-171.

decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. *Neuroscience Letters*, 655: 179-185.

23. Thirupathi A., Wang M., Lin J.K., Fekete G., István B., Baker J.S., Gu Y. 2021. Effect of Different exercise modalities on oxidative stress: A systematic

The Interactive Effect of Running on Different Slopes with the Use of Royal Jelly on the Concentration of Some Antioxidants in an Animal Model of Trimethyltin-treated Alzheimer's

Hamid Mousazadeh, Nematollah Nemati*, Tahereh Bagherpour

Department of Sport Science, Islamic Azad University, Damghan Branch, Damghan, Iran

Abstract

Although the role of exercise and royal jelly in the health of Alzheimer's patients has been reported, the interaction effect of these two variables on superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) is still not well understood. Therefore, the present study was aimed at investigating the interactive effect of positive slope running (PSR) and negative slope running (NSR) with royal jelly on SOD and GPx concentrations in a trimethyltin (TMT) Alzheimer's animal model. In this experimental trial, 49 rats in the age range of 8-10 weeks, weighing 190-220 g, Alzheimer's with 8 mg/kg TMT were assigned into seven groups including group one: TMT, group two: sham, group three: Royal jelly, group four: positive slope, group five: negative slope, group six: royal jelly + positive slope and group seven: Royal jelly + negative slope. Moreover, to investigate the effect of Alzheimer's induction on the research variables, seven healthy rats were included in the healthy control group following the positive slope and negative slope exercises for eight weeks, three sessions per week and each session ran for 60 minutes on a positive 15 and negative 15 slope on the treadmill. Besides, 100 mg/kg of royal jelly was peripherally injected into rats daily. One-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey post hoc test and two-way ANOVA with Bonferroni post hoc test in SPSS 22 software were used to analyze the data ($p \leq 0.05$). Negative slope increased SOD and GPx in hippocampal tissue of AD rats. PSR and royal jelly increased GPx. Positive slope and royal jelly and negative slope and royal jelly groups had a significant effect on increasing SOD and GPx. Positive and negative slopes and royal jelly seem to improve antioxidant defense; furthermore, the interaction of positive slope and royal jelly and the interaction of negative slope and royal jelly are more desirable than the effect of each alone.

Keywords: Exercise, Royal Jelly, Carbonyl Protein, Pain Tolerance Threshold, Alzheimer.