

## اثر ورزش مقاومتی و دریافت سماق بر سطوح سرمی اینترلوکین یک‌بتا و نیتریک اکساید در موش‌های نر مبتلا به آلزایمر

آزاده نادری<sup>۱</sup>، عباس صارمی<sup>۲\*</sup>، محمدرضا آفرینش<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

\*نویسنده‌ی مسئول: گروه علوم ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه اراک، اراک، ایران. ایمیل: a-saremi@araku.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۱۶

### چکیده

**مقدمه:** آلزایمر به‌عنوان یکی از بیماری‌های مرتبط با سالمندی است که با زوال عقل و مشکلات شناختی در بیماران همراه است. استفاده از رویکردهای درمانی ایمن و کم‌هزینه مانند ورزش و آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی می‌تواند راهکاری مفید برای کنترل این بیماری باشد.

**اهداف:** لذا هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ورزش مقاومتی و دریافت سماق بر سطح اینترلوکین یک‌بتا و نیتریک اکساید در موش‌های آلزایمری است.

**مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه تجربی ۲۸ سر موش نر نژاد ویستار (سن ۱۰ - ۸ هفته‌ای و میانگین وزنی  $230 \pm 30$  گرم) انتخاب و به‌صورت تصادفی به چهار گروه هفت‌تایی تقسیم شدند: کنترل آلزایمری، آلزایمری‌شده ورزش مقاومتی، آلزایمری‌شده با مصرف سماق، و آلزایمری‌شده با ورزش مقاومتی + مصرف سماق. پودر سماق (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) با نسبت ۱۰ درصد به مدت ۱۲ هفته در غذای موش‌ها استفاده شد. برای آلزایمری کردن موش‌ها مقدار ۸ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تری‌متیل‌تین کلراید به‌همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌عنوان حلال به روش درون‌صفاقی به موش‌ها تزریق شد. تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته، ۵ روز در هفته و به‌صورت بالا رفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام گرفت. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه مداخله سطوح سرمی نیتریک اکساید و اینترلوکین یک‌بتا به روش الایزا اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** نتایج این مطالعه نشان داد مصرف سماق ( $F = 28/157$  و  $P < 0/0001$ ) باعث کاهش میزان اینترلوکین یک‌بتا می‌شود اما انجام ورزش مقاومتی بر میزان اینترلوکین تأثیر معنی‌داری ندارد ( $F = 1/87$  و  $P = 0/184$ ). از طرفی عامل ورزش ( $F = 113/734$  و  $P < 0/0001$ ) و مصرف سماق ( $F = 21/73$  و  $P < 0/0001$ ) بر افزایش نیتریک اکساید معنی‌دار بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج ما پیشنهاد می‌کند که ورزش مقاومتی و دریافت سماق بر بهبود عوامل التهابی در بیماری آلزایمر مؤثر هستند و ترکیب این دو مداخله منجر به مضاعف‌شدن اثر، می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** آلزایمر، تمرین مقاومتی، سماق، نیتریک اکساید، پروتئین اینترلوکین ۱ بتا

### ۱. مقدمه

طبیعی با کاهش رادیکال‌های آزاد خاصیت ضدالتهابی دارند. در شرایط پاتولوژیک نیز با انتشار سیتوکین‌ها و تولید رادیکال‌های آزاد موجب التهاب و مرگ سلول‌های عصبی می‌شود (۲). التهاب در سیستم عصبی با القای سیگنالینگ پیش‌التهابی منجر به آزاد شدن واسطه‌های التهابی می‌شود که بر عملکرد نورون‌ها تأثیر منفی گذاشته و موجب مرگ سلولی می‌گردد. مطالعات نشان داده‌اند که در بیماری

بیماری آلزایمر (Alzheimer) اختلالی است که باعث تخریب سلول‌های مغز و عامل اصلی زوال عقل است. افزایش سن، عوامل ژنتیکی و عوامل محیطی در بروز این بیماری نقش دارند (۱). پاتوژنز بیماری آلزایمر با عوامل التهابی و اکسایشی در ارتباط است. التهاب در سیستم عصبی منجر به فعال‌شدن سلول‌های التهابی در مغز از جمله میکروگلیا و آستروسیت‌ها می‌شود. سلول‌های گلیال در شرایط

مغز (Brain-derived neurotrophic factor) فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) واستیل کولین می‌شود (۱۳). این محرک‌های شیمیایی و عصبی از طریق تعامل با عوامل تنظیم‌کننده، فرآیندهای عصبی زیستی پیچیده را تحریک می‌کنند و با رگرایی و تزریق خون بیشتر به هیپوکمپ از اختلالات حافظه ناشی از آلزایمر پیشگیری می‌کنند (۱۴). در حالی که اثر مثبت ورزش بر ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تأیید شده است (۱۵)، اما در خصوص شدت و مدت بهینه تمرین ورزشی و همچنین سازوکارهای فیزیولوژیک آن تناقض‌های زیادی وجود دارد. از طرفی طبق بررسی‌های محققان تاکنون در تحقیقی اثر تعاملی ورزش مقاومتی و گیاه سماق روی نیتریک‌اکساید و اینترلوکین یک‌بتا در بیماران آلزایمری مورد مطالعه قرار نگرفته است.

## ۲. اهداف

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر دوازده هفته تمرین مقاومتی همراه با دریافت سماق بر سطح سرمی نیتریک‌اکساید و اینترلوکین یک‌بتا در موش‌های نر آلزایمری است.

## ۳. مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی، آزمودنی‌ها شامل ۲۸ سر موش نر از نژاد ویستار با سن ۸-۱۰ هفته‌ای با میانگین وزنی  $230 \pm 30$  گرم استفاده شد. تمامی حیوانات در طی دوره پژوهش به مدت ۱۲ هفته در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات داشتند. موش‌ها از آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف، ساخت شرکت رازی نگهداری شدند. آلاینده‌های هوا با توجه به شاخص استاندارد در وضعیت سالم قرار داشتند، همچنین برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه تهویه هوای بدون صدا استفاده شد. پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین ورزشی، نحوه گروه‌بندی گروه‌های مورد مطالعه به صورت تصادفی به ۴ گروه هفت‌تایی، به شرح زیر تقسیم شدند: (۱) گروه آلزایمری شده، (۲) گروه آلزایمری شده با انجام ورزش مقاومتی، (۳) گروه آلزایمری شده با مصرف سماق، (۴) گروه آلزایمری شده با انجام ورزش مقاومتی + مصرف سماق. در تمامی مراحل مطالعه حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات (شماره مرجع: IR.IAU.B.REC.1402.022) پیروی شده است.

آلزایمر میزان اینترلوکین یک‌بتا (Interleukin 1 beta) افزایش می‌یابد. اینترلوکین یک‌بتا از جمله سایتوکین‌های پیش‌التهابی است که سطح آن در فرآیند التهاب زیاد می‌شود. اینترلوکین یک‌بتا در تولید گونه‌های فعال اکسیژن Reactive oxygen species و پراکسیداسیون لیپیدی نقش دارد (۲). اینترلوکین یک‌بتا با افزایش بیان ژن‌های عوامل پیش‌التهابی مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  تولید رادیکال‌های آزاد را تحریک می‌کند. همچنین با مهار فعالیت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز تولید استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد (۳). اینترلوکین یک‌بتا باعث کاهش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) می‌شود که یک عامل مهم برای رشد نورون‌ها است که منجر به آسیب سلول‌های عصبی در آلزایمر می‌شود (۴). استرس اکسیداتیو از علل اصلی بیماری آلزایمر است (۵). استرس اکسیداتیو از عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن و توانایی سلول‌ها برای خنثی‌سازی این واسطه‌های فعال به وجود می‌آید. در بیماری آلزایمر مهار آنزیم نیتریک‌اکساید سنتتاز مقدار نیتریک‌اکساید سنتز شده توسط سلول را کاهش می‌دهد و با توجه به نقش نیتریک‌اکساید در گشاد کردن رگ‌های خونی و افزایش جریان خون هنگامی که سطح نیتریک‌اکساید به‌طور غیرطبیعی پایین باشد، جریان خون به بافت‌ها محدود می‌شود (۵). به‌طوری که گزارش شده است سطح پایین نیتریک‌اکساید با بیماری آلزایمر مرتبط است (۶). کاهش نیتریک‌اکساید با تشدید واکنش‌های التهابی و در نتیجه آسیب بافتی همراه است (۷). مطالعات زیادی استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی حاوی ترکیبات فنولی با اثر خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن را مورد تأیید قرار داده‌اند (۸). پلی‌فنول‌های مانند تانن‌ها و فلاونوئیدها دارای پتانسیل آنتی‌اکسیدانی قوی هستند. گزارش‌های زیادی در مورد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی عصاره میوه‌های سماق وجود دارد. عصاره سماق که سرشار از ترکیبات فنولی، گالیک‌اسید، تانیک‌اسید است، از طریق مهار اکسیدنیتریک و گونه‌های فعال اکسیژن دارای پتانسیل ضدالتهابی قوی است (۹). عصاره سماق اثرات محافظت‌کننده عصبی و ضدالتهابی دارد (۱۰). از طرف دیگر فواید ورزش بر سلامت بدن به‌خوبی ثابت شده است، از جمله فواید ورزش می‌توان به افزایش آمادگی قلبی تنفسی، افزایش قدرت عضلانی اشاره کرد (۱۱). مطالعات نشان داده‌اند که ورزش مقاومتی می‌تواند اثر مفیدی بر عملکرد مغز سالمندان از طریق تغییرات جریان خون، تحریک ناقل‌های عصبی، افزایش بازسازی عروق مغزی و حجم ماده خاکستری مغز داشته باشد (۱۲). ورزش مقاومتی موجب تحریک آزادسازی ترکیباتی مثل فاکتور نوروتروفیک مشتق از

قالب‌زده و خشک گردید (۱۸).

### ۱.۳. روش القای آلزایمر

بعد از یک هفته که موش‌ها در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند، القای آلزایمر به صورت تک‌دوز به مقدار ۸ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تری‌متیل‌تین کلراید (Trimethyltin chloride) به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۱). از آزمون ماز هشت‌جهتی، جهت سنجش حافظه استفاده شد (۱۶).

### ۲.۳. برنامه تمرین

تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته، پنج روز در هفته و به صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام شد. بار وزنه‌ها نسبت به وزن موش‌ها تعیین شد. 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 سه ست چهار تکراری بود و استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه انجام شد (۱۷).

### ۳.۳. نحوه دریافت سماق

برای خوراندن سماق، به موش‌های دریافت‌کننده مکمل اینترلوکین یک‌بتا ۱۲ هفته، سرشاخه‌ی گیاه سماق تازه از مزارع کشت این گیاه در شهرستان قم تهیه شد. پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه و خشک کردن آن در شرایط سایه و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه، آسیاب و سپس پودر سماق با دوز (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و با نسبت ده درصد با غذای پودر شده موش‌ها مخلوط پس از آن، مخلوط به صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه‌زنی قنادی، به صورت پلیت

جدول ۱. مقادیر اینترلوکین یک‌بتا (پیکوگرم بر میلی لیتر) در گروه‌های مورد مطالعه

| تعداد             | انحراف معیار | میانگین | ورزش مقاومتی و مصرف سماق |
|-------------------|--------------|---------|--------------------------|
| بدون ورزش مقاومتی |              |         |                          |
| ۷                 | ۲۸/۶۰        | ۲۶۳/۰۰  | بدون مصرف سماق           |
| ۷                 | ۱۵/۲۹        | ۲۳۹/۸۵  | با مصرف سماق             |
| ۱۴                | ۲۵/۰۹        | ۲۵۱/۴۲  | مجموع                    |
| با ورزش مقاومتی   |              |         |                          |
| ۷                 | ۳۲/۸۸        | ۲۸۳/۹۷  | بدون مصرف سماق           |

### ۴.۳. نمونه‌گیری خون و ارزیابی بیوشیمیایی

۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی و مکمل‌دهی، موش‌ها توسط گازیتنوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریج بی‌هوش شدند. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی نمونه خونی مستقیماً از قلب به مقدار ۵ سی‌سی گرفته شد و به لوله‌های آزمایش منتقل گردید. سپس سرم توسط (سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ کشور ژاپن) در درجه دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا شده و در میکروتیوب به فریزر منفی بیست درجه انتقال داده شد. اندازه‌گیری اینترلوکین یک‌بتا و نیتریک‌اکساید توسط روش الایزا بر مبنای واحد پیکوگرم بر میلی لیتر و طبق دستور شرکت سازنده کیت، اندازه‌گیری صورت پذیرفت. برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین یک‌بتا کیت الایزا (ساخت شرکت R&D کشور آمریکا به شماره کاتالوگ DY501-05 و حساسیت ۹۹/۶ پیکوگرم بر میلی لیتر) و برای سنجش نیتریک‌اکساید از کیت الایزا (ساخت شرکت zellBio محصول کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-NO-96 و میزان حساسیت یک میکروگرم بر میلی لیتر) طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده، استفاده شد. تمام سرم و پلاسماهای جمع‌آوری شده تا زمان تجزیه و تحلیل در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

### ۵.۳. روش آماری

در این مطالعه تجربی آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار برای دو متغیر (اینترلوکین یک‌بتا در جدول ۱ و نیتریک‌اکساید در جدول ۲) انجام و برای تحلیل داده‌های آماری از آنالیز واریانس دوطرفه استفاده (برای متغیر اینترلوکین یک‌بتا جدول ۳ و تصویر ۱ و برای نیتریک‌اکساید جدول ۴ و تصویر ۲) شد.

|                |        |       |    |
|----------------|--------|-------|----|
| با مصرف سماق   | ۱۸۸/۲۵ | ۳۷/۱۳ | ۷  |
| مجموع          | ۲۳۶/۱۱ | ۶۰/۰۱ | ۱۴ |
| مجموع          |        |       |    |
| بدون مصرف سماق | ۲۷۳/۴۸ | ۳۱/۵۴ | ۱۴ |
| با مصرف سماق   | ۲۱۴/۰۵ | ۳۸/۲۲ | ۱۴ |
| مجموع          | ۲۴۳/۷۷ | ۴۵/۸۰ | ۲۸ |

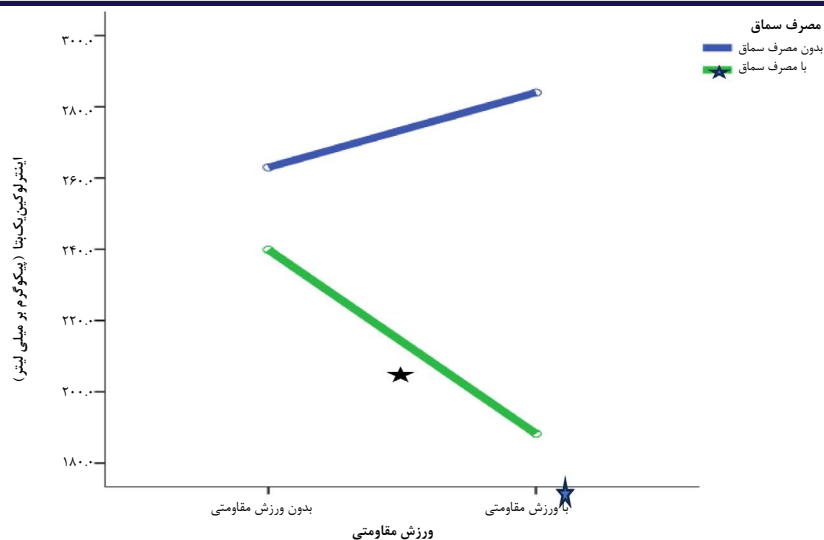
جدول ۲. مقادیر نیتريک اکساید (میکرومول بر لیتر) در گروه‌های مورد مطالعه

| ورزش مقاومتی و مصرف سماق | میانگین | انحراف معیار | تعداد |
|--------------------------|---------|--------------|-------|
| بدون ورزش مقاومتی        |         |              |       |
| بدون مصرف سماق           | ۷۲/۴۲۹  | ۳/۹۹         | ۷     |
| با مصرف سماق             | ۸۶/۸۵۷  | ۷/۴۲         | ۷     |
| مجموع                    | ۷۹/۶۴۳  | ۹/۴۲         | ۱۴    |
| با ورزش مقاومتی          |         |              |       |
| بدون مصرف سماق           | ۱۰۵/۷۱۴ | ۹/۵۸         | ۷     |
| با مصرف سماق             | ۱۲۰/۵۷۱ | ۱۰/۶۴        | ۱۴    |
| مجموع                    | ۱۱۳/۱۴۳ | ۱۲/۴۱        | ۱۴    |
| مجموع                    |         |              |       |
| بدون مصرف سماق           | ۸۹/۰۷۱  | ۱۸/۶۵        | ۱۴    |
| با مصرف سماق             | ۱۰۳/۷۱۴ | ۱۹/۵۸۹۷      | ۱۴    |
| مجموع                    | ۹۶/۳۹۳  | ۲۰/۱۹۷۸      | ۲۸    |

جدول ۳. نتایج تحلیل مقادیر اینترلوکین یک‌بتا (پیکوگرم بر میلی لیتر) در گروه‌های مورد مطالعه

| عامل           | مجموع مربعات<br>نوع ۳ | درجه آزادی | میانگین مربعات | مقدار F  | مقدار P | مجذوراتا |
|----------------|-----------------------|------------|----------------|----------|---------|----------|
| مدل تصحیح شده  | ۳۵۵۸۰/۵۴۹             | ۳          | ۱۱۸۶۰/۱۸۳      | ۱۳/۵۰۸   | ۰/۰۰۰   | ۰/۶۲۸    |
| مقدار ثابت     | ۱۶۶۳۸۸۶/۲۶۳           | ۱          | ۱۶۶۳۸۸۶/۲۶۳    | ۱۸۹۵/۰۸۶ | ۰/۰۰۰   | ۰/۹۸۷    |
| ورزش           | ۱۶۴۱/۶۹۱              | ۱          | ۱۶۴۱/۶۹۱       | ۱/۸۷۰    | ۰/۱۸۴   | ۰/۰۷۲    |
| سماق الف       | ۲۴۷۲۲/۲۸۶             | ۱          | ۲۴۷۲۲/۲۸۶      | ۲۸/۱۵۷   | ۰/۰۰۰   | ۰/۵۴۰    |
| ورزش سماق الف  | ۹۲۱۶/۵۷               | ۱          | ۹۲۱۶/۵۷۱       | ۱۰/۴۹۷   | ۰/۰۰۳   | ۰/۳۰۴    |
| خطا            | ۲۱۰۷۲/۰۰۹             | ۲۴         | ۸۷۸/۰۰۰        |          |         |          |
| مجموع          | ۱۷۲۰۵۳۸/۸۲۰           | ۲۸         |                |          |         |          |
| مجموع تصحیح شد | ۵۶۶۵۲/۵۵۷             | ۲۷         |                |          |         |          |

الف تغییرات معنی‌دار در سطح  $P < ۰/۰۵$

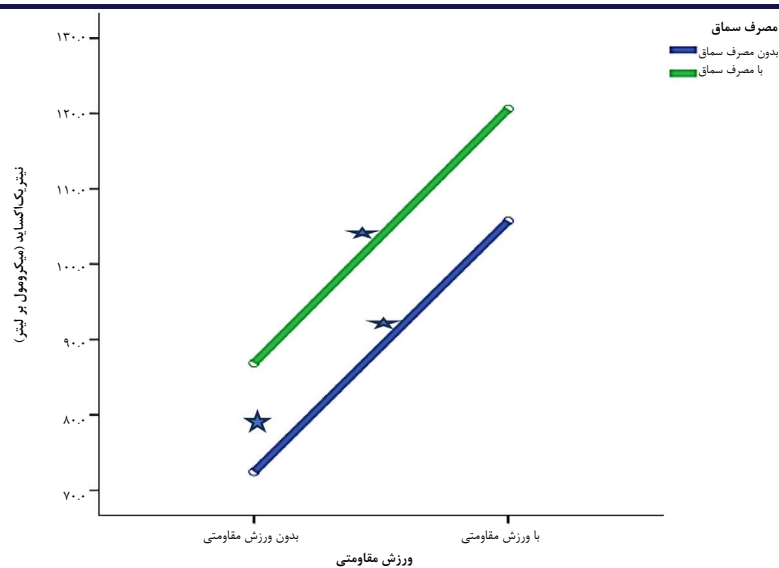


تصویر ۱. تغییرات میزان اینترلوکین یک‌بتا تحت تاثیر ورزش مقاومتی و مصرف سُماق، نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار در سطح  $P < 0.05$

جدول ۴. نتایج تحلیل مقادیر نیتریک اکساید (میکرومول بر لیتر) در گروه‌های مورد مطالعه

| عامل           | مجموع مربعات نوع ۳ | درجه آزادی | میانگین مربعات | مقدار F  | مقدار P | مجذور اتا |
|----------------|--------------------|------------|----------------|----------|---------|-----------|
| مدل تصحیح شده  | ۹۳۵۶/۹۶۴           | ۳          | ۳۱۱۸/۹۸۸       | ۴۵/۱۵۶   | ۰/۰۰۰   | ۰/۸۴۹     |
| مقدار ثابت     | ۲۶۰۱۶۴/۳۲۱         | ۱          | ۲۶۰۱۶۴/۳۲۱     | ۳۷۶۶/۵۹۸ | ۰/۰۰۰   | ۰/۹۹۴     |
| ورزش الف       | ۷۸۵۵/۷۵۰           | ۱          | ۷۸۵۵/۷۵۰       | ۱۱۳/۷۳۴  | ۰/۰۰۰   | ۰/۸۲۶     |
| سُماق الف      | ۱۵۰۰/۸۹۳           | ۱          | ۱۵۰۰/۸۹۳       | ۲۱/۷۳۰   | ۰/۰۰۰   | ۰/۴۷۵     |
| ورزش سُماق     | ۳۲۱/۰۰۰            | ۱          | ۳۲۱/۰۰۰        | ۰/۰۰۵    | ۰/۹۴۶   | ۰/۰۰۰     |
| خطا            | ۱۶۵۷/۷۱۴           | ۲۴         | ۶۹/۰۷۱         |          |         |           |
| مجموع          | ۲۷۱۱۷۹/۰۰۰         | ۲۸         |                |          |         |           |
| مجموع تصحیح شد | ۱۱۰۱۴/۶۷۹          | ۲۷         |                |          |         |           |

الف تغییرات معنی‌دار در سطح  $P < 0.05$



تصویر ۲. تغییرات میزان نیتریک اکساید تحت تاثیر ورزش مقاومتی و مصرف سُماق، نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار در سطح  $P < 0.05$

## ۴. نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد مصرف سماق ( $P < 0.0001$ ) و ( $F = 28/157$ ) باعث کاهش میزان اینترلوکین یک‌بتا می‌شود. اما انجام ورزش مقاومتی بر میزان اینترلوکین تاثیر معنی‌داری ندارد ( $F = 1/87$  و  $P = 0/184$ ) و مصرف توامان سماق و ورزش مقاومتی نیز تاثیر معنی‌دار بر کاهش اینترلوکین یک‌بتا داشت ( $F = 10/497$  و  $P < 0/003$ ) (تصویر ۱ و جدول ۲). از طرفی ورزش مقاومتی ( $F = 113/734$  و  $P < 0/0001$ ) و مصرف سماق ( $F = 21/73$  و  $P < 0/0001$ ) بر میزان افزایش نیتريک‌اکساید معنی‌دار بود اما مصرف توامان سماق و ورزش مقاومتی تاثیر معنی‌داری بر افزایش میزان نیتريک‌اکساید نداشت ( $F = 0/05$  و  $P = 0/946$ ) (تصویر ۲ و جدول ۴).

## ۵. بحث

بیماری آلزایمر یک بیماری عصبی است که با از دست‌دادن تدریجی حافظه و زوال عقل مشخص می‌شود. ویژگی‌های پاتولوژیک آلزایمر شامل رسوب آمیلوئیدبتا، گره‌خوردن نوروفیبریلاری و از دست‌دادن نورون است. پاتوژنز بیماری آلزایمر با عوامل التهابی و اکسایشی در ارتباط است (۲). استفاده از رویکردهای درمانی غیرشیمیایی می‌تواند به‌عنوان روشی جدید در جهت کاهش عوارض این بیماری مورد توجه قرار گیرد. یافته‌های این تحقیق نشان داد دریافت سماق و همچنین اثر تعاملی تمرین مقاومتی و دریافت سماق بر اینترلوکین یک‌بتا و نیتريک‌اکساید در موش‌های مبتلا به آلزایمر تاثیر مثبت دارد که با نتایج برخی مطالعات انجام‌شده همسو (۱۹، ۲۰) و با برخی ناهمسو بود این مغایرت می‌تواند به‌دلیل شدت و مدت تمرین و تعداد نمونه‌های آماری باشد. در مطالعه هاشیگوجی و همکاران در سال ۲۰۲۰ و مطالعه لیو و همکاران در سال ۲۰۲۰ سطوح بالایی از سیتوکین‌های التهابی، مانند IL-1β، در بیماران آلزایمری نشان داده شده است (۲۱، ۲۲) که نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همسو است. چرا که در مطالعه حاضر هم آلزایمر باعث افزایش سطوح اینترلوکین یک‌بتا در موش‌ها شد. در مطالعه ای که کمتانی و هاسگوا در سال ۲۰۱۸ انجام دادند اعلام کردند، توانایی کمتر در پاکسازی پلاک‌های آمیلوئیدبتا با افزایش سطح اینترلوکین یک‌بتا و فاکتور نکروز توموری مرتبط است (۲۳). هنکا و همکاران در سال ۲۰۱۵ در مطالعه خود گزارش کردند افزایش اینترلوکین یک‌بتا ممکن است عملکرد هیپوکمپ را مختل کند (۲۴). در مطالعاتی که دی‌سوسا و همکاران در سال ۲۰۲۱ و دی‌المیدا و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام دادند دریافتند که

سیتوکین‌های پیش‌التهابی باعث کاهش عملکرد شناختی و از دست‌دادن حافظه در آلزایمر می‌شوند (۲۵، ۲۶). در مطالعه‌ای که تاسی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام دادند بیان داشتند که تمرینات هوازی و مقاومتی می‌توانند به‌طور مؤثر تا حدی عملکرد عصبی شناختی مانند دقت، زمان‌های واکنش در شرایط متغیر را بهبود بخشد. اما ورزش مقاومتی ۱۶ هفته‌ای تغییری در نشانگرهای زیستی مانند فاکتور رشد رگی (Vascular endothelial growth factor)، فاکتور رشد فیبروبلاست (Fibroblast growth factor, IL-6, IL-1β, IL-8) ایجاد نکرد (۱۹). در مطالعه دیگری که مرادیان و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام دادند دریافتند که هشت هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای، تغییر معنی‌داری در سطح اینترلوکین یک‌بتا در زنان میانسال ایجاد نکرده است (۲۰). نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر همسو است. از طرف دیگر در مطالعه‌ای که لی و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام دادند اعلام کردند که ورزش مقاومتی ترشح فاکتورهای پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین یک‌بتا را کاهش می‌دهد (۲۷). که نتایج این مطالعات با مطالعه حاضر ناهمسو است. در مطالعه حاضر در گروه ورزش مقاومتی تفاوت معنی‌داری در میزان اینترلوکین یک‌بتا نسبت به گروه کنترل آلزایمری مشاهده نشد که این تفاوت می‌تواند ناشی از شدت و مدت تمرین مقاومتی و تفاوت در سطوح اولیه اینترلوکین یک‌بتا باشد. همچنین یک دلیل دیگر می‌تواند زمان خون‌گیری پس از آخرین جلسه تمرین باشد که در مطالعه حاضر ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین خون‌گیری انجام شد درحالی‌که آسیب‌های ناشی از ورزش ممکن است تا ۷۲ ساعت پس از پایان تمرین هم مشاهده شود. به همین دلیل احتمال دارد که عدم کاهش معنی‌دار در میزان اینترلوکین یک‌بتا به‌دلیل باقی ماندن اثرات آخرین جلسه تمرینی باشد. از طرفی نتایج مطالعات انسانی استفاده از تمرین مقاومتی در بیماران مبتلا به آلزایمر را به‌عنوان راهکاری برای تعدیل‌کننده التهاب سیستمیک بیان می‌کنند که می‌تواند اثر محافظت‌کننده عصبی داشته باشند (۲۲). ورزش مقاومتی با کاهش بیان ژن‌های عوامل پیش‌التهابی مانند TNF-α و IL-6 تولید رادیکال‌های آزاد را کاهش می‌دهد و همچنین با افزایش بیان ژن‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسید باعث کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود که در نتیجه آن اینترلوکین یک‌بتا کاهش می‌یابد (۲۲). اثرات مفید ورزش شامل افزایش جریان خون از مغز به هیپوکمپ و کاهش التهاب عصبی است. ضمن اینکه نیتريک‌اکساید به‌عنوان یک گشادکننده عروق و نیز یک نوروترانسمیتر است، در غلظت‌های بالاتر با تشکیل پراکسی‌نیتريت و نیتروزیل‌دار کردن پیامبرهای سیگنال

سلولی در تنظیم روند التهاب مؤثر است. بنابراین ضمن اینکه نیتريک اکساید دارای نقش فیزیولوژیکی در سیگنال سلولی نورونی است، اما سنتز بیش از حد آن باعث ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو می‌شود (۲۸). نتایج مطالعه حاضر حاکی از افزایش نیتريک اکساید پس از دوازده هفته تمرین مقاومتی در موش‌های آلزایمری بود که با نتایج مطالعات زاورس و همکاران در سال ۲۰۰۹ و سونگ و همکاران در سال ۲۰۰۹ مبنی بر کاهش میزان نیتريک اکساید در اثر تمرینات ورزشی در بیماران سالمند ناهمسو بود (۲۹، ۳۰). دلایل این ناهمسویی می‌تواند به دلیل نوع آزمودنی‌ها، شدت و مدت تمرینات باشد. از طرفی همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌توان به نتایج تحقیقات بهجتی اردکانی و همکاران در سال ۲۰۱۸ و گوزل و همکاران در سال ۲۰۰۷ اشاره کرد که در مطالعات خود گزارش کردند تمرینات مقاومتی باعث افزایش میزان نیتريک اکساید در بیماران سالمند شده است (۳۱، ۳۲). این همسوئی را می‌توان با بیان این دلایل توجیه کرد که ورزش مقاومتی می‌تواند سطح اکسیدنیتريک را در بدن افزایش دهد. نیتريک اکساید در اتساع رگ‌های خونی نقش دارد که می‌تواند جریان خون و رساندن اکسیژن به ماهیچه‌ها را در طول ورزش بهبود بخشد. همچنین می‌توان به نقش محافظت‌کننده عصبی نیتريک اکساید در افزایش تحریک‌پذیری سیناپسی و محافظت از سیناپس‌ها اشاره کرد. نیتريک اکساید با افزایش میلین‌سازی و اثر ضدالتهابی می‌تواند به کاهش التهاب و بقای نورون‌ها کمک کند و با تنظیم جریان خون به هیپوکمپ مغز موجب بهبود عملکرد نورون‌ها شود. ورزش تولید رادیکال‌های آزاد (گونه‌های فعال اکسیژنی) و همچنین غلظت پلاک‌های مغزی در مناطق مغزی درگیر در عملکرد شناختی (و به ویژه حافظه)، مانند هیپوکمپ را کاهش می‌دهد (۳۳). مطالعات نشان می‌دهند که فعالیت‌بدنی منظم بر مسیرهای بیولوژیکی زیر از جمله: تعدیل پاسخ‌های عصبی و فیزیولوژیکی به استرس‌های روانی اجتماعی و فیزیکی، محافظت در برابر استرس و بیماری‌های مرتبط با استرس، افزایش ظرفیت ضدالتهابی، افزایش الاستیسیته عصبی و بیان فاکتور رشد تأثیرگذار است. ورزش مقاومتی می‌تواند عملکرد شناختی را با کاهش آمیلوئیدبتا، پروتئین تاو و التهاب عصبی در موش‌های آلزایمری بهبود بخشد. احتمالاً یکی از مکانیسم‌های ورزش مقاومتی افزایش پروتئین‌های ساختاری پیش‌سیناپسی است که در باز یافت وزیکول‌ها دخیل می‌باشد و در نتیجه انتقال سیناپسی را بهبود می‌بخشد (۳۳). ورزش مقاومتی مکانیسم‌های حفاظت عصبی و کاهش آمیلوئیدبتا را در هیپوکمپ القا می‌کند که به نوبه خود می‌تواند یادگیری و پردازش حافظه را بهبود بخشد (۳۴). اوزبیلی و همکاران در

مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ انجام دادند بیان کردند که بهبود حافظه کاری در اثر ورزش مقاومتی ممکن است از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود عملکرد سیستم آنتی‌اکسیدانی رخ دهد. ورزش مقاومتی یادگیری و حافظه را با افزایش بیان عوامل نوروتروفیک و گیرنده‌های مربوطه آن‌ها بهبود می‌بخشد. اثر مستقیم فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor) بر بقا و انعطاف‌پذیری نورون‌ها اهمیت آن‌ها در آلزایمر را مشخص می‌کند، زیرا مرگ نورون‌ها و از دست دادن ارتباط سیناپسی از اصلی‌ترین دلایل آلزایمر هستند. ورزش مقاومتی با افزایش قدرت عضلانی باعث افزایش فاکتور رشد انسولینی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز می‌شود (۳۵). مطالعات انجام شده تاکنون مکانیسم‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که از طریق آن ورزش آسیب‌شناسی آمیلوئید را کاهش می‌دهد، از جمله کاهش آنزیم‌های مسئول تشکیل آمیلوئیدبتا، تعدیل فعالیت میکروگلیال و کاهش آستروگلیوز، افزایش فاکتور رشد انسولینی ۱، افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد عصبی، کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی، افزایش فاکتورهای ضدالتهابی و بالا رفتن نیتريک اکساید را می‌توان بیان کرد (۳۶). آلزایمر ارتباط زیادی با شرایط استرس اکسیداتیو دارد. از طرف دیگر سماق دارای اثرات ضدالتهابی قوی است که این اثرات به دلیل ترکیبات فنولی موجود در سماق است. در مطالعه‌ای اثر محافظت‌کننده عصبی عصاره به‌دست آمده از میوه سماق در التهاب سلول عصبی در شرایط آزمایشگاهی بررسی و تأیید شده است (۳۷). در مطالعه پوراحمد و همکاران در سال ۲۰۱۰ گزارش شده است تانیک‌اسید (Tanic Acid) و گالیک‌اسید (Galic Acid) موجود در سماق سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۳۸). در آلزایمر عوامل التهابی باعث تولید غیرطبیعی رادیکال‌های آزاد و مرگ نورون‌ها می‌شوند. استفاده از سماق به‌عنوان عاملی برای خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌تواند در بهبود آلزایمر مفید باشد که طبق مطالعات صورت گرفته عصاره سماق از طریق مهار اکسید نیتريک دارای پتانسیل ضدالتهابی قوی روی خطوط سلولی است. کاهش سطح بیا mRNA TNF $\alpha$ ، iNOS و افزایش رونویسی اینترلوکین-۱۰ می‌شود (۳۹). استفاده از یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند سماق در کنار ورزش مقاومتی می‌تواند اثرات محافظتی و کاهنده در عوامل مرتبط با التهاب در بیماری آلزایمر داشته باشد. در مطالعه گلشنی و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی اثرات اسانس سماق بر افسردگی و اضطراب موش‌های نر صحرایی پرداختند و اعلام داشتند که مصرف اسانس سماق تأثیر معنی‌داری بر کاهش افسردگی و اضطراب، در مقایسه با گروه کنترل بیمار داشت (۴۰). منصوری و همکاران در

### کد اخلاق:

تمامی مراحل مطالعه حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات (شماره مرجع: IR.IAU.B.REC.1402.022) پیروی شده است.

### حمایت مالی /معنوی:

این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از هیچ سازمان تأمین مالی در بخش‌های دولتی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

## References

- Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25(24). [PubMed ID:33302541]. [PubMed Central ID:PMC7764106]. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>.
- Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624-33. [PubMed ID:27412492]. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>.
- Basiri A, Izadi S, Kakhki S, Alikahni V, Askarian S, Beheshti F. N-acetylcysteine prevents hypothyroidism-induced impairment of learning and memory in adolescent male rats via affecting oxidative status, inflammatory response and BDNF in hippocampal tissues. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2024;84(2):218-29. [PubMed ID:39087834]. <https://doi.org/10.55782/ane-2024-2587>.
- R AA. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*. 2019;57(2):87-105. [PubMed ID:31556570]. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>.
- Bai R, Guo J, Ye XY, Xie Y, Xie T. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev*. 2022;77:101619. [PubMed ID:35395415]. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101619>.
- Azargoonjahromi A. Dual role of nitric oxide in Alzheimer's disease. *Nitric Oxide*. 2023;134-135:23-37. [PubMed ID:37019299]. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2023.03.003>.
- Dubey H, Gulati K, Ray A. Alzheimer's Disease: A Contextual Link with Nitric Oxide Synthase. *Curr Mol Med*. 2020;20(7):505-15. [PubMed ID:31782366]. <https://doi.org/10.2174/1566524019666191129103117>.
- Rudrapal M, Khairnar SJ, Khan J, Dukhyil AB, Ansari MA, Alomary MN, et al. Dietary Polyphenols and Their Role in Oxidative Stress-Induced Human Diseases: Insights Into Protective Effects, Antioxidant Potentials and Mechanism(s) of Action. *Front Pharmacol*. 2022;13:806470. [PubMed ID:35237163]. [PubMed Central ID:PMC8882865]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.806470>.
- Salisbury D, Bronas U. Reactive oxygen and nitrogen species: impact on endothelial dysfunction. *Nurs Res*.

سال ۲۰۱۳ گزارش کردند که گالیک‌اسید موجود در سماق به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش استرس اکسیداتیو و اینترلوکین یک‌بتا در مغز مدل آلزایمری می‌شود و اثرات پیشگیرانه فراهم می‌کند (۳۹). چن و همکاران در سال ۲۰۰۷ گزارش کردند تانیک‌اسید و گالیک‌اسید سلول‌ها را از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴۱) که همسو با نتایج مطالعه حاضر بود.

## ۱.۵. محدودیت‌های پژوهش

به هر حال، این پژوهش همانند هر پژوهش دیگری با برخی محدودیت‌ها نیز مواجه بود و یکی از مهم‌ترین محدودیت این مطالعه آزمودنی‌های پژوهش بود که روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مدت زمان تمرینات نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه بود. همچنین می‌توان عدم اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی دیگر اشاره کرد که می‌توان برای مطالعات آینده، روی آن متمرکز شد.

## ۲.۵. نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان می‌دهد که دوازده هفته ورزش مقاومتی و دریافت سماق بر التهاب موش‌های آلزایمری موجب کاهش معنی‌دار در میزان اینترلوکین یک‌بتا و افزایش معنی‌دار در میزان نیتریک‌اکساید شد. هر چند ترکیب این دو مداخله منجر به مضاعف‌شدن اثرات مثبت روی اینترلوکین یک‌بتا و نیتریک‌اکساید شد. در واقع، یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که ورزش به‌عنوان یک مداخله غیردارویی در پیشگیری و حتی درمان آلزایمر باید مورد توجه قرار گیرد.

## مشارکت نویسندگان:

طراحی مطالعه: ع. س.؛ جمع‌آوری داده‌ها: الف. ن.؛ تحلیل و تفسیر: الف. ن.؛ تهیه پیش‌نویس مقاله: ع. س.؛ ویرایش انتقادی: م. الف.

## تضاد منافع:

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافع ندارند.

## باز یابی داده‌ها:

مجموعه داده‌های ارائه شده در این مطالعه بنا به درخواست نویسندگان مسئول در حین ارسال یا پس از انتشار آن در دسترس است. داده‌ها به دلیل اهداف سیاست‌های کارگری در دسترس عموم نیستند.

- 2015;**64**(1):53-66. [PubMed ID:25502061]. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000068>.
10. Khalilpour S, Behnammanesh G, Suede F, Ezzat MO, Muniandy J, Tabana Y, et al. Neuroprotective and Anti-Inflammatory Effects of Rhus coriaria Extract in a Mouse Model of Ischemic Optic Neuropathy. *Biomedicine*. 2018;**6**(2). [PubMed ID:29690612]. [PubMed Central ID:PMC6027176]. <https://doi.org/10.3390/biomedicine6020048>.
11. Hillman CH, Erickson KI, Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;**9**(1):58-65. [PubMed ID:18094706]. <https://doi.org/10.1038/nrn2298>.
12. Kennedy G, Hardman RJ, Macpherson H, Scholey AB, Pipingas A. How Does Exercise Reduce the Rate of Age-Associated Cognitive Decline? A Review of Potential Mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 2017;**55**(1):1-18. [PubMed ID:27636853]. <https://doi.org/10.3233/JAD-160665>.
13. Alsubaie SF, Alkathiry AA, Abdelbasset WK, Nambi G. The Physical Activity Type Most Related to Cognitive Function and Quality of Life. *Biomed Res Int*. 2020;**2020**:8856284. [PubMed ID:33381590]. [PubMed Central ID:PMC7765724]. <https://doi.org/10.1155/2020/8856284>.
14. Basso JC, Suzuki WA. The Effects of Acute Exercise on Mood, Cognition, Neurophysiology, and Neurochemical Pathways: A Review. *Brain Plast*. 2017;**2**(2):127-52. [PubMed ID:29765853]. [PubMed Central ID:PMC5928534]. <https://doi.org/10.3233/BPL-160040>.
15. Lorette C, Ziane C, Ben Hamed S. Neurofeedback for cognitive enhancement and intervention and brain plasticity. *Rev Neurol (Paris)*. 2021;**177**(9):133-44. [PubMed ID:34674879]. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.08.004>.
16. Philippe AG, Py G, Favier FB, Sanchez AM, Bonniieu A, Busso T, et al. Modeling the responses to resistance training in an animal experiment study. *Biomed Res Int*. 2015;**2015**:914860. [PubMed ID:25695093]. [PubMed Central ID:PMC4324815]. <https://doi.org/10.1155/2015/914860>.
17. Nagib R. Hypolipidemic Effect of Sumac (Rhus Coriaria L) Fruit Powder and Extract on Rats Fed High Cholesterol Diet. *Bulletin National Nutrition Institute Arab Republic Egypt*. 2017;**50**(1):119-43. <https://doi.org/10.21608/bnni.2017.6726>.
18. Kjolhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, et al. Acute and chronic cytokine responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports*. 2016;**26**(7):824-34. [PubMed ID:26105554]. <https://doi.org/10.1111/sms.12504>.
19. Tsai CL, Pai MC, Ukropec J, Ukropcova B. Distinctive Effects of Aerobic and Resistance Exercise Modes on Neurocognitive and Biochemical Changes in Individuals with Mild Cognitive Impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2019;**16**(4):316-32. [PubMed ID:30819077]. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190228125429>.
20. Moradian H, Hosseinpour Delavar S, Zabet A. [The effects of eight weeks circuit resistance training on some endothelial markers, blood pressure and lipid profiles in pre-hypertensive obese women]. *J Sport Exercise Physiol*. 2022;**15**(2):84-94. Persian. <https://doi.org/10.52547/joeppa.15.2.84>.
21. Hashiguchi D, Campos HC, Wuo-Silva R, Faber J, Gomes da Silva S, Coppi AA, et al. Resistance Exercise Decreases Amyloid Load and Modulates Inflammatory Responses in the APP/PS1 Mouse Model for Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2020;**73**(4):1525-39. [PubMed ID:31958083]. <https://doi.org/10.3233/JAD-190729>.
22. Liu Y, Chu JMT, Yan T, Zhang Y, Chen Y, Chang RCC, et al. Short-term resistance exercise inhibits neuroinflammation and attenuates neuropathological changes in 3xTg Alzheimer's disease mice. *J Neuroinflammation*. 2020;**17**(1):4. [PubMed ID:31900170]. [PubMed Central ID:PMC6942350]. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1653-7>.
23. Kametani F, Hasegawa M. Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2018;**12**:25. [PubMed ID:29440986]. [PubMed Central ID:PMC5797629]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00025>.
24. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;**14**(4):388-405. [PubMed ID:25792098]. [PubMed Central ID:PMC5909703]. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5).
25. De Sousa RAL, Rodrigues CM, Mendes BF, Impropa-Caria AC, Peixoto MFD, Cassilhas RC. Physical exercise protocols in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review. *Metab Brain Dis*. 2021;**36**(1):85-95. [PubMed ID:33095371]. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00633-z>.
26. de Almeida EJR, Ibrahim HJ, Chitolina Schetinger MR, de Andrade CM, Cardoso AM. Modulation of Inflammatory Mediators and Microglial Activation Through Physical Exercise in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Neurochem Res*. 2022;**47**(11):3221-40. [PubMed ID:35962936]. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03713-x>.
27. Li MH, Xiao R, Li JB, Zhu Q. Regenerative approaches for cartilage repair in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;**25**(10):1577-87. [PubMed ID:28705606]. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.004>.
28. Bronzuoli MR, Iacomino A, Steardo L, Scuderi C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. *J Inflamm Res*. 2016;**9**:199-208. [PubMed ID:27843334]. [PubMed Central ID:PMC5098782]. <https://doi.org/10.2147/JIR.S86958>.
29. Zaros PR, Pires CE, Bacci M, Moraes C, Zanesco A. Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*. 2009;**9**:17. [PubMed ID:19545388]. [PubMed Central ID:PMC2714506]. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-17>.
30. Song W, Kwak HB, Kim JH, Lawler JM. Exercise training modulates the nitric oxide synthase profile in skel-

- etal muscle from old rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;**64**(5):540-9. [PubMed ID:19304939]. [PubMed Central ID:PMC2800810]. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp021>.
31. Behjati Ardakani A, Qassemian A, Koushki M, Shakour E, Mehrez A. [The Effect of a Resistance Training Course on Blood Pressure and Nitric Oxide Levels in Elderly Women]. *Salmand: Iran J Ageing*. 2018;**13**(1):16-27. Persian. <https://doi.org/10.21859/sija.13.1.16>.
  32. Guzel NA, Hazer S, Erbas D. Effects of different resistance exercise protocols on nitric oxide, lipid peroxidation and creatine kinase activity in sedentary males. *J Sports Sci Med*. 2007;**6**(4):417-22. [PubMed ID:24149472]. [PubMed Central ID:PMC3794479].
  33. Jensen CS, Bahl JM, Ostergaard LB, Hogh P, Wermuth L, Heslegrave A, et al. Exercise as a potential modulator of inflammation in patients with Alzheimer's disease measured in cerebrospinal fluid and plasma. *Exp Gerontol*. 2019;**121**:91-8. [PubMed ID:30980923]. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.04.003>.
  34. Barrientos RM, Frank MG, Crysdale NY, Chapman TR, Ahrendsen JT, Day HE, et al. Little exercise, big effects: reversing aging and infection-induced memory deficits, and underlying processes. *J Neurosci*. 2011;**31**(32):11578-86. [PubMed ID:21832188]. [PubMed Central ID:PMC3171131]. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2266-11.2011>.
  35. Ozbeyli D, Sari G, Ozkan N, Karademir B, Yuksel M, Cilin-gir Kaya OT, et al. Protective effects of different exercise modalities in an Alzheimer's disease-like model. *Behav Brain Res*. 2017;**328**:159-77. [PubMed ID:28390878]. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.03.044>.
  36. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in non-demented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*. 2001;**58**(3):411-6. [PubMed ID:11255444]. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.3.411>.
  37. Eskandari Z, Mirzaei B, Arazi H. [Comparison of an aerobic training course with a herbal supplementation (Valeriana wallichii and Melissa officinalis) regarding serotonin levels, nitric oxide and headache indices in women with migraine]. *Daneshvar Med*. 2018;**26**(2):51-64. Persian.
  38. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalinejad M. A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of Rhus coriaria L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2010;**48**(3):854-8. [PubMed ID:20036300]. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.021>.
  39. Mansouri MT, Naghizadeh B, Ghorbanzadeh B, Farbood Y, Sarkaki A, Bavarsad K. Gallic acid prevents memory deficits and oxidative stress induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;**111**:90-6. [PubMed ID:24036471]. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.09.002>.
  40. Golshani Y, Mohammadi S, Golshani M. [Effects of Rhus Coriaria essential oil on depression and anxiety in male rats]. *Feyz Med Sci J*. 2019;**23**(5):476-84. Persian.
  41. Chen CH, Liu TZ, Chen CH, Wong CH, Chen CH, Lu FJ, et al. The efficacy of protective effects of tannic acid, gallic acid, ellagic acid, and propyl gallate against hydrogen peroxide-induced oxidative stress and DNA damages in IMR-90 cells. *Mol Nutr Food Res*. 2007;**51**(8):962-8. [PubMed ID:17628875]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200600230>.

## Research Article

## The Effect of Resistance Exercise and Sumac Intake on Serum Levels of Interleukin1- Beta and Nitric Oxide in Male Rats with Alzheimer's Disease

Azadeh Naderi <sup>1</sup>, Abbas Saremi <sup>2,\*</sup>, Mohammad Reza Afarinesh <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

<sup>2</sup>Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran

<sup>3</sup>Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

\*Corresponding Author: Department of Sports Science, Faculty of Physical Education, Arak University, Arak, Iran. Email: a-saremi@araku.ac.ir

Received 05/06/2024; Accepted 07/10/2024

### Abstract

**Background:** Alzheimer's is one of the diseases related to old age, which is associated with dementia and cognitive problems in patients. Utilizing safe and low-cost treatment approaches, such as exercise and natural antioxidants, can be a beneficial way to manage this disease.

**Objectives:** Therefore, the purpose of this study is to investigate the effect of resistance exercise and receiving sumac on the level of interleukin1- beta and nitric oxide in Alzheimer's rats.

**Methods:** In an experimental study, 28 Wistar rats (aged 8 - 10 weeks and with an average weight of  $230 \pm 30$  grams) were selected and randomly divided into four groups of seven: Alzheimer's control, Alzheimer's induced by resistance exercise, Alzheimer's resistant + consumption of sumac, and Alzheimer's induced by sumac. 10% of sumac powder was used in rats' food (10 mL/kg). To induce Alzheimer's in mice, an amount of 8 mg/kg of body weight of trimethyltin chloride was used, along with 200 microliters of Thermal saline as a solvent was injected intraperitoneally into the mice. Resistance training was carried out for 12 weeks, 5 days a week, in the form of climbing with weights attached to the mice's tails from a one-meter-long ladder with 26 steps and an angle of 85 degrees. 48 hours after the last intervention session, serum levels of nitric oxide and interleukin1- beta (IL1B) were measured by the ELISA method.

**Results:** The results of this study showed that the consumption of sumac ( $P < 0.0001$ ,  $F = 28.157$ ) decreases the amount of interleukin1- beta. ( $F = 113.7349$ ,  $P < 0.0001$ ) and consumption of sumac ( $P < 0.0001$ ,  $F = 21.730$ ) was significant in increasing nitric oxide.

**Conclusion:** The results suggest that resistance exercise and receiving sumac are effective in improving inflammatory factors in Alzheimer's disease, and combining these two interventions leads to a doubling of the effect.

**Keywords:** Alzheimer Disease, Resistance Training, Sumac, Nitric Oxide, IL1B Protein