مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق بر متغیر *Bcl-2* و *Bax* موش‌های آلزایمری

اکبر یگانه هاشمی[۱]، عباس صارمی*[۲]، محمدرضا آفرینش[۳]

۱- گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
۲- استاد فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
۳- دانشیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.22, No.3, Fall 2024

چکیده

مقدمه: *Bcl-2* و *Bax* از عوامل مؤثر بر بروز بیماری آلزایمر در افراد مسن است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر یک دوره تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق بر متغیر *Bcl-2* و *Bax* موش‌های آلزایمری بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر رت به‌صورت تصادفی به پنج گروه کنترل، آلزایمری شده، آلزایمری شده همراه با مصرف مکمل سماق، آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی و آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی و مصرف مکمل سماق تقسیم شدند. سپس، مقدار ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید جهت القای آلزایمر به موش‌ها تزریق شد. تمرینات مقاومتی به مدت ۱۲ هفته انجام و نمونه خونی گرفته شد. متغیرها با روش الایزا مورد بررسی قرار گرفتند. از نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ و آزمون آنوای یک‌طرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که یک دوره تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سماق، همچنین دریافت سماق به‌تنهایی باعث کاهش معنی‌دار میزان بیان پروتئین (p<۰/۰۰۱) *Bax* ، و افزایش میزان بیان پروتئین (p<۰/۰۰۱) *Bcl-2* در همه گروه‌های تحقیق شد (p< ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: برنامه تمرین مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق می‌تواند باعث کاهش میزان بیان پروتئین *Bax* و افزایش بیان پروتئین *Bcl-2* در همه گروه‌های تحقیق شود. این افزایش احتمالاً می‌تواند موجب کاهش پیشروی بیماری آلزایمر و یا کندتر شدن روند آن گردد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین مقاومتی، مکمل سماق، *Bcl-2*، *Bax*

Pars J Med Sci 2024;22(3):63-70

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease (AD)) شایع‌ترین علت زوال عقل در افراد مسن است. AD با یادگیری تدریجی و از دست‌دادن حافظه و اختلال در سایر عملکردهای شناختی مشخص می‌شود که در نهایت منجر به زوال عقل و مرگ می‌شود. پیشنهاد شده است که تقریباً ۱۰ درصد از جمعیت بالای ۶۵ سال مبتلا به AD شده‌اند. ازدست‌رفتن وسیع نورون‌ها و پلاک‌های پیری در مغز از جمله علائم مشخصه این بیماری هستند [۱]. کلافه‌های نوروفیبریالری از پروتئین‌های تاو هایپرفسفریله تشکیل شده‌اند. درحالی‌که عمده‌ترین بخش تشکیل‌دهنده پلاک‌های پیری، آمیلوئید بتا است که یک پپتید ۴۰ تا ۴۳ اسید آمین‌های است که از عملکرد بتا و گاما سکرتاز بر روی پپتید پیش‌ساز آمیلوئید به وجود می‌آید. مکانیسم دقیقی که آمیلوئید بتا از طریق آن منجر به رسوب پپتیدهای آمیلوئید بتا می‌شود هنوز شناخته‌شده نیست. اگرچه استرس اکسیداتیو به طور وسیعی در بیماری آلزایمر ایجاد می‌شود؛ پپتیدهای آمیلوئید بتا می‌تواند به طور مستقیم و یا غیرمستقیم موجب ایجاد استرس اکسیداتیو شود. آمیلوئید بتا مانند آنزیم عمل کرده و پراکسیداز هیدروژن تولید و از طریق احیای آهن رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند [۲]. استرس اکسیداتیو عامل اصلی تخریب در بیماری‌های پیش‌رونده عصبی مانند پارکینسون آلزایمر و مالتیپل

* نویسنده مسئول، نشانی: استاد فیزیولوژی ورزش، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران
تلفن تماس: ۰۹۱۶۳۶۲۲۲۶۸ پست الکترونیک: a_saremi@araku.ic.ir
دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۲۷ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۸/۰۱ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۱۹

اسکلروزیس است [۳]. آپوپتوز یکی از سازوکارهای اصلی در توسعه و هموستاز بافت‌های مختلف برای حذف سلول‌های ناخواسته، جهش‌یافته و خطرناک از طریق مسیر ذاتی است.
یکی از مسیرهای دخیل در القای آپوپتوز توسط اعضای خانواده *Bcl-2* (B-cell lymphoma 2) کنترل می‌شود و با فعال‌کردن *Bax* (*Bcl-2*-associated x) منجر به نفوذپذیری غشای میتوکندری می‌شود. از میان مهم‌ترین عوامل آپوپتوزی مولکول *Bcl-2* بسیار مورد توجه محققان قرار دارد. مولکول *Bcl-2* به‌عنوان پرتو انکوژن در لنفومای فولیکولار سلول‌های B شناسایی شد. سپس این مولکول به‌عنوان هومولوگ پستانداری یکی از اعضای اصلی آپوپتوز معرفی شد. *Bcl-2* یک پروتئین غشایی است که اساساً در غشای خارجی میتوکندری قرار دارد. نوزده عضو از خانواده *Bcl-2* در پستانداران شناسایی شده است [۴]. *Bcl-2* یک تنظیم‌کننده منفی فعال‌شدن کاسپاز ۳ در نورون‌های نابالغ در طول تکامل است. همچنین به نظر می‌رسد کاسپاز-۳ و Bcl-XL عملکردهای مستقلی در مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده رشدی دارند [۵].
اثرات فعالیت بدنی بر سیستم ایمنی و چگونگی آن به ماهیت و میزان تمرین بستگی دارد. به عنوان مثال، دوره‌های ورزش حاد می‌تواند استرس اکسیداتیو را القاء کند و ممکن است به‌عنوان یک محرک پیش التهابی عمل کند. برعکس، ورزش منظم می‌تواند پاسخ التهابی را کاهش دهد و ممکن است پاسخ ضدالتهابی درون‌زا را تنظیم کند. در مجموع، مطالعات متعددی نشان داده‌اند، فعالیت بدنی و تمرین موجب شکل‌پذیری سیناپسی، بهبود عملکرد شناختی افزایش حافظه و یادگیری، کاهش اضطراب و افسردگی و محافظت از مغز در برابر بیماری‌های تخریب‌کننده نورون در انسان و حیوان می‌گردد [۶]. سماق به‌خاطر مهار رادیکال‌های آزاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی قوی دارد و به‌خاطر آنتی‌اکسیدانی طبیعی بالایی که دارد می‌تواند در بیماری آلزایمری مفید باشد [۷]. از سوی دیگر ورزش استرس اکسیداتیو را کاهش و متابولیسم انرژی را بهبود می‌بخشد. ورزش عملکردهای نوروتروفیک و رگ‌زایی را فعال می‌کند، در نتیجه عصب‌زایی و سیناپس‌زایی را تسهیل می‌نماید که در نهایت به بهبود عملکرد حافظه و کارکردهای شناختی همراه است [۸]. در مجموع، درحالی‌که اثر ورزش بر ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تأییدشده است، اما در خصوص شدت و مدت بهینه ورزش تناقض‌هایی وجود دارد و طبق مطالعات متعدد محققان تا کنون مطالعه‌ای در مورد تأثیر تعاملی و دریافت مکمل سماق صورت با ورزش مقاومتی صورت نگرفته است. همچنین استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، عوارض بسیار کمتری نسبت به درمان‌هایی شیمیایی بر جای خواهند گذاشت. هدف این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره تمرین مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر پروتئین *Bcl-2 – Bax* در موش‌های نر آلزایمری بود.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی روی موش‌های نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۴ تا ۵ هفته و میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم انجام شد. موش‌ها در محیطی با دمای ۲۴–۲۰ درجه سانتیگراد، رطوبت ۵۵–۴۵ درصد و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری و پس از القای آلزایمر و یک هفته دوره آشنایی با محیط، دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات تا زمان نمونه‌گیری داشتند. موش‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی به‌صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم (CON)، آلزایمری شده (AD)، آلزایمری شده همراه با مصرف سماق (AD + S)، آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی (AD + R) و آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق (AD + R + S) تقسیم شدند. یک هفته بعد از آشنایی با محیط، القای آلزایمر توسط مقدار ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید (Trimethyltin (TMT) chloride) ساخت شرکت سیگما آلدریچ به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین که به‌عنوان حلال به روش درون صفاقی تزریق شد انجام پذیرفت [۹] تمرینات ورزشی شروع و مکمل سماق به غذای نمونه‌ها اضافه گردید. مکمل سماق تا ۴۸ ساعت قبل از زمان بی‌هوش کردن نمونه‌ها به غذای آنها اضافه شد. تمرینات نیز تا ۴۸ ساعت قبل از بی‌هوش کردن ادامه داشت. از آزمون ماز (دستگاه ماز شعاعی هشت بازویی از جنس پلاکسی گلاس برای بررسی حافظه فضایی) جهت سنجش حافظه استفاده شد. آزمون ماز، حافظه فضایی کوتاه‌مدت را ارزیابی می‌کند که بر اساس حس کنجکاوی ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید ساخته شده است [۱۰].

طرز تهیه مکمل سماق

برای خوراندن سماق (Rhus coriaria L)، سرشاخهٔ 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 خشک‌کردن قسمت‌های جدا شده در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه ساخت شرکت سونیکا ژاپن آسیاب شد، پودر به‌دست‌آمده از آن با نسبت ده درصد با غذای موش‌ها مخلوط شد. پس از آن، مخلوط به‌صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه‌زنی قنادی، به‌صورت پلیت قالب‌زده و خشک شد و آزادانه در اختیار موش‌ها قرار گرفت [۱۱].

نحوه انجام تمرینات مقاومتی

تمرین به مدت ۱۲ هفته، و ۵ روز در هفته، به‌صورت بالارفتن با وزنه‌های متصل به دم 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 بود. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود.

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

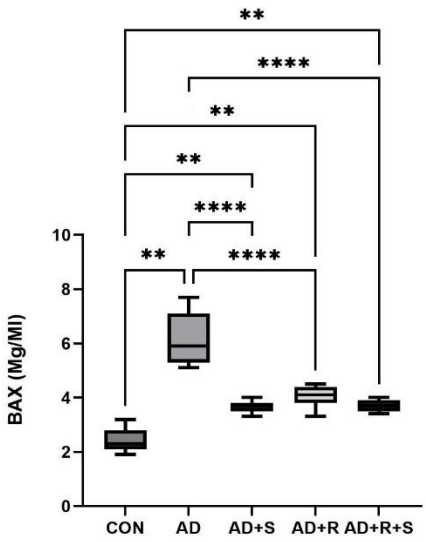
۴۸ ساعت پس از پایان برنامهٔ تمرینی، موش‌ها توسط گاز پتنوباربیتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریچ بیهوش شدند. نمونه خونی توسط سرنگ ده میلی‌لیتر از قلب به مقدار ۵ سی‌سی گرفته شد. سپس سرم توسط سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا و به میکروتیوب و فریزر منفی بیست درجه منتقل گردید و در مخزن یخ خشک برای انتقال به آزمایشگاه قرار داده شد. متغیرهای موردنظر به روش الایزا ارزیابی شدند. برای اندازه‌گیری سطح *Bcl-2* از کیت الیزا ساخت شرکت LSBIO کشور آمریکا به شماره کاتالوگ LS-F4135 و حساسیت ۲۸ پیکو گرم و برای سنجش *Bax* از کیت الیزا ساخت کشور CUSABIO ساخت کشور چین به شماره کاتالوگ csb-el002573RA و حساسیت ۶/۱۵ پیکو گرم طبـق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۸ تجزیه و تحلیل شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، آزمون شاپیرویلک و برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معنی‌داری در سطح $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح پروتئین *Bax* در گروه آلزایمری شده به طور معنی‌دار بیشتر از گروه‌های آلزایمری شده+تمرین مقاومتی+دریافت سماق ($p<۰/۰۰۰۱$)، گروه آلزایمری شده+دریافت سماق ($p<۰/۰۰۰۱$) و آلزایمری شده+تمرین مقاومتی ($p<۰/۰۰۰۱$) است. همچنین سطح پروتئین *Bax* در تمامی گروه‌ها، بیشتر از گروه کنترل بود ($p<۰/۰۰۰۱$). (شکل ۱).

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه متغیر *Bax*

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۵۲/۱۲	۴	۱۳/۰۳	۴۳/۶۷	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۸/۹۵	۳۰	۰/۳		
مجموع	۶۱/۰۷	۳۴			



شکل ۱. نتایج آزمون تعقیبی توکی *Bax*.

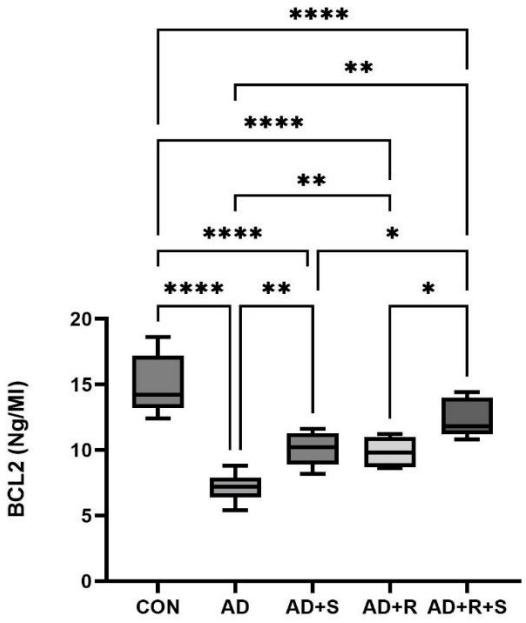
** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌های موردمطالعه است. **** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه آلزایمری با سایر گروه‌های موردمطالعه است. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+R+S: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق

باتوجه به شکل ۱ مشخص شده است که با انجام مرحله آلزایمری کردن نمونه‌ها، میزان متغیر *Bax* نسبت به گروه کنترل در سایر گروه‌های تحقیق افزایش‌یافته و این افزایش در گروه تنها آلزایمری‌شده از همه بیشتر است. این افزایش می‌تواند نشان‌دهنده این باشد که افزایش میزان متغیر *Bax* در بیماری آلزایمر بالا می‌رود. از طرفی با انجام دوره برنامه تمرینی و مصرف سماق، مشخص شده است میزان متغیر *Bax* در این گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمری شده، کاهش‌یافته که این نشان‌دهنده این مورد است که هم برنامه تمرینی به‌تنهایی و هم با مصرف مکمل سماق و هم مصرف مکمل سماق به‌تنهایی می‌تواند باعث کاهش میزان متغیر *Bax* شود و بیشترین کاهش در میزان متغیر *Bax* مربوط به گروه آلزایمری‌شده به همراه مکمل سماق است و این نشان‌دهنده این مورد است که احتمالاً مصرف مکمل سماق می‌تواند عامل مؤثرتری در کاهش متغیر *Bax* و کاهش احتمالی بیماری آلزایمر باشد. با این وجود هیچ یک از برنامه‌های تمرینی و مصرف مکمل سماق نتوانستند میزان متغیر *Bax* را در آزمودنی‌های آلزایمری شده، به سطح قبل از ابتلا به بیماری آلزایمر باز گردانند.

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس یک‌راهه *Bcl-2*

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۲۴۷/۸	۴	۶۱/۹۵	۲۷/۳۹	۰/۰۰۰۱
درون‌گروهی	۶۷/۸۷	۳۰	۲/۲۶		
مجموع	۳۱۵/۷	۳۴			

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که سطح پروتئین *Bcl-2* در گروه آلزایمری شده به طور معنی‌دار بیشتر از گروه‌های آلزایمری‌شده+تمرین مقاومتی+دریافت سماق (p<۰/۰۰۱)، گروه آلزایمری‌شده+دریافت سماق (p<۰/۰۱۷) و آلزایمری شده+تمرین مقاومتی (p<۰/۰۳۷) است. همچنین سطح پروتئین *Bcl-2* در تمامی گروه‌ها، بیشتر از گروه کنترل بود (p<۰/۰۵). (شکل ۲).



شکل ۲. نتایج آزمون تعقیبی توکی *Bcl-2*.

**** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌های موردمطالعه است. ** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه آلزایمری با سایر گروه‌های موردمطالعه و * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار گروه تمرین مقاومتی+سماق با سایر گروه‌های موردمطالعه است. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+R+S: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق

باتوجه به شکل ۲ مشخص شده است که با انجام مرحله آلزایمری کردن نمونه‌ها، میزان متغیر *Bcl-2* نسبت به گروه کنترل در سایر گروه‌های تحقیق کاهش‌یافته و این کاهش در گروه تنها آلزایمری شده از همه بیشتر است. این کاهش می‌تواند نشان‌دهنده این باشد که کاهش میزان متغیر *Bcl-2* در بیماری آلزایمر بالا می‌رود. از طرفی با انجام دوره برنامه تمرینی و مصرف سماق، مشخص شده است میزان متغیر *Bcl-2* در این گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمری شده، افزایش‌یافته که این نشان‌دهنده این مورد است که هم برنامه تمرینی به‌تنهایی، هم به همراه مصرف مکمل سماق و هم مصرف مکمل سماق به‌تنهایی می‌تواند باعث افزایش میزان متغیر *Bcl-2* شود که بیشترین افزایش در میزان متغیر *Bcl-2* مربوط به گروه آلزایمری شده به همراه تمرین مقاومتی و مصرف مکمل سماق است و این نشان‌دهنده این مورد است که احتمالاً تمرینات مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق می‌تواند عامل مؤثرتری در افزایش متغیر *Bcl-2* و کاهش احتمالی بیماری آلزایمر باشد.

بحث

آلزایمر یک بیماری عصبی است که با از دست‌دادن تدریجی حافظه و زوال عقل مشخص می‌شود. ویژگی‌های پاتولوژیک آلزایمر شامل رسوب آمیلوئید بتا، گره‌خوردن نوروفیبریلاری و از دست‌دادن نورون است. شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده دخالت التهاب در آلزایمر، از جمله میکروگلیای فعال‌شده در داخل و اطراف پلاک‌های پیری است [۱۲]. 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. از جمله مهم‌ترین پروتئین‌های تنظیمی، خانواده بزرگ *Bcl-2* هستند که شامل پروتئین‌های پیش آپوپتوزی *Bax*، Bad و Bak و ضد آپوپتوزی *Bcl-2* و Bcl-XL هستند 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 تحقیق حاضر نشان داد که آلزایمر، موجب افزایش میزان متغیر *Bax* می‌شود. از طرفی با انجام دوره برنامه تمرینی و مصرف سماق، مشخص شده است میزان متغیر *Bax* در این گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمری شده، کاهش‌یافته و بیشترین کاهش در میزان متغیر *Bax* مربوط به گروه آلزایمری شده به همراه مکمل سماق است، از طرفی با انجام دوره برنامه تمرینی و مصرف سماق، مشخص شده است میزان متغیر *Bcl-2* در این گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمری شده، افزایش‌یافته که بیشترین افزایش در میزان متغیر *Bcl-2* مربوط به گروه آلزایمری‌شده به همراه تمرین

مقاومتی و مصرف مکمل سماق است. این نتایج ما با برخی از پژوهش‌ها هم‌سو [۱۳ و ۱۴] و با برخی دیگر از پژوهش‌ها ناهمسو است [۱۵]. از دلایلی که برای این عدم هم‌سویی می‌توان عنوان نمود اینکه آزمودنی‌های پژوهش است که در آزمودنی‌های حیوانی تأثیر متغیرهای مداخله‌گر بیشتر محدود شد؛ درصورتی‌که پژوهش‌های دیگر از آزمودنی‌های انسانی استفاده کرده بودند. در واقع تمرینات ورزشی به همراه مصرف مکمل سماق می‌تواند باعث کاهش پروتئین‌های پروآپاپتوز و افزایش پروتئین‌های آنتی آپوپتوز شود. در مطالعه انجام شده توسط اصفهانی و همکاران تزریق گیاه فنل، اثر حفاظت عصبی علیه بیماری آلزایمر القایی توسط بتا آمیلوئید را نشان داد. احتمالاً بهبود مشاهده‌شده، با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و شبه استروژنی این گیاه در ارتباط بوده [۱۳] که این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی داشته و نشان‌دهنده تأثیر دریافت مکمل آنتی‌اکسیدانی بر بیماری آلزایمر است. در مطالعه‌ای دیگر بازیار و همکاران ۲۰۲۳ نشان دادند که پس از ۸ هفته تمرین هوازی، بیان ژن *Bax* به طور معنی‌داری در موش‌های آلزایمر کاهش می‌یابد. هر چند بیان ژن *Bcl-2* در گروه آلزایمری تمرین کرده افزایش معنی‌داری نشان داد. نتایج گزارش شده [۱۶] با یافته‌های تحقیق حاضر همخوانی داشته و به نظر می‌رسد که همانند پروتکل تمرینی تحقیق حاضر، تمرین هوازی و دریافت عصاره زعفران نیز باعث بهبود عوامل مؤثر در آپوپتوز در موش‌های نر آلزایمری می‌شود. با توجه برهم‌خوردن تعادل بین پروتئین‌هایی *Bax* و *Bcl-2* و همچنین تمایل به افزایش پروتئین *Bcl-2* 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 *Bcl-2* و کاهش بیان ژن *Bax* در هیپو کمپ گردد [۱۴]. 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 *Bcl-2* و غیرفعال‌سازی *Bax* باعث سرکوب مستقیم آبشارهای کاسپازی و در نتیجه باعث کاهش آپوپتوز می‌شود [۱۷]. در همین راستا، خسروی بیان کرد که یک دوره تمرینات ورزشی، باعث افزایش پروتئین‌های *Bcl-2* و کاهش پروتئین‌های *Bax* شده‌است [۱۸]. در مطالعه‌ای کاشف و همکاران به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر *Bax* و *Bcl-2* بافت هیپو کمپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر پرداختند که یافته‌های حاصل نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنی‌داری مقادیر *Bcl-2* و کاهش معنی‌دار مقادیر *Bax* و نسبت *Bax* به *Bcl-2* نسبت به گروه کنترل می‌شود [۱۹]. این نتایج با نتایج تحقیق حاضر که در آن تمرین استقامتی باعث افزایش میزان بیان *Bcl-2* و کاهش بیان *Bax* شد همخوانی دارد. در مطالعه ابراهیم‌زاده و همکاران مشخص شد هشت هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) می‌تواند باعث فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ Keap1-Nrf2 از طریق افزایش سطح PGC1α شود و منجر به افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو شده، در نهایت از آپوپتوز جلوگیری می‌کند. ازاین‌رو، HIIT به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک غیر دارویی عمل کند و رویکردی برای پیشگیری و درمان اختلالات مرتبط با استرس اکسیداتیو شود [۲۰]. در مطالعه اصفهانی و همکاران تزریق عصاره گیاه فنل اثر حفاظت عصبی علیه بیماری آلزایمر القایی توسط بتا آمیلوئید را نشان داد [۱۳]. احتمالاً بهبود مشاهده‌شده، با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و شبه استروژنی این گیاه در ارتباط بوده است که این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی داشته و نشان‌دهنده تأثیر دریافت مکمل آنتی‌اکسیدانی بر بیماری آلزایمر است. نتایج مطالعه شهسوار و همکاران نشان داد که ورزش و دریافت کارنیتین بر نسبت *Bax* ، *Bcl-2* و نسبت آنها در هیپوکامپ موش‌های صحرایی تأثیر می‌گذارد که این نتایج با تحقیق حاضر ما همخوانی دارد [۲۱]. استفاده از یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند سماق در کنار ورزش هوازی می‌تواند اثرات محافظتی و کاهنده در عوامل مرتبط با التهاب در بیماری آلزایمر داشته باشد. سماق به‌واسطهٔ مهار رادیکال‌های آزاد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی و قوی در آلزایمر می‌تواند مفید باشد [۷]. این پژوهش همانند هر پژوهش دیگری با برخی محدودیت‌ها نیز مواجه بود و یکی از مهم‌ترین محدودیت این مطالعه آزمودنی‌های پژوهش بود که بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مدت زمان تمرینات نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه بود. کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته و یا تغییر مدت و شدت تمرینات ورزشی در هر جلسهٔ تمرین نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار باشند؛ لذا تحقیقات پژوهشگران آینده بایستی که این محدودیت‌ها را در بررسی‌های خود مدنظر قرار دهند.

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی به همراه مصرف مکمل سماق باعث کاهش میزان بیان پروتئین *Bax* و افزایش میزان بیان پروتئین *Bcl-2* شد. البته همان‌طور که نتایج نشان داد برنامه تمرینات مقاومتی به همراه مصرف مکمل سماق و برنامه تمرینات مقاومتی در هیچ یک از فاکتورها نتوانستند به سطح قبل از ابتلا به بیماری آلزایمر باز گرداند.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش توسط کارگروه اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی بروجرد با کد IR.iAU.B.REC.1402.004 مورد تأیید قرار گرفت.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

تشکر و قدردانی

از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان که حامی مالی این طرح بودند و همهٔ عزیزانی که در این طرح پژوهشگران را یاری کردند، تشکر می‌شود.

References

1. Mesulam M. The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show? Learn Mem. 2004;11(1):43-9.
2. Aslan M, Ozben T. Reactive oxygen and nitrogen species in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res. 2004;1(2):111-9.
3. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018;141(7):1917-33.
4. Montazeri F, Rahgozar S, Ghaedi K. Apoptosis and cytosolic organelles. Genet 3rd Millennium. 2011;9(1):2300–12.
5. Elina M Sutinen, Tuula Pirttilä, George Anderson, Antero Salminen & Johanna O Ojala. Pro-inflammatory interleukin-18 increases Alzheimer's disease-associated amyloid-β production in human neuron-like cells. J Neuroinflammation. 2012:9:199.
6. Thomas A, Dennis A, Bandettini PA, Johansen-Berg, H. The effects of aerobic activity on brain structure. Front Psychol. 2012;3:86.
7. Fišar Z. Linking the Amyloid, Tau, and Mitochondrial Hypotheses of Alzheimer's Disease and Identifying Promising Drug Targets. Biomol. 2022;12(11):1676.
8. Hamed Alizadeh Pahlavan. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. Published online. Front Aging Neurosci. 2023; 15: 1243869.
9. 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 [Research]. Feyz Med Sci J 2018, 22(3): 283-91.
10. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research. 2016; 271-311.
11. Nagib, R. Hypolipidemic effect of sumac (Rhus coriaria L) fruit powder and extract on rats fed high cholesterol diet. Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt.2017; 50:75-98.
12. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. Lancet. 2021; 397(10284):1577-90.
13. Eslimi Esfehani D, Oryan Sh, Khosravi M, Valizadegan F. Effect of Fennel Extract on the Improvement of Memory Disorders in Beta Amyloid Alzheimer Model of Male Wistar Rats. J Ilam Univ Med Sci 2019, 27(1): 1-12.
14. Hyun-Sub U, Eun-Bum K, Jung-Hoon K, Hyun-Tae K, Eung-Joon K, Chun-Ho Y, et al. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. Neurosci Res. 2011; 69(2):161-73
15. Fatemeh Tahvili, Mozhgan Ahmadi. The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride. Complement Med J. 2020, 10(2): 148-59.
16.Bazyar F, Shabani R, Elmiyeh A. The Effects of Endurance Training and Saffron Extract on the Expression of *Bax*, *Bcl-2*, and Caspase-3 Genes in the Hippocampal Tissue of Alzheimer's Male Rats. Volume 9, Issue 4 (3-2023). J Jiroft Univ Med Sci 2023, 9(4): 1151-9.
17. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. J Exerc Rehabil 2013; 9(2): 212-9
18. Azadmanesh M, Rashidlamir A, Hejazi SM. The effect of eight-week ladder-climbing exercise on the atrial natriuretic peptide (Anp) gene expression in the heart tissue of wistar male rats [in Persian]. Ebnesina 2019; 21(1): 20-6.
19. 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 Med. 2021; 29(4):11.
20. Ebrahimnezhad N, Nayebifar Sh, Soltani Z, Khoramipour K. High-intensity interval training reduced oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of male rats with type 2 diabetes: The role of the PGC1α-Keap1-Nrf2 signaling pathway. Iran J Basic Med Sci 2023; 26: 1313- 319.
21. Shahsavar A, Rajabi H, Gharakhanlou R, Dehkhoda MR. The Effect of Six Weeks Increasing Endurance Training and Consuming L-carnitine on Apoptotic Factors of *Bax*, *Bcl-2* and *Bax* / *Bcl-2* in the Hippocampus of Diabetic Rats. J North Khorasan Univ Med Sci. 2020;11(4):64-70.

Original Article

The effect of a period of resistance training along with the consumption of sumac supplement on *Bcl-2* and *Bax* variables in Alzheimer's rats

Akbar Yeganeh Hashemi[1], Abbas Sarmi[*2], Mohammad Reza Afarinesh[3]

1. Department of Physical Education, Boroujerd Branch, Islamic Azad University, Boroujerd, Iran
2. Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Arak University, Arak, Iran
3. Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Received:17.08.2024 Revised: 9.11.2024 Accepted: 21.11.2024

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.22, No.3, Fall 2024

Pars J Med Sci 2024;22(3):63-70

Abstract:

Introduction: *Bcl-2* and *Bax* are factors affecting the occurrence of Alzheimer's disease in the elderly. The aim of this study was to investigate the effect of a period of resistance training along with sumac supplementation on *Bcl-2* and *Bax* variables in Alzheimer's rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 rats were randomly divided into five control groups, Alzheimer's disease, Alzheimer's disease with sumac supplement, Alzheimer's disease with resistance training, and Alzheimer's disease with resistance training and sumac supplement consumption. Then, an amount of 8 mg/kg of trimethyltin chloride was injected into mice to induce Alzheimer's disease. Resistance exercises were performed for 12 weeks and blood samples were taken. The variables were analyzed by ELISA method. One-way ANOVA with Tukey's post hoc test at a significance level of 0.05 was used to analyze the data.

Results: The findings showed that a period of resistance training along with receiving sumac supplement, as well as receiving sumac alone caused a significant decrease in *Bax* protein expression ($p=0.0001$) and an increase in *Bcl-2* protein expression ($p=0.0001$) in all researched groups ($p<0.05$).

Conclusion: The resistance training program along with the consumption of sumac supplement can reduce the expression of *Bax* protein and increase the expression of *Bcl-2* protein in all research groups. This increase can probably reduce the progression of Alzheimer's disease or slow down its process.

Keywords: Alzheimer's Disease, Resistance Training, Sumac Supplement, *Bcl-2*, *Bax*

* Corresponding author Email: a_saremi@araku.ic.ir