University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

The Effect of Eight Weeks of Voluntary and Forced Endurance Training and Royal Jelly Consumption on NF-κB Gene Expression and Antioxidant Agents in Trimethyltin-Treated Alzheimer's Rats

Awat Hasanloei [1], Khalid Mohamadzadeh Salamat [2]✉, Seyed Ali Hosseini [3], Samad Akbarzadeh[4]

1. Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. E-mail: Awathasanloei@gmail.com
2. Corresponding Author Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Humanities, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran. E-mail: mailto:kh.mohamadzadeh@iausdj.ac.ir
3. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran. E-mail: alihoseini_57@yahoo.com
4. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. E-mail: Smdakbarzadeh@yahoo.com

Article Info

Article type:

Research Article

Article history:

Received:
13 February 2022
Received in revised form:
4 July 2022
Accepted:
6 July 2022
Published online:
22 September 2022

Keywords:

Alzheimer's,
Antioxidant,
Endurance Training,
Royal Jelly,
NF-κB,

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease causes hippocampal degeneration, memory loss, and dementia. However, the effect of voluntary and forced endurance training and royal jelly consumption on this disease is not clear.

Aim:In this study, the effect of eight weeks of voluntary and forced endurance training and consumption of Royal Jelly (RJ) on NF-κB gene expression and antioxidant factors were investigated in trimethyltin (TMT)-treated Alzheimer's rats.

Methods: After induction of Alzheimer's disease with TMT, 60 male rats were randomly divided into eight groups, including: first and last week slaughtered Alzheimer's rats control, voluntary training (VT), forced swimming training (ST), sham, voluntary training + RJ consumption (VT + RJ), forced swimming training + RJ Consumption (ST + RJ), and Royal Jelly Consumption (RJ) groups. Also, 12 rats were placed equally in the first and last week slaughtered healthy control groups. The VT and ST groups were placed in a spinning wheel and a special swimming pool for rodents respectively, for eight weeks, and three 60-minute sessions per week using the overload principle. The RJ groups peritoneally received 100 mg/kg/day of royal jelly for eight weeks. One-way ANOVA was used to statistically analyze the values of Malondialdehyde (MDA), Total Antioxidant Capacity (TAC), Beta 2 Microglobulin (B2m), and NF-κB.

Results: TAC gene expression in the hippocampal tissue of ST and VT groups was significant compared with the healthy group (P = 0.02), but MDA gene expression (P=0.165), B2m (P=0.060), and NF-κB (P=0.069) were not significant.

Conclusion: In general, voluntary and forced endurance training and Royal Jelly consumption improve the antioxidant gene expression in the hippocampal tissue of TMT-treated Alzheimer's rats.

Cite this article: Hasanloei, A; Mohamadzadeh Salamat, Kh; Hosseini, SA; & Akbarzadeh, S. (2022). The effect of eight weeks of voluntary and forced endurance training and royal jelly consumption on NF-κB gene expression and antioxidant agents in trimethyltin-treated Alzheimer's rats. *Journal of Sport Biosciences*, 14 (2), 211-225.
DOI: http//doi.org/ 10.22059/jsb.2022.337245.1505

© The Author(s). Publisher: University of Tehran, Faculty of Physical Education and Sport Sciences.

University of Tehran
Faculty of
Sport Sciences and Health

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Alzheimer's disease causes hippocampal degeneration, memory loss, and dementia. It has been shown that oxidative stress plays an important role in the development of this disease. However, the effect of voluntary and forced training and royal jelly consumption on this disease is not clear. This study aimed to investigate the effect of eight weeks of voluntary and forced endurance training and Royal Jelly (RJ) consumption on NF-κB gene expression and antioxidant factors in trimethyltin (TMT) -treated Alzheimer's rats.

Methods

In this experimental study, 60 male rats were selected and divided into eight groups, including (1) first week killed Alzheimer's control, (2) last week killed Alzheimer's control, (3) rotary wheel Voluntary Training (VT), (4) forced Swimming Training (ST), (5) Sham (Royal Jelly Solvent, Physiological Serum), (6) Voluntary Training + Royal Jelly consumption (VT + RJ), (7) forced Swimming Training + Royal Jelly consumption (ST + RJ), and (8) Royal Jelly consumption (RJ). To investigate the effects of Alzheimer's disease induction on the research variables, 12 rats were placed in the healthy control group killed in the first week and the healthy control group killed in the last week. The VT group was placed on the rotary wheel for eight weeks, and three 60-minute sessions per week. The distance traveled every day was recorded in meters per minute by the odometer device. The ST group performed swimming training in the swimming tub for rodents with the same duration using the principle of overload. To perform swimming training, rats trained for 5 minutes in the first week, and at the end of this period, the time reached up to 60 minutes. It is worth mentioning that the duration of training for each week was increased by 10 minutes compared with the previous week. The RJ group received 100 mg/kg/day of royal jelly intraperitoneally for eight weeks.

Results

To statistically analyze the values of Malondialdehyde (MDA), Total Antioxidant Capacity (TAC), Beta-2 Microglobulin (B2m), and Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB), one-way ANOVA was used with a significance level of 0.05. The TAC gene expression in the hippocampus tissue of ST and VT groups was significant (P=0.02), but the MDA (P=0.165), B2m (P=0.060), and NF-κB (P=0.069) genes expression were not significant. In general, voluntary and forced endurance training and royal jelly consumption improve the antioxidant gene expression in the hippocampal tissue of Alzheimer's rats treated with TMT. The antioxidant effects of endurance training along with royal jelly consumption are more favorable than endurance training and royal jelly consumption separately.

Conclusion

In general, voluntary and compulsory exercise training and RJ improve the expression of antioxidant genes in the hippocampal tissue of AD rats, and the antioxidant effects of endurance training and exercise training and consumption of royal jelly were more favorable than consumption of royal jelly alone.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: In this research, all the ethical principles of working with animals were carried out according to the Helsinki Convention.

Funding: This research was done without financial support.

Authors' contribution: The authors contributed equally to the present study.

Conflict of interest: There is no conflict of interest**.**

Acknowledgments: We would like to express our gratitude to the Vice-Chancellor of Research affairs of Islamic Azad University, Sanandaj, and Marvdasht Branch, and all persons who have helped us to conduct this research.

علوم زیستی ورزشی
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸
دانشگاه تهران
دانشکده علوم ورزشی و تندرستی

اثر تمرین هوازی همراه با مصرف ژل رویال بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرایی اورکتومی‌شدهٔ مبتلا به دیابت

آوات حسنلویی [۱]، خالید محمدزاده سلامت [۲]✉ ، سید علی حسینی [۳] ، صمد اکبرزاده [۴]

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکدهٔ علوم انسانی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران. رایانامه: Awathasanloei@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکدهٔ علوم انسانی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران. رایانامه: kh.mohamadzadeh@iausdj.ac.ir

۳. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکدهٔ علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مرودشت، مرودشت، ایران. رایانامه: alihoseini_57@yahoo.com

۴. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران. رایانامه: Smdakbarzadeh@yahoo.com

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۲۴
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۰۴/۱۳
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۱۵
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۰۶/۳۱

کلیدواژه‌ها:
آلزایمر،
آنتی‌اکسیدان،
تمرینات استقامتی،
ژل رویال،
NF-κB.

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر موجب تحلیل هیپوکامپ و از دست رفتن حافظه و زوال عقل می‌شود. به هر حال اثر تمرینات ورزشی اختیاری و اجباری و مصرف ژل رویال بر این بیماری به‌روشنی مشخص نیست. در این پژوهش تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی اختیاری و اجباری و مصرف ژل رویال (RJ) بر بیان ژن NF-κB و عوامل آنتی‌اکسیدانی موش‌های صحرایی آلزایمری‌شده با تری متیل تین (TMT) بررسی شد.

روش پژوهش: پس از القای آلزایمر با TMT، ۶۰ سر موش صحرایی نر به‌صورت تصادفی به هشت گروه شامل کنترل آلزایمری‌شدهٔ کشتار هفتهٔ اول و آخر، تمرین اختیاری (VT)، تمرین اجباری شنا (ST)، شم، تمرین اختیاری + مصرف ژل رویال(VT+ RJ)، تمرین اجباری + مصرف ژل رویال (ST+ RJ) و مصرف ژل رویال (RJ) تقسیم شدند. ۱۲ سر موش دیگر در گروه‌های کنترل سالم کشتار هفتهٔ اول و آخر قرار گرفتند. گروه‌های تمرین VT و ST به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با استفاده از اصل اضافه‌بار به‌ترتیب در چرخ دوار و استخر ویژهٔ جوندگان شنا قرار گرفتند. گروه‌های مصرف RJ به مدت هشت هفته 100mg/kg/day را به‌صورت صفاقی دریافت کردند. برای تجزیه‌وتحلیل آماری مقادیر مالئون دی آلدئید (MDA)، آنتی‌اکسیدانت تام (TAC)، میکروگلوبولین۲بتا (B2m) و NF-κB از ANOVA یکطرفه استفاده شد.

یافته‌ها: بیان ژن TAC در بافت هیپوکامپ گروه ST وVT نسبت به گروه سالم معنادار بود (P= ۰/۰۲)، اما بیان ژن MDA (P=۰/۱۶۵)، B2m (P=۰/۰۶۰) و NF-κB (P=۰/۰۶۹) معنادار نبود.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی تمرینات استقامتی اختیاری و اجباری و مصرف ژل رویال بیان ژن آنتی‌اکسیدان‌ها را در بافت هیپوکامپ موش‌های آلزایمری‌شده با TMT بهبود می‌بخشند.

استناد: حسنلویی ، آوات؛ محمدزاده سلامت، خالید؛ حسینی، سید علی؛ و اکبرزاده، صمد. (۱۴۰۱). تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی اختیاری و اجباری و مصرف ژل رویال بر بیان ژن NF-κB و عوامل آنتی‌اکسیدانی موش های صحرایی آلزایمری شده با تری متیل تین. نشریه *علوم زیستی ورزشی*، ۱۴ (۲)،۲۲۵-۲۱۱.
DOI: http//doi.org/ 10.22059/jsb.2022.337245.1505

ناشر: دانشگاه تهران، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی.

© نویسندگان.

مقدمه

بیماری آلزایمر (*AD*)، که به‌طور معمول با وخامت تدریجی عملکرد فکری و اجتماعی، از دست دادن حافظه و اختلال شناختی همراه است، با اثر عصبی سلولی الیگومرهای بتا آمیلوئید (*Aβ*) مشخص می‌شود (۱،۲). بیماران مبتلا به *AD* حافظه و توانایی‌های شناختی خود را از طریق تغییرات شدید در رفتار از دست می‌دهند. از سویی جمعیت جهان روزبه‌روز پیرتر می‌شود. برآورد می‌شود که ۶/۲ میلیون آمریکایی ۶۵ ساله و بالاتر امروز با زوال عقل آلزایمر زندگی می‌کنند. تخمین زده می‌شود که ۳۵ میلیون زوال عقل در سراسر جهان وجود دارد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۶۵ میلیون نفر برسد (۳). عوامل مختلفی از جمله فشار اکسایشی، لاکتات دهیدروژناز، سطح آنتی‌اکسیدان، افزایش سمیت وابسته به گلوتامات، کاهش سطح استیل کولین و سروتونین، کاهش یا از دست دادن نورون‌های دوپامین، آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد و التهاب بافت مغز به‌دلیل وجود عوامل التهابی در ایجاد این بیماری نقش دارند (۴). فشار اکسایشی منعکس‌کنندهٔ عدم تعادل بین تظاهرات عمومی گونه‌های فعال اکسیژن *(ROS)* و توانایی یک سیستم بیولوژیکی برای سم‌زدایی آسان واسطه‌های فعال یا ترمیم آسیب ناشی از آن است.

آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که اکسایش را مهار می‌کنند، یک واکنش شیمیایی می‌تواند رادیکال‌های آزاد و واکنش‌های زنجیره‌ای ایجاد کند که ممکن است به سلول‌های موجودات آسیب برساند. آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین *C* (اسید اسکوربیک) ممکن است این واکنش‌ها را مهار کنند. برای متعادل کردن فشار اکسایشی، گیاهان و حیوانات سیستم‌های پیچیده‌ای از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند گلوتاتیون پراکسیداز و ظرفیت آنتی‌اکسیدانت تام (*TAC*) را حفظ می‌کنند (۵). محققان بر این باورند که در آسیب‌شناسی *AD*، عواملی مانند فعالیت میکروگلیا، افزایش سایتوکاین‌های التهابی، اختلالات عروقی مغزی، اختلالات عصبی میتوکندری با افزایش *ROS* و افزایش متقابل بتا آمیلوئید (*Aβ*) و گره‌های عصبی فیبری *(NFTs)* موجب هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تائو[1] و آسیب سیناپسی می‌شود (۶). برای مثال سلول‌های مغزی افراد مبتلا به زوال عقل، از جمله *AD*، شواهدی از آسیب رادیکال‌های آزاد را نشان می‌دهد. به‌نظر می‌رسد رادیکال‌های آزاد از دلایل تجمع آمیلوئید در مغزند که از ویژگی‌های *AD* است. یکی از نشانگرهای فشار اکسایشی مالئون دی‌آلدئید (*MDA*) با ترکیب ارگانیک و فرمول اسمی *$CH_2(CHO)_2$* است؛ مایع بی‌رنگ با یک ترکیب بسیار واکنشی است که با عنوان *enol* رخ می‌دهد. مالئون دی‌آلدئید در ارتباط با وضعیت آنتی‌اکسیدانی و زمانی‌که تولید رادیکال‌های آزاد در بدن افزایش می‌یابد به‌طور طبیعی تولید می‌شود. مالون دی‌آلدئید از جمله شاخص‌های مهم فشار اکسایشی است که اندازه‌گیری می‌شود (۷). *TAC* به ترکیباتی اطلاق می‌شود که قادر به حفظ سیستم‌های بیولوژیکی در برابر آثار مضر *ROS* و نیتروژن هستند. این ترکیب اصطلاحی است که برای توصیف توانایی آنتی‌اکسیدان‌ها در غذاهای مختلف برای تمیز کردن رادیکال‌های مضر آزاد در خون و سلول‌ها به‌کار می‌رود (۷). چندین تحقیق ارتباط بین فعالیت *NF-κB* و بیماری‌های عصبی مانند*AD*، پارکینسون (*PD*) و هانتینگتون (*HD*) را نشان داده‌اند. آنها بیان کردند که عدم فعال‌سازی *NF-κB* در سلول‌های عصبی نقش محافظتی عصبی در روند تخریب‌کنندهٔ این بیماری‌ها دارد (۸). افزون‌بر این، *NF-κB* ممکن است در حافظهٔ بلندمدت ژن ناشی از سیگنال‌های سیناپسی نقش داشته باشد، که در انتقال سیگنال، شکل‌گیری حافظه و مدلسازی عصبی نقش مهمی دارد (۹).

با توجه به تحقیقات دیگر انجام‌گرفته روی موش‌های تراریختهٔ *TG2576*، افزایش *NF-κB* و آپوپتوز در همان سلول‌ها یافت شد، به این معنا که فعال‌سازی *NF-κB* ممکن است آپوپتوز عصبی را افزایش دهد (۱۰). مسیر نقص ایمنی (*IMD*) مسیر *TNF* در موش‌ها توسط باکتری‌های منفی و برخی باسیل‌های مثبت فعال می‌شود. کمبود ایمنی پروتئین آداپتور داخل‌سلولی (*Imd*) با دامنهٔ مرگ مرتبط با *Fas (dFADD)* و شبه‌کاسپاز *ced-3/Nedd2* مرتبط با مرگ (*DREDD*) که *Imd* را می‌شکافد، تعامل دارد، سپس با یوبی کوئیتیناسیون *K63* فعال می‌شود. این امر به فعال شدن فاکتور رشد تبدیل‌کنندهٔ بتا کیناز ۱ (*TAK1*) منجر می‌شود که خود مهارکنندهٔ *D* ملانوگاستر کیناز کیناز *β* و کمپلکس *γ (dmIKKβγ)* را فعال می‌کند. این فعال‌سازی به انتقال *NF-*

[1]. Tau

kB فاکتور رونویسی *Rel* به هسته و رونویسی ژن‌های پپتید ضدمیکروبی (*AMP*) مانند دیپتریسین منجر می‌شود. مسیر فاکتور نکروز تومور *α* (*TNF-α*) در *M. musculus* توسط *TNF* آلفا (*TNF-α*) فعال می‌شود که گیرنده‌های گذرنده *R1* (*TNF-R1*) را متصل و فعال می‌کند و پروتئین تعامل گیرنده (*RIP*) و گیرندهٔ *TNF* را به خدمت می‌گیرد. فاکتور *TRAF2* از پروتئین فعال‌شده با میتوژن کیناز کیناز ۳ (*MEKK3*) استفاده می‌کند و این کیناز نیز به نوبهٔ خود مهارکنندهٔ کیناز *ß* و کمپلکس *γ* (*IKKβγ*) را فعال می‌کند که به جابه‌جایی فاکتورهای رونویسی *NF-κB p50* و *RelA* منجر می‌شود. بیان چندین ژن که در ایمنی و التهاب نقش دارند، با حمایت از آنها، *NF-κB* موجب افزایش پرو آپوپتوز در *TNF* و *iNOS* در هیپوکامپ موش‌های در معرض نوروتوکسین می‌شود.

علاوه‌بر نقش مفید موارد یادشده در بیماری‌های سیستم عصبی، محققان به نقش تغذیهٔ مناسب و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی اشاره می‌کنند. ژل رویال (*RJ*)، محصول زنبور عسل است که مدت‌هاست به‌طور سنتی در سیستم‌های پزشکی اروپایی و آسیایی استفاده می‌شود. به‌نظر می‌رسد *RJ* به‌دلیل فعالیت شبه‌انسولینی، مقاومت به انسولین را در بیماران آلزایمری بهبود می‌بخشد. علاوه‌بر این، ژل رویال رادیکال‌های آزاد مانند اکسید آنیون را در مغز مدل حیوانی *AD* خنثی می‌کند. در این زمینه، محققان نشان داده‌اند که ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن *RJ* به مدت ۱۴ روز، سطح نوروتروفین‌ها و حافظه را افزایش می‌دهد، یادگیری را بهبود می‌بخشد و آسیب اکسایشی در بافت مغز موش‌های صحرایی *AD* ناشی از استرپتوزوتوسین تزریقی داخل بطنی را کاهش می‌دهد (۱۱).

با وجود بررسی تأثیرات مطلوب هریک از این مداخلات، احتمالاً مطالعه‌ای برای بررسی تأثیر متقابل تمرینات ورزشی و محصولات آنتی‌اکسیدانی طبیعی بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و عامل رونویسی *Nf-kB* در *AD* انجام نگرفته است. با این حال، تعامل تمرینات بدنی در دامنه‌های مختلف و استفاده از ژل رویال موجب بهبود تعادل حرکتی (۱۲) و کاهش بیان ژن *Aβ* و *γ-secretase* (۱۳) در موش‌های مبتلا به *AD* شد. از طرف دیگر، تمرینات استقامتی اختیاری و اجباری شنا با ژل رویال تأثیری بر افزایش *BDNF* و *NGF* در موش‌های مبتلا به *AD* نداشت (۸). به هر حال روش‌های مختلفی برای پیشگیری و درمان *AD* گزارش شده است.

امروزه کارشناسان معتقدند رژیم غذایی و دارو به‌تنهایی برای درمان و کنترل اختلالات در بیماران مبتلا به *AD* کافی نیست، بلکه ورزش نیز باید به برنامهٔ روزانهٔ بیماران *AD* اضافه شود. با این حال، روش‌های مؤثر هنوز در روش‌های پیشنهادی یافت نشده، اما تحقیقات اخیر نشان داده است که ورزش به‌عنوان یک مداخلهٔ غیرتهاجمی در جلوگیری از عوارض *AD* و بهبود حافظه و یادگیری در مدل‌های حیوانی این بیماری مؤثر است (۱۴). به‌نظر می‌رسد تمرینات ورزشی (مقاومتی، شنا و دویدن) موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (*GTX*،*TAC*،*SOD*)، نوروتروفین‌های محیطی، جریان خون در سیستم عصبی، نیتریک اکسید، پروتئین‌های مسئول رونویسی هسته‌ای، و کاهش سطح بتا آمیلوئید، فشار اکسایشی و همچنین افزایش حافظه و یادگیری در مدل حیوانی *AD* می‌شود (۱۴،۱۵). با توجه به نتایج تحقیقات ده‌بزرگی و همکاران تأثیرات دو روش تمرینی اختیاری و اجباری شنا در بیماران مبتلا به *AD* روی ۴۶ سر موش صحرایی که به هفت گروه هشت سر شامل ۱. *RJ*، ۲. تمرین اختیاری، ۳. تمرین اجباری شنا، ۴. آموزش اجباری با *RJ*، ۵. تمرین اختیاری با *RJ*، ۶. کنترل، و ۷. شم که سه جلسهٔ ۶۰ دقیقه‌ای در هفته به مدت هشت هفته تمرین کردند، نشان داد که تمرینات اختیاری و اجباری شنا همزمان با مصرف *RJ* تأثیرات متقابل بر بهبود حافظه در موش‌های مبتلا به *AD* دارد (۱). مرادی و همکاران اثر هشت هفته تمرین (پنج جلسه در هفته) فعالیت اختیاری روی چرخ گردان و موش‌های گروه تمرین استقامتی به مدت هشت هفته (هر هفته پنج جلسه) فعالیت منظم هوازی روی تردمیل بر سطوح اینترلوکین۶ و تستوسترون در موش‌های صحرایی مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک را مقایسه کردند. نتایج نشان داد که تمرین اختیاری و استقامتی بر فاکتورهای*IL-6*، تستوسترون و وزن رت‌ها تأثیر یکسانی دارد (۱۶). گاهی انجام شدت‌های گوناگون تمرین برای این بیماران

مشکل است و وقتی شکل اجباری پیدا می‌کند، استرس مزمن ایجاد می‌کند و موجب تأثیرات هورمونی ترشحی بر روی بافت‌های هیپوکامپ می‌شود (۱۷،۱۸). با توجه به نتایج تحقیقات پوزش و همکاران در زمینهٔ آثار استرس مزمن شنای اجباری با تعداد جلسات مختلف بر مرحلهٔ اینترفاز و قسمت پایانی فاز ۲ در آزمون فرمالین، استرس شنای مزمن در تعداد جلسات ۳، ۵ و ۱۰ روز سبب طولانی شدن رفتارهای درد شده و افزایش تعداد جلسات بر رفتارهای درد در مرحلهٔ اینترفاز تأثیر معناداری داشته است که می‌تواند ناشی از اثر طولانی‌مدت بر سازوکارهای تعدیلی درد در این مرحله باشد (۱۹).

با توجه به محدودیت اطلاعات دربارهٔ تأثیرات انواع ورزش به‌ویژه ورزش‌های هوازی بر التهاب و فشار اکسایشی و هورمونی به‌نظر می‌رسد که انجام چنین تحقیقاتی که شکل اختیاری دارند و می‌توانند مؤثر واقع شوند، ضروری است. با توجه به اینکه تحقیقات اندکی به بررسی تأثیر تمرینات اختیاری روی چرخ گردان بر مارکرهای التهابی و هورمونی در افراد مبتلا به *AD* پرداخته‌اند و تأثیر آن با تمرینات استقامتی (اجباری) می‌تواند برای افراد دارای عارضهٔ *AD* حائز اهمیت باشد، بنابراین تأثیرات متقابل این دو مداخله (تمرینات استقامتی اختیاری و اجباری) هنوز به‌خوبی درک نشده است. با عنایت به مطالب ارائه‌شده، سؤال پژوهش این است که آیا دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی (اجباری) همراه با مصرف *RJ* بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و فاکتور رونویسی *NF-κB* در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی *AD* ناشی از *TMT* تأثیر دارد یا خیر؟

روش‌شناسی پژوهش

در این تحقیق تجربی، ۶۰ موش صحرایی نر جوان سالم Sprague Dawley با دامنهٔ سنی ۸-۱۰ هفته (سن بلوغ) و دامنهٔ وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم تهیه شده و به مدت یک هفته به آزمایشگاه حیوانات منتقل شدند تا در شرایط استاندارد سازگار شوند. آنها در قفس‌های شفاف پلی‌کربنات انعطاف‌پذیر، دمای مطلوب (۲۰ تا ۲۴ درجهٔ سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد، چرخهٔ تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. شایان ذکر است که تمامی اصول اخلاقی کار با حیوانات در این تحقیق تحت نظارت کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت بوده است. پس از تزریق تری متیلتین شاهد افزایش بتا آمیلوئید و تائو در پلاسمای مایع مغزی نخاعی در موش‌ها شدیم که از عوامل اصلی به‌وجود آمدن AD در موش‌هاست. همچنین به‌منظور اطمینان از آلزایمری شدن موش‌ها یک‌سری علائم بالینی آلزایمری در موش‌های صحرایی مانند ۱. رعشه‌های عضلانی[1]، ۲. افزایش دمای بدن، ۳. خونریزی از چشم و بینی، ۴. حالت تهوع، ۵. تشنج و ۶. پیچ‌وتاب‌های دمی مشاهده شد (۲۰). سپس در روز هشتم، به ۴۸ موش به‌صورت داخل‌صفاقی ۱۰۰ میلی‌گرم تری متیل تین (TMT) به ازای کیلوگرم وزن بدن تزریق شد (۲۱) و پس از چهار روز اطمینان از تأثیر کامل بر روی هیپوکامپ، موش‌های دارای AD به‌طور تصادفی به هشت گروه شش‌تایی تقسیم شدند: ۱. کنترل هفتهٔ اول، ۲. کنترل هفتهٔ آخر، ۳. تمرین اختیاری VT (چرخ دوار)، ۴. گروه تمرین اجباری (تمرین شناST)، ۵. شم (حلال ژل رویال، سرم فیزیولوژی)، ۶. تمرین اختیاری همراه با مصرف ژل رویال (VT+ RJ)، ۷. تمرین اجباری همراه با مصرف ژل رویال (ST+ RJ) و ۸. مصرف ژل رویال.

شایان ذکر است به‌منظور بررسی تأثیرات القای AD بر متغیرهای تحقیق به‌عنوان گروه‌های کنترل ۱۲ سر موش صحرایی به گروه‌های کنترل سالم هفتهٔ اول و کنترل سالم هفتهٔ آخر تقسیم شدند. همچنین چون سن رت‌ها پس از پروتکل تمرین حداکثر به ۱۸ هفته می‌رسید، پس ردهٔ سنی آنها در محدودهٔ موش‌های جوان بالغ قرار گرفت (۲۲).

1. Muscle Tremors

پروتکل تمرین استقامتی اختیاری و اجباری شنا

گروه تمرینات اختیاری به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه به مدت ۱۲۰ دقیقه در چرخ دوار دربسته قرار گرفتند و مسافت طی‌شده در هر روز برحسب متر بر دقیقه توسط دستگاه ثبت شد (۱). چرخ گردان مجهز به شمارشگر بود و میزان مسافت طی‌شدهٔ هر رت را ثبت می‌کرد. میزان مسافت طی‌شدهٔ هر رت رأس ساعت مقرر، در تمام روزهای تحقیق ثبت شد؛ این مسافت را کانتر چرخ دوار شمارش کرده بود. در آخر دورهٔ تمرینی میانگین انحراف استاندارد و سایر آماره‌های موردنظر کل روزهای تمرینی محاسبه شد. با عنایت به تعداد چرخ‌های دوار و همخوانی آنها با تعداد رت‌ها، پروتکل تمرین همزمان صبح‌ها ساعت ۸ تا ۱۰ به اجرا درمی‌آمد که با توجه به اختیارشان فعالیت را انجام می‌دادند، در پایان تحقیق مشخص شد رت‌ها با میانگین ۱۰۰۰ متر، فعالیت اختیاری را روی چرخ دوار دربسته انجام دادند (۲۳).

موش‌های صحرایی در گروه‌های اجباری تمرینات شنا را به‌صورت پیش‌رونده، به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته در وان شنای مخصوص جوندگان انجام دادند و با قرار دادن رت‌ها در وان شنا برای جلوگیری از خفه نشدن وادار به فعالیت می‌شدند. برای انجام تمرینات شنا در هفتهٔ اول موش‌های صحرایی به مدت پنج دقیقه به تمرین پرداختند و هفتهٔ آخر این مدت زمان به ۶۰ دقیقه رسید. شایان ذکر است که در این تحقیق بر شدت تمرین تأکید نشده، بلکه ملاک، حجم تمرین براساس مدت زمان تمرین قرار گرفت که با استفاده از اصل اضافه‌بار مدت زمان تمرین در هر هفته نسبت به هفتهٔ قبل ۱۰ دقیقه اضافه شد (۲۴).

جدول ۱. برنامهٔ تمرینات آزمودنی‌های گروه تمرینات استقامتی اجباری در وان شنا

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
زمان تمرین (دقیقه)	۵	۱۵	۲۵	۳۵	۴۵	۶۰	۶۰	۶۰

جدول ۲. نحوهٔ اجرای دو نوع تمرین اختیاری و اجباری شنا

نوع تمرین	حجم فعالیت	نحوهٔ کنترل	روش وادار کردن به فعالیت	مدت زمان کل فعالیت
اختیاری (دو استقامت در چرخ گردان)	براساس مدت فعالیت	زمان فعالیت	قرار دادن در محفظهٔ بسته چرخ گردان	۲ ساعت (زمان مفید فعالیت اختیاری بود)
اجباری (شنا در وان مخصوص)	براساس مدت فعالیت	زمان فعالیت	قرار دادن در وان شنای مخصوص و انجام شنا به‌منظور جلوگیری از خفه شدن	۶۰ دقیقه فعالیت اجباری

تهیه و مصرف ژل رویال

گروه‌های مصرف ژل رویال به مدت هشت هفته روزانه $۱۰۰mg.kg^{-1}$ از آن را به‌صورت صفاقی دریافت کردند. به‌منظور تهیهٔ عصارهٔ ژل رویال ۱۰ گرم ژل رویال در ۱۰۰۰ سی‌سی آب مقطر دیونایز ریخته شده و مخلوط به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۵۰

درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شد، سپس محلول از صافی عبور داده شد و در دمای ۴ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد و هنگام تزریق با دوز $۱۰۰mg.kg^{-1}$ به‌صورت صفاقی تزریق شد (۲۵).

در این تحقیق برای استفادهٔ روزانه از ژل رویال، ۲۵۰ میلی‌گرم ژل رویال بلافاصله از دمای ۲۱- درجهٔ سانتی‌گراد با چاقوی جراحی خارج شده و در ۳ میلی‌لیتر نرمال سالین حل شد. بلافاصله پس از اطمینان از انحلال آنها توسط شیکر، به گروه‌های RJ و ST + RJ تقسیم و با در نظر گرفتن اختلاف وزن رت‌ها به هر موش $۱۰۰mg.kg^{-1}$ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن محلول ژل رویال تزریق شد (۴،۱۳،۲۶).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، موش‌ها با ۱۰درصد کتامین (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) و ۲درصد زیلازین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس تمام قسمت‌های بافت‌های هیپوکامپ توسط متخصصان استخراج شد و در کریوتوب در نیتروژن مایع قرار گرفتند و برای بررسی بیشتر در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد ذخیره شدند. بیان ژن NF-κB، B2M با روش Real Time PCR اندازه‌گیری شد.

بیان ژن با روش RT-qPCR

برای اندازه‌گیری میزان بیان NF-κB و B2M و پس از همگن‌سازی بافت هیپوکامپ، RNA طبق پروتکل شرکت استخراج شد (Qiagen, Germany). روش اسپکتروفتومتری جذب نور در ۲۶۰ نانومتر برای ارزیابی خلوص RNA استفاده شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت مطلوب، cDNA طبق پروتکل سازنده سنتز شد (Fermentas, USA) و سپس cDNA سنتزشده برای انجام عکس‌العمل رونویسی معکوس استفاده شد. ابتدا تمامی آغازگرهای طراحی‌شدهٔ مربوط به همهٔ ژن‌ها بررسی شدند و سپس بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی نسبی براساس تفاوت Ct و q-RT PCR بررسی شد.

سپس کمی‌سازی سطح متغیرها با استفاده از فرمول $۲^{-\Delta\Delta CT}$ انجام گرفت. شایان ذکر است که بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از یک ژن کنترل داخلی B2m مقایسه و سپس بیان آن با ژن گروه کنترل سالم مقایسه شد. آغازگرهای مورد استفاده نیز با استفاده از سایت PUBMED طراحی شده و کارایی آغازگر با استفاده از نرم‌افزار موجود در سایت ارزیابی شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای رو به جلو و معکوس ژن‌های Nf-KB و B2m برای واکنش Real-time PCR

Gene	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	Product Size, bp
B2m	5'-CGTGCTTGCCATTCAGAAA-3'	5'-ATATACATCGGTCTCGGTGG-3'	244
NF-κB	5'-CAGGAAGAATGTCGCGCCTT-3'	5'-AAGCCATTCTCCTGATGTCCG-3'	134
MDA	5'-CATTGAGAATGTCGCGTCGG-3'	5'-CCGCAATTCTCCTGATGTCCG-3'	251
TAC	5'-CGTTGAGAATGTCGCGTCAA-3'	5'-TTGCCATTCTCCTGATGTCCG-3'	132

روش اندازه‌گیری مالون دی‌آلدئید

مالون دی‌آلدئید (MDA) با استفاده از کیت (ZellBio,Cat.No.ZB-MDA-A96A.Gmbh. Germany) ساخت آلمان بررسی شد. برای اندازه‌گیری MDA به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون چربی از روش بیوگ و اویست[1] استفاده شد. در این روش از واکنش بین مولکول MDA با مولکول تیوباریتوریک اسید که ترکیبات قرمزرنگ ایجاد می‌کند، استفاده می‌شود. به این ترتیب ابتدا محلولی از تری کلرواستیک[2]، تیوباربیتوریک اسید و اسید کلریک[3] تهیه و با نسبت مشخص به نمونه کاری مخلوط شده و به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه در بن ماری قرار داده می‌شد. بعد از مدت تعیین‌شده مخلوط از بن‌ماری خارج و بلافاصله با استفاده از آب سرد شده و در دور ۲۵۰۰ سانتریفیوژ می‌شود. پس از سانتریفیوژ به‌آرامی لایهٔ رویی از اریتروسیت‌ها جدا شده و با استفاده از دستگاه اسپکتوفوتومتری در طول موج نانومتر ۵۳۲ شدت جذب نوری خوانده می‌شد. نتایج به‌صورت نانومول در گرم هموگلوبین بیان شد.

روش اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدان تام پلاسما

ظرفیت آنتی‌اکسیدانت تام پلاسما (TAC) با استفاده از کیت (ZellBio,Cat.No.ZB-TAC-A96.Gmbh. Germany) ساخت آلمان بررسی شد. در این روش 3-ethylbenzthiazoline suphonate با پراکسیداز (metmyoglobin) و پراکسید هیدروژن جهت تولید رادیکال کاتیون 3-ethylbenzthiazoline suphonate انکوباسیون می‌شود. نتیجهٔ حاصل تولید رنگ آبی- سبز مانندی است که نسبتاً پایدار و در طول موج ۶۰۰ نانومول قابل اندازه‌گیری است. آنتی‌اکسیدان موجود در نمونهٔ خونی از تولید رنگ با توجه به میزان غلظت و قدرت خود جلوگیری می‌کند.

روش آماری

به‌منظور تجزیه‌وتحلیل اطلاعات موردنظر از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. از آمار توصیفی برای توصیف، طبقه‌بندی و تنظیم نمرات خام از طریق محاسبهٔ میانگین، انحراف استاندارد، رسم جدول و نمودار استفاده شد. همچنین مقادیر متغیرهای مورد اندازه‌گیری توسط شاخص‌های مرکزی و پراکندگی توصیف شد. در آمار استنباطی برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها از آزمون تحلیل واریانس (ANOVA) یکراهه استفاده شد. همچنین به‌منظور مقایسهٔ دوبه‌دوی گروه‌ها از آزمون t مستقل استفاده شد. تجزیه‌وتحلیل با استفاده از نرم‌افزار SPSS 22 در سطح معناداری $\alpha = ۰/۰۵$ انجام گرفت.

یافته‌های پژوهش

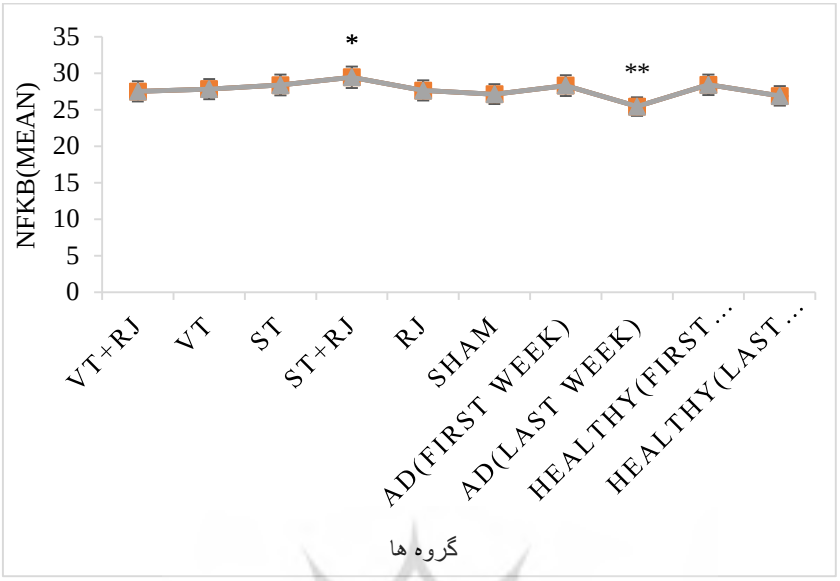
سطوح *TAC*، *B2M*، *MDA* و *NF-κB* در بافت هیپوکامپ موش‌ها به‌ترتیب در نمودارهای ۱ تا ۴ گزارش شده است.

---

[1]. Buege & Aust

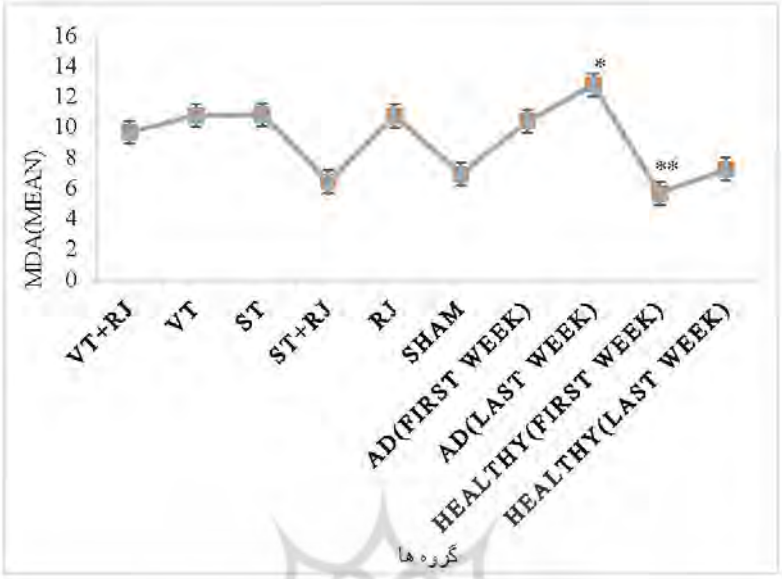
[2]. Trichloroacetic Acid

[3]. chloric Acid

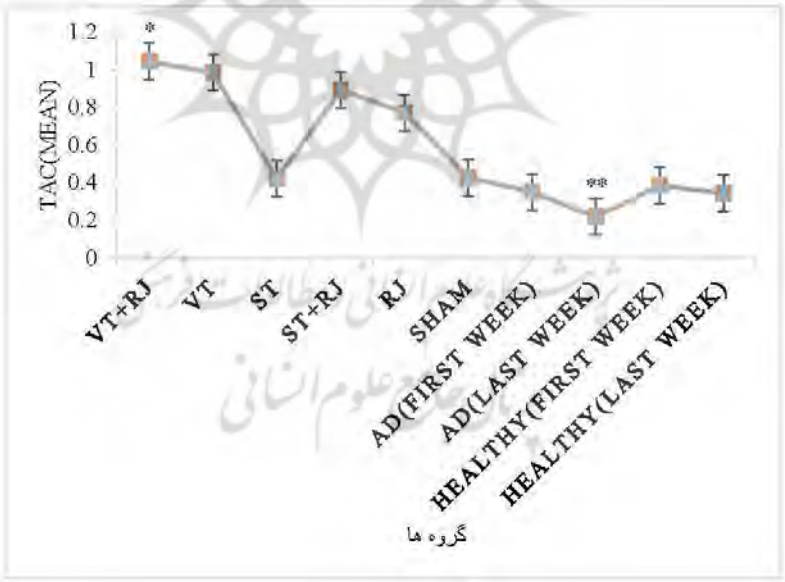


شکل ۱. میانگین و انحراف معیار متغیر *NF-κB* در گروه‌های درمانی برای متغیر *NF-κB* . * بیشترین میانگین در گروه ورزش اجباری (شنا) + مصرف ژل رویال ۱/۱۱۳ ± ۲۹۴۴۷ بود. **کمترین میانگین هفتهٔ آخر در گروه *AD* ۰/۴۳۴ ± ۲۵/۴۲۹ بود.

شکل ۲. میانگین و انحراف معیار متغیر B2M در گروه های درمانی برای متغیر B2M. * بیشترین میانگین در گروه تمرین اجباری (شنا) ۶/۰۹۲ ± ۳۱/۰۱۲ بود. ** کمترین میانگین در گروه شم (دارونما) ۲/۵۶۸ ± ۲۵/۰۴۱ بود.



شکل ۳. میانگین و انحراف معیار متغیر *MDA* در گروه‌های درمانی برای متغیر *MDA*. * بالاترین میانگین در هفتهٔ آخر گروه *AD* ۶۲۹۷ ± ۱۲۷۷۱ بود و **کمترین میانگین در گروه سالم هفتهٔ اول ۲۰۲۴±۵۶۳۳ بود.



شکل ۴. میانگین و انحراف معیار متغیر *TAC* در گروه‌های درمانی برای متغیر *TAC*. *بیشترین میانگین در گروه تمرین اختیاری (استقامتی) + مصرف ژل رویال برابر با ۰/۲۲۹ ± ۱/۰۲۲ بود. ** کمترین میانگین در هفتهٔ آخر گروه *AD* برابر با ۰/۲۱۹ ± ۰/۱۹۹ بوده است.

داده‌های *Nf-kB*، *B2M*، *MDA* و*TAC* به‌ترتیب در شکل ۱ تا ۴ گزارش شده است. نتایج آزمون *ANOVA* یکطرفه نشان داد که تفاوت معناداری در میزان بیان ژن (P=۰/۱۶۵, F=۲/۶۰۴) *B2M* و (P=۰/۰۶۰, F=۱/۳۰۱) و *TAC* (F=۶/۴۱ , P=۰/۰۶۹) وجود ندارد. بنابراین نیازی به انجام آزمون تعقیبی نیست.

اما نتایج آزمون تعقیبی *Gemes-Howell* برای داده‌های *NF-κB* نشان داد که *NF-κB* (P=۰/۰۷۲, F=۶/۴۶۹) در گروه *AD* هفتهٔ آخر کمتر از گروه کنترل بود. با وجود این تفاوت معناداری در بین گروه تمرین (P=۰/۰۰۱) *ST* و گروه *VT+RJ* با گروه *RJ* وجود داشته است. همچنین بین گروه تمرین *ST +RJ* با گروه تمرین*VT + RJ* تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود داشته است. همچنین بین گروه *ST+RJ* با گروه *RJ* تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود داشته است. به‌طور کلی برای این شاخص گروه *ST+RJ* دارای میانگین بالاتری از سایر گروه‌ها بوده است. نتایج آزمون تی دو گروه مستقل نشان داد که سطح *NF-κB*، *TAC*، *MDA*،*B2M* در گروه *TMT* به‌طور چشمگیری بالاتر از گروه *HC* (P=۰/۰۶۴) بود و سطوح آنها در گروه کنترل *TMT* هفتهٔ اول به‌طور چشمگیری بالاتر از گروه کنترل *TMT* هفتهٔ آخر (P=۰/۰۷۲) بود.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های تحقیق نشان داد که هشت هفته تمرین استقامتی اختیاری روی چرخ گردان و تمرین اجباری شنا موجب تفاوت معناداری در سطوح *NF-κB* و *MDA* و*TAC* در موش‌های صحرایی مبتلا به *AD* می‌شود، اما هر دو گروه تمرینی (اختیاری و اجباری) به‌طور جداگانه به کاهش معنادار *NF-κB* و *MDA* و افزایش *TAC* نسبت به گروه رت‌های مبتلا به *AD* منجر شدند. نتایج این تحقیق در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان داد که القای *AD* توسط *TMT* به‌طور چشمگیری بیان ژن *TAC* را در بافت هیپوکامپ موش کاهش می‌دهد، ولی *NF-κB*، *MDA*، *B2M* افزایش می‌یابد.

براساس بررسی پیشینهٔ تحقیق به‌نظر می‌آید پژوهش حاضر اولین تحقیقی باشد که به بررسی تأثیر دو نوع تمرین اختیاری و اجباری شنا بر موش‌های مبتلا به *AD* پرداخته است که در جریان آن شیوهٔ تمرین (دویدن روی دستگاه چرخ گردان و شنا در وان)، تعداد جلسات در هفته (سه بار در هفته) و مدت زمان دورهٔ تمرین (هشت هفته) در هشت گروه در نظر گرفته شده است. اغلب تحقیقات در گذشته تأثیر تمرینات مختلف را به‌صورت جداگانه بر فاکتورهای مذکور بررسی کرده‌اند. یافته‌های تحقیق حاضر دربارهٔ تفاوت نداشتن هر دو نوع تمرین در کاهش فاکتور *NF-κB* در رت‌های مبتلا به *AD*، با نتایج یافته‌های گیتی و همکاران (۲۰۲۱) همخوانی داشت و با نتایج تحقیق ده‌بزرگی و همکاران (۲۰۲۰ ب) همسو نبود. با توجه به مطالعهٔ تحقیقات انجام‌گرفته دربارهٔ تأثیر ورزش منظم بر سطوح *NF-κB* روی آزمودنی‌های متفاوت، بیشتر پژوهش‌ها کاهش غلظت *NF-κB* را پس از یک دوره ورزش‌های هوازی گزارش کرده‌اند. در پژوهش گیتی و همکاران هشت هفته تمرین تناوبی شدید شامل دویدن روی تردمیل، به‌صورت سه جلسه در هفته موجب کاهش معناداری سطوح *NF-κB* در بین گروه‌ها شد. احتمالاً تغییرات*NF-κB* ، با شدت و مدت فعالیت در ارتباط است (۱۳). جیانگبو و لیون (۲۰۱۱) نشان دادند که چهار هفته تمرین هوازی موجب افزایش عملکرد یادگیری و حافظهٔ موش‌های صحرایی مبتلا به *AD* می‌شود. آنها اظهار کردند که سازوکار مربوط به بهبود ساختار مورفولوژیکی نورون‌های هیپوکامپ، کاهش از دست دادن سلول‌های عصبی، افزایش محتوای استیل ترانسفراز کولین (*ChAT*) و کاهش محتوای استیل کولین استراز (*AchE*) است. با توجه به نیاز به شبیه‌سازی‌های *AD*، استفاده از نوروتوکسین *TMT* از روش‌های متداول در ایجاد *AD* است. *TMT* یک سم نوروتوکسین است که موجب مرگ سلول‌های عصبی در سیستم لیمبیک، به‌ویژه هیپوکامپ می‌شود. *TMT* غلظت استیل کولین، آسیب اکسایشی و اختلال حافظه را مختل می‌کند (۲۶). با این حال، سلول‌های عصبی در پاسخ به

TMT، یا با آسیب اکسایشی یا اختلال در گیرنده‌های غیر *NMDA*، تخریب می‌شوند، اما در حضور *TMT*، سطح اکسید نیتریک نیز ممکن است افزایش یابد و با آنیون‌های سوپراکسید واکنش نشان دهد و آنیون‌های سمی پراکسی نیترات تولید کند (۲۷) .
تحقیق حاضر نشان داد که *RJ* تأثیر چشمگیری در افزایش سطح بیان ژن *TAC* و کاهش *NF-κB*، *MDA*، *B2M* در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی *AD* نسبت به گروه کنترل سالم ندارد. اگرچه مطالعات علی و کنوگی نشان داد که *RJ* به‌دلیل داشتن تأثیرات و عناصر و مواد آنتی‌اکسیدانی، عملکرد سیستم عصبی را بهبود می‌بخشد، *RJ* همچنین با سازوکاری برای بهبود متابولیسم سلولی، کاهش آمیلوئید بتا و بهبود مسیرهای رونویسی ژن متابولیکی، *ROS* را کاهش می‌دهد (۲۷). به احتمال زیاد *RJ* به‌دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوز با افزایش فعالیت سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن و کاهش پراکسیداسیون لیپید و همچنین مهار آپوپتوز می‌تواند آسیب اکسیداتیو ناشی از القای *AD* با سم *TMT* را در بدن کاهش دهد. تحقیقاتی برای بررسی تأثیر ژل رویال بر آنتی‌اکسیدان‌ها انجام گرفته است، برای مثال همسو با نتایج تحقیق حاضر، نتایج مطالعات آلمر و همکاران و سیدی و همکاران نشان داد هفت روز مصرف ۸۵ میلی‌گرم در کیلوگرم *RJ* به افزایش شایان توجه *TAC* در موش‌های در معرض مسمومیت با کلرید کادمیوم منجر می‌شود (۲۵). همچنین مصرف *RJ* به‌طور چشمگیری *TAC* و کاتالاز را در موش‌های مبتلا به واریکوسل بهبود بخشید (۲۸). گزارش شده است که *RJ* سرشار از ویتامین‌های *B*، *C*، *D*، *E* و مواد معدنی به‌ویژه پتاسیم است. *RJ* همچنین دارای خواص دارویی بسیاری مانند فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد توموری و آنتی‌بیوتیکی است (۲۳).

با این حال، پیچیدگی سیستم فشار اکسایشی آنتی‌اکسیدان‌ها، که در آن هر دو سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی مؤثرند، و با توجه به اینکه قسمت زیادی از ژل رویال حاوی ویتامین‌هاست (۱۰)، شایان توجه است، نتایج تحقیقات ده‌بزرگی و همکاران (*b*۲۰۲۰) نشان داد که اگرچه ژل رویال با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تأثیر چشمگیری در افزایش *NGF* داشت، اثر چندانی بر *BDNF* نداشت. همچنین مصرف *RJ* به مدت چهار هفته با دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تأثیر مهمی در بهبود آستانهٔ تحمل درد در موش‌های صحرایی *AD* نداشت (۱۲). براساس نتایج تحقیقات انجام‌گرفته عصارهٔ ژل رویال حاوی ترکیب منحصربه‌فردی به نام *Oxide-N1 AMP* نیز بوده است که به‌طور طبیعی فقط در این ژل یافت می‌شود (۲۷،۲۸). این ماده مانع تکثیر سلول‌های *(Pheochromocytoma) PC12* می‌شود و بیان نوروفیلامان *M* (پروتئین خاص نورون‌های بالغ)را تحریک می‌کند که به القای تمایز نورونی منجر می‌شود (۲۷). با توجه به اینکه یکی از عوارض بیماری آلزایمر، مرگ نورونی است، این ژل به‌دلیل القای نوروژنز و تمایز نورونی، ممکن است در پیشگیری یا درمان این بیماری و سایر اختلالات نورودژنراتیو نقش داشته باشد (۲۷). با توجه به نتایج این تحقیق، ممکن است استفاده از ژل رویال تأثیرات مطلوبی در جلوگیری و کاهش بیماری آلزایمر داشته باشد. به‌نظر می‌رسد علاوه‌بر اندازه‌گیری سطح آنتی‌اکسیدان‌ها، پیچیدگی سیستم آنتی‌اکسیدانی که هم آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و هم آنتی‌اکسیدان‌های غیرآنزیمی درگیرند و همچنین مدت زمان استفاده از ژل رویال و دوز مصرفی از دلایل عدم مصرف آن است.

از سوی دیگر در تحقیق حاضر، هشت هفته *ST* و*VT* به‌طور چشمگیری بیان ژن *TAC* را در بافت هیپوکامپ موش‌های دارای *AD* افزایش و بیان ژن *NF-κB* ، *MDA*، *B2M* را کاهش داد. شایان یادآوری است که تأثیر تمرینات *ST* نسبت به

VT مؤثرتر بوده است. با توجه به نتایج تحقیقات اژدری و همکاران (۲۰۱۹) و حسینی و همکاران (۲۰۲۰) در مورد تأثیرات آنتی‌اکسیدانی، تمرین با شدت زیاد ($HIIT$)، تمرین مقاومتی و تمرین ST، افزایش TACدر مدل‌های حیوانی اختلال عملکرد مغز را به‌همراه داشته است. طبق مطالعات ده‌بزرگی و حسنلویی (۲۰۲۰ الف و ۲۰۲۰ ب) به‌نظر می‌رسد شدت فعالیت بدنی عامل مهمی در تغییر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است، به‌طوری‌که در بیشتر مطالعاتی که یافته‌های آنها تأثیرات آنتی‌اکسیدانی ورزش را نشان می‌دهد، فعالیت بدنی اعمال‌شده از شدت بالایی برخوردار بوده است. با این حال، باید توجه داشت که پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی به فعالیت بدنی حاد و شدید با فعالیت بدنی طولانی‌مدت متفاوت است، به‌طوری‌که فعالیت بدنی حاد و شدید ممکن است فشار اکسایشی را افزایش دهد، با این حال فعالیت‌های منظم و طولانی‌مدت ورزشی با افزایش فشار اکسایشی موجب کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌شود (۲۹).

در مورد پاسخ آنتی‌اکسیدان‌ها به ورزش، به احتمال زیاد همراه با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، سازگاری در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول‌ها اتفاق می‌افتد که آثار مخرب بر سلول‌ها را خنثی می‌کند (۴،۱۴). افزایش فعالیت آنزیم اکسایشی با سازگاری با تمرینات استقامتی همراه است که موجب می‌شود TAC در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن به‌طور گسترده‌ای استفاده شود، اما سازوکارهای این دو روش هنوز روشن نشده است، با این حال این سازگاری‌های به‌ظاهر ناسازگار تغییراتی هستند که با فعالیت‌های ورزشی رخ می‌دهند (۲۹). با توجه به نتایج تحقیقاتی که برای بررسی تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها بر آسیب‌های بافتی، و تمرینات استقامتی در موش‌های صحرایی نر جوان تمرین‌کرده و تمرین‌نکرده بر هموژنات کبد، قلب و عضله برای تعیین بیوشیمیایی انجام گرفته است، یکپارچگی شبکهٔ میتوکندری و سارکوپلاسمی (SR) یا آندوپلاسمی (ER) با اندازه‌گیری شاخص کنترل تنفسی و تأخیر فعالیت آلکالین فسفاتاز ارزیابی شد. پراکسیداسیون لیپیدی با تعیین مالون دی آلدئید و هیدروپراکسید اندازه‌گیری شد. علاوه‌بر این، تأثیر تمرین بر سیستم‌های حفاظت آنتی‌اکسیدانی بافت‌ها با تعیین فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی بررسی شد. یکپارچگی میتوکندری، SR، و ER و پراکسیداسیون لیپیدی در حیوانات تمرین‌کرده و تمرین‌نکرده در حالت استراحت مشابه بود، درحالی‌که فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز و ظرفیت کلی آنتی‌اکسیدانی بافت‌ها در حیوانات تمرین‌کرده بیشتر بود (۳۰) که همسو با نتایج تحقیق حاضر بود. فشار اکسایشی منعکس‌کنندهٔ عدم تعادل بین تظاهرات سیستمیک ROS و توانایی یک سیستم بیولوژیکی برای سم‌زدایی آسان واسطه‌های فعال یا ترمیم آسیب ناشی از آن است. اختلال در حالت ردوکس طبیعی سلول‌ها می‌تواند از طریق تولید پراکسیدها و رادیکال‌های آزاد که به تمام اجزای سلول از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA آسیب می‌رساند، تأثیرات سمی ایجاد کند. فشار اکسایشی ناشی از متابولیسم اکسایشی موجب آسیب به پایه و همچنین شکستن رشته در DNA می‌شود. آسیب پایه اغلب غیرمستقیم و ناشی از ROS تولیدشده است، برای مثال $O2-$ (رادیکال سوپراکسید)، OH (رادیکال هیدروکسیل) و $H2O2$ (پراکسید هیدروژن). علاوه‌بر این، برخی از گونه‌های اکسایشی فعال به‌عنوان پیام‌رسان سلولی در سیگنالینگ ردوکس عمل می‌کنند. بنابراین فشار اکسایشی می‌تواند موجب اختلال در سازوکارهای طبیعی پیام‌رسانی سلولی شود که تجمع سایتوکین‌های التهابی مانند $TNF-\alpha$ و$NF-KB$ را تسریع می‌کند و میکروگلیای فعال را برای احاطه کردن پلاک‌های $A\beta$ جذب می‌کند که این رویدادها در نهایت به آسیب‌های شدید پروتئین‌های سلولی، لیپیدها و DNA منجر می‌شود (۲۷) که با نتایج تحقیق حاضر همسو بود. علاوه‌بر این، عدم کنترل تفاوت‌های احتمالی در سطح استرس بین حیوانات و عدم کنترل شدت فعالیت از محدودیت‌های

تحقیق حاضر بود. بنابراین، توصیه می‌شود در تحقیقات آینده تأثیر تمرین در زمان‌های مختلف روز با شدت‌های مختلف بر سطح *NF-κB*، *TAC*، *MDA* در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به *AD* بررسی شود.

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های تحقیق حاضر، به‌نظر می‌رسد که تمرینات استقامتی اختیاری و اجباری شنا همراه با مصرف ژل رویال می‌تواند سطح بیان ژن آنتی‌اکسیدان‌ها را در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به *AD* بهبود بخشد. همچنین تأثیرات آنتی‌اکسیدانی *VT+ RJ* و *ST* مطلوب‌تر از *RJ* به‌تنهایی بود.

تقدیر و تشکر

از معاون پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج و واحد مرودشت و تمام عزیزانی که در انجام تحقیق حاضر ما را یاری کردند، سپاسگزاریم.

References

1. Deh Bozorgi A, Behboudi L, Hosseini SA, Haj Rasoli M. Effect of Voluntary and Forced Training with Royal Jelly Consumption on Learning and Spatial Memory of Rat Model of Alzheimer's Disease. Jundishapur J Chronic Dis Care.2020. 9(1) e97261.
2. Hasanloei A, Salamat KM, Hosseini SA. Antioxidant Effect of Swimming Training and Royal Jelly Consumption in the Hippocampus Tissue of Rats With Alzheimer's Disease. Hormozgan Medical Journal. 2022 Mar 29;26(1):62-7.
3. Azarian F, AliHosseini S, Azarbayjani MA. The Effect of Endurance Training and Crocin Consumption on Anxiety-like Behaviors and Aerobic Power in Rats with Alzheimer's. Iran J Psychiatry Behav Sci.2020. 13(4).
4. Hassanlouei F, Behbudi Tabrizi L, Hosseini SA, Haj Rasoli M. The Effect of Running on Positive and Negative Slopes on Serotonin Levels in the Hippocampus Tissue of Rats with Alzheimer's Disease. Gene, Cell Tissue. 2020;7(1): e97076.
5. Simon V, Ilias K. Nuclear Factor-Kappa B and Alzheimer Disease, Unifying Genetic and Environmental Risk Factors from Cell to Humans .. 2017; 8: 1805.
6. Ton AMM, Campagnaro BP, Alves GA, Aires R, Côco LZ, Arpini CM, et al. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation. Oxid Med Cell Longev. 2020; ID 2638703.
7. Fisher E, Wood SJ, Elsworthy RJ, Upthegrove R, Aldred S. Exercise as a protective mechanism against the negative effects of oxidative stress in first-episode psychosis: a biomarker-led study. Transl Psychiatry. 2020;10(1):1–11.
8. Bozorgi AD, Behboudi L, Hosseini SA, Rasoli MH. 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. 2020 Jan 31;9(1).
9. Webster I, Du Toit EF, Huisamen B. The effect of long term swim training on physiological

stress levels in the rat: peer reviewed short communication. Med Technol SA. 2010;24(2):37–40.
10. Pan Y, Xu J, Jin P, Yang Q, Zhu K, You M, et al. Royal Jelly Ameliorates Behavioral Deficits, Cholinergic System Deficiency, and Autonomic Nervous Dysfunction in Ovariectomized Cholesterol-Fed Rabbits. Molecules. 2019;24(6):1149.
11. de Souza TG, da Silva JRM, Alves A da S, Britto LRG, Xavier GF, Sandoval MRL. Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. Heliyon. 2020;e03281–e03281.
12. Hosseini SA, Salehi OR, Farzanegi P, Farkhaie F, Darvishpour AR, Roozegar S. Interactive Effects of Endurance Training and Royal Jelly Consumption on Motor Balance and Pain Threshold in Animal Model of the Alzheimer Disease. Arch Neurosci. 2020; 7(2):e91857.
13. Giti Z, Banaeifar A, Arshadi S, Azarbayjani MA. Effect of Eight Weeks of Positive Slope and Negative Slope Training, Along with Royal Jelly on The Hippocampal Expression Of B-Amyloid And Γ-Secretase in Trimethyltin-Induced Alzheimer's Disease Rats. J Nutr Fasting Heal. 2021;9(1):29–34.
14. Siciliano G, Chico L, Gerfo A Lo, Simoncini C, Schirinzi E, Ricci G. Exercise-related oxidative stress as mechanism to fight physical dysfunction in Neuromuscular Disorders. Front Physiol. 2020; 20;11:451.
15. Wu C, Yang L, Li Y, Dong Y, Yang B, Tucker LD, et al. Effects of Exercise Training on Anxious-Depressive-like Behavior in Alzheimer Rat. Med Sci Sports Exerc. 2020; 52(7):1456-1469.
16. Moradi F, Farookhi R Akbarnejad A. Comparison of the effect of voluntary and endurance training on interleukin 6 and testosterone levels in rats with polycystic ovary syndrome. 2021; 6(3):178–88
17. Moro C, Pasarica M, Elkind-Hirsch K, Redman LM. Aerobic exercise training improves atrial natriuretic peptide and catecholamine-mediated lipolysis in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94(7):2579-86. [DOI:10.1210/jc.2009-0051] [PMID] [PMCID].
18. Corvino V, Marchese E, Michetti F, Geloso MC. Neuroprotective strategies in hippocampal neurodegeneration induced by the neurotoxicant trimethyltin. Neurochem Res. 2013;**38**(2):240-53. doi: 10.1007/s11064-012-0932-9. [PubMed: 23179590]
19. Poozesh S, Armi E, Ajdari ZH. Effects of chronic forced swimming stress with different number of sessions on the inter-phase stage and the final part of phase 2 in formalin test. 2014; 58:70–9.
20. Azhdari A, Hosseini SA, Farsi S. Antioxidant effect of high intensity interval training on cadmium-induced cardiotoxicity in rats. Gene, Cell Tissue. 2019;6(3).
21. Seyyed A, Farsi S, Hosseini SA, Kaka G. The Effect of Swimming Training with Curcumin Consumption on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Levels in Alcoholic Rats' Heart Tissue. J Arch Mil Med. 2019; 6(4):e86198.
22. Diane A, Pierce WD, Heth CD, Russell JC, Richard D, Proctor SD. Feeding history and obese-prone genotype increase survival of rats exposed to a challenge of food restriction and wheel running. Obesity (Silver Spring). 2012; 20(9):1787-95 [DOI:10.1038/oby.2011.326] [PMID]
23. Arzi A, Houshmand G, Goudarzi M, Khadem Haghighian H, Rashidi Nooshabadi MR. Comparison of the analgesic effects of royal jelly with morphine and aspirin in rats using

the formalin. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(2):50–6.
24. Anbara H, Shahrooz R, Malekinejad H, Saadati S. Investigating the Antioxidant Properties of Royal Jelly and Vitamin C on Enzymes, Histomorphometric and Liver Cells Apoptosis in Mice Suffering Hemolytic Anemia. J Fasa Univ Med Sci. 2016;6(2):178–87.
25. Almeer RS, Soliman D, Kassab RB, AlBasher GI, Alarifi S, Alkahtani S, et al. Royal jelly abrogates cadmium-induced oxidative challenge in mouse testes: involvement of the Nrf2 pathway. Int J Mol Sci. 2018;19(12):3979.
26. Jiangbo N, Liyun Z. Effect of donepezil hydrochloride and aerobic exercise training on learning and memory and its mechanism of action in an Alzheimer's disease rat model. Pak J Pharm Sci. 2018;**31**(6(Special)):2897-901. [PubMed: 30630806].
27. Ali AM, Kunugi H. Royal Jelly as an Intelligent Anti-Aging Agent—A Focus on Cognitive Aging and Alzheimer's Disease: A Review. Antioxidants. 2020;9(10):937.
28. Asadi N, Kheradmand A, Gholami M, Saidi SH, Mirhadi SA. Effect of royal jelly on testicular antioxidant enzymes activity, MDA level and spermatogenesis in rat experimental Varicocele model. Tissue Cell. 2019;57:70–7.
29. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. J Med Food 2006; 9(3): 363-7.
30. Venditti P, DI MEO S. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats .. 2007; 331(1):63-8.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی