

Comparing the Effects of a Course of Endurance and Resistance Training Combined with Sumac Supplementation on Serum Levels of SIRT3, SIRT4, and AMPK in a Rat Model of Alzheimer's Disease

R. Amini (MSc)¹ , A. Saremi (PhD)^{*2} , M. R. Afarinesh (PhD)³ 

1. Department of Physical Education, Bo. C., Islamic Azad University, Borujerd, I.R.Iran.

2. Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, I.R.Iran.

3. Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran.

*Corresponding Author: A. Saremi (PhD)

Address: Department of Sports Physiology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, I.R.Iran.

Tel: +98 (86) 32629002. E-mail: a-saremi@araku.ac.ir

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common type of dementia that is progressively associated with memory loss. Given that free radicals and sirtuins are factors involved in the occurrence of AD, the aim of this study was to compare the effect of 12 weeks of endurance and resistance training combined with sumac supplementation on serum levels of SIR3, SIR4, and AMPK in AD-induced rats.

Methods: In this experimental study, 49 rats aged 8-10 weeks and weighing 200 ± 30 g were randomly divided into seven groups of 7, including healthy control group, AD-induced rats, AD-induced rats under sumac supplement, AD-induced rats under endurance training, AD-induced rats under endurance training and sumac supplement, AD-induced rats under resistance training, and AD-induced rats under resistance training and sumac supplement. Trimethyltin chloride was used intraperitoneally to induce AD. The maze test was used to measure memory. Sumac was added to the food of the samples at a ratio of 10% and was freely available to them. Endurance training was performed by swimming in a special mouse pool and resistance training by climbing a ladder with weights attached to the tails of the rats for 12 weeks. Then, serum levels of SIR3, SIR4, and AMPK were evaluated and compared by ELISA.

Findings: Twelve weeks of endurance training significantly increased SIR3 (0.87 ± 0.18) ($p < 0.002$) and SIR4 (0.86 ± 0.08) ($p < 0.001$) in the AD-induced group under endurance training compared to the AD-induced group; but there was no significant effect on AMPK (4.66 ± 0.13). Twelve weeks of resistance training significantly increased SIR3 (0.77 ± 0.14) ($p < 0.036$) and SIR4 (0.80 ± 0.08) ($p < 0.029$) in the AD-induced group under resistance training compared to the AD-induced group; but there was no significant effect on AMPK (4.40 ± 0.24). Adding sumac to the endurance training program did not have a significant effect on the levels of SIR3 (0.90 ± 0.13) and SIR4 (0.89 ± 0.11) in the AD-induced group under endurance training compared to the AD-induced group; but there was a significant effect on AMPK (0.99 ± 0.30) ($p < 0.05$). Adding sumac to the resistance training program did not cause significant changes in the levels of SIR3 (0.77 ± 0.11) and SIR4 (0.86 ± 0.15) in the AD-induced group under resistance training compared to the AD-induced group; but there was a significant effect on AMPK (5.93 ± 1.32) ($p < 0.04$).

Conclusion: The results of the study showed that both endurance and resistance training significantly increased the levels of SIR3 and SIR4, and adding sumac to the endurance or resistance training program had no significant effect on the levels of SIR3 and SIR4; however, both exercises had a significant effect on AMPK.

Keywords: Alzheimer's Disease, Endurance Training, Resistance Training, Sumac, Sirtuin, Adenosine Monophosphate Kinase.

Received:

Jul 3rd 2024

Revised:

Sep 17th 2024

Accepted:

Nov 2nd 2024

Cite this article: Amini R, Saremi A, Afarinesh MR. Comparing the Effects of a Course of Endurance and Resistance Training Combined with Sumac Supplementation on Serum Levels of SIRT3, SIRT4, and AMPK in a Rat Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e48.



مقایسه تأثیر یک دوره تمرین استقامتی و مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی

SIRT3، SIRT4 و AMPK موش‌های آلزایمری

رضا امینی^۱(MSc)^{ID}، عباس صارمی^۲(PhD)^{ID}، محمدرضا آفرینش^۳(PhD)^{ID}

۱. گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

نوع مقاله

چکیده

مقاله پژوهشی

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل بوده که به صورت پیش رونده با از دست دادن حافظه همراه است. با توجه به اینکه رادیکال‌های آزاد و سیرتوئین‌ها از عوامل دخیل در بروز آلزایمر می‌باشند، هدف از این مطالعه، مقایسه تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی همراه با دریافت سماق بر سطح سرمی SIRT3، SIRT4 و AMPK در موش‌های آلزایمری می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۴۹ سر موش با سن ۱۰-۸ هفته و وزن 20 ± 3 گرم به صورت تصادفی به هفت گروه ۷ تایی شامل گروه کنترل سالم، آلزایمری شده، آلزایمری شده با مصرف مکمل سماق، آلزایمری شده با انجام تمرین استقامتی، آلزایمری شده با انجام تمرین استقامتی و مصرف مکمل سماق تقسیم شدند. برای القای آلزایمر از تری متیل تین کلراید به روش درون صفاقی استفاده شد. از آزمون ماز برای سنجش حافظه استفاده شد. سماق به نسبت ۱۰٪ به غذای نمونه‌ها اضافه گردید و آزادانه در دسترس آن‌ها قرار گرفت. تمرین استقامتی شنا در استخر ویژه موش و مقاومتی به صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبان به مدت ۱۲ هفته انجام گرفت. سپس، سطح سرمی SIRT3، SIRT4 و AMPK به روش الیزا ارزیابی و مقایسه شد.

یافته‌ها: ۱۲ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش معنی‌دار میزان SIRT3 ($0/87 \pm 0/18$) ($p < 0/002$) و SIRT4 ($0/86 \pm 0/08$) ($p < 0/001$) گروه آلزایمری شده با تمرین استقامتی، نسبت به گروه آلزایمری شده؛ اما در AMPK ($4/66 \pm 0/13$) تأثیر معنی‌دار نبود. ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش میزان SIRT3 ($0/77 \pm 0/14$) ($p < 0/036$) و SIRT4 ($0/80 \pm 0/08$) ($p < 0/029$) گروه آلزایمری شده با تمرین مقاومتی، نسبت به گروه آلزایمری شده؛ اما در AMPK ($4/04 \pm 0/24$) تأثیر معنی‌دار نبود. اضافه کردن سماق به برنامه تمرین استقامتی اثر معنی‌داری بر میزان SIRT3 ($0/90 \pm 0/13$) و SIRT4 ($0/89 \pm 0/11$) گروه آلزایمری شده با تمرین استقامتی، نسبت به گروه آلزایمری شده نداشت؛ اما در AMPK ($6/30 \pm 0/99$) ($p < 0/05$) تأثیر معنی‌دار بود. اضافه کردن سماق به برنامه تمرین مقاومتی باعث تغییرات معنی‌دار در میزان SIRT3 ($0/77 \pm 0/11$) و SIRT4 ($0/86 \pm 0/15$) ($p < 0/04$) گروه آلزایمری شده با تمرین مقاومتی، نسبت به گروه آلزایمری نشده؛ اما در AMPK ($5/93 \pm 1/32$) ($p < 0/04$) معنی‌دار بود.

دریافت:

۱۴۰۳/۴/۱۳

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که هر دو، تمرینات استقامتی و مقاومتی موجب افزایش معنی‌دار میزان SIRT3 و SIRT4 شدند و اضافه کردن سماق به برنامه تمرین استقامتی یا مقاومتی اثر معنی‌داری بر میزان SIRT3 و SIRT4 نداشت؛ اما در AMPK، هر دو تمرین، تأثیر معنی‌دار داشتند.

اصلاح:

۱۴۰۳/۶/۲۷

پذیرش:

۱۴۰۳/۸/۱۲

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، تمرین استقامتی، تمرین مقاومتی، سماق، سیرتوئین، آدنوزین مونوفسفات کیناز.

استناد: رضا امینی، عباس صارمی، محمدرضا آفرینش. مقایسه تأثیر یک دوره تمرین استقامتی و مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی SIRT3، SIRT4 و AMPK موش‌های آلزایمری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: ۴۴۸.

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease) یک بیماری پیش‌رونده عصبی مرگبار است که با از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی متعدد مشخص می‌شود (۱). علی‌رغم تلاش‌های تحقیقاتی زیاد برای درک این بیماری پیچیده، پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری کاملاً مشخص نیست. با توجه به اینکه یکی از عوامل دخیل در بروز AD، رادیکال‌های آزاد هستند، استفاده از گیاهان دارویی به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، مورد توجه تحقیقات قرار گرفته است (۲). از جمله این گیاهان، سماق (Rhus coriaria L) است که دارای فعالیت‌های بالقوه آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و محافظت کننده عصبی است (۳). یکی دیگر از عوامل بروز AD، تری متیل تین کلرید (Trimethyltin chloride) است که در خاک، آب شیرین، شیرابه‌های دفن زباله و اکوسیستم‌های دریایی به وفور یافت می‌شود (۴) و پس از قرارگرفتن بدن در معرض آن به صورت بی حسی ذهنی، مشکلات حافظه و تشنج ظاهر می‌شود (۵). تجویز سیستمیک TMT در جوندگان علائم بالینی مرتبط با بیماری آلزایمر را القا می‌کند و به طور خاص باعث آسیب هیپوکامپ در سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System) می‌شود (۶). تحقیقات نشان داده است که تخریب عصبی ناشی از TMT با متابولیسم نامنظم مرتبط بوده و این امر، عملکرد سیناپسی را در تخریب عصبی مختل می‌کند (۷).

یکی دیگر از تعدیل کننده‌های مسیرهای متابولیک و پاسخ استرس سلولی، سیرتوئین‌ها هستند (۸). فعالیت سیرتوئین ۳ (Sirtuin3) در طول ورزش افزایش می‌یابد که منجر به افزایش متابولیسم انرژی می‌شود. در پاسخ به سیگنال‌های رژیم غذایی یا ورزش، SIRT3 فعال سازی پروتئین کیناز وابسته به آدنوزین مونوفسفات (AMP-activated protein kinase) را افزایش می‌دهد. کاهش سطح SIRT3 در عضله اسکلتی می‌تواند منجر به اختلال عملکرد میتوکندری و افزایش استرس اکسیداتیو شود. علاوه بر این، SIRT4 به عنوان یک تنظیم کننده متابولیک از جمله تنظیم متابولیسم لیپید و گلوکز و استرس اکسیداتیو در میتوکندری از طریق NAD^+ عمل می‌کند (۹). به نظر می‌رسد فسفوریلاسیون؛ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (Amyloid precursor protein)، بتا آمیلوئید (Beta amyloid) و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد و به طور منفی سطوح سیرتوئین‌ها را تنظیم یا کاهش می‌دهد (۱۰). اختلال عملکرد میتوکندری و بیش تحریک پذیری شبکه عصبی دو تغییر مرتبط با سن، در پاتوژنز AD هستند؛ به طوری که سطوح سیرتوئین‌ها به طور قابل توجهی کاهش، و در نتیجه استیلایسون پروتئین میتوکندری در سلول‌های مغز در طول پیری افزایش می‌یابد (۱۱). از طرفی افزایش تجمع $A\beta$ به دنبال AD می‌تواند فعالیت AMPK را کاهش دهد. این عوامل عملکرد DNA میتوکندریایی نورون‌ها را مختل کرده و در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌شود (۱۲). علی‌رغم این واقعیت که AMPK تأثیر مثبتی بر سلامت ارگانیسم دارد، شواهد نشان از دخالت آن در ایجاد بیماری AD نیز دارد. به نظر می‌رسد AMPK متابولیسم انرژی را به شکل پذیری سیناپسی مرتبط می‌کند که به نوبه خود نشان می‌دهد کمبود انرژی با یک ناهنجاری در انتقال سیناپسی و اختلال حافظه مرتبط است (۱۳).

فعالیت بدنی می‌تواند از زوال شناختی و زوال عقل جلوگیری کند (۱۴). تمرینات هوازی و مقاومتی ممکن است کاهش شناختی را در افراد مسن مبتلا به AD به تأخیر بیندازد و از آن جلوگیری کنند؛ بنابراین، فعالیت بدنی به عنوان یکی از امیدوار کننده‌ترین، مؤثرترین و کم هزینه‌ترین روش‌ها برای پیشگیری و به تأخیر انداختن زوال شناختی در بیماران مبتلا به AD ظاهر می‌شود (۱۵).

با توجه به افزایش روزافزون بیماری آلزایمر، به نظر بهتر است که از روش‌هایی برای درمان استفاده شود که حداقل، بار مالی ناشی از درمان بیماری را کاهش داده و از سویی با کارایی بهتر به بهبود افراد مبتلا کمک کند. همان‌طور که اشاره شد استفاده از مکمل‌های آنتی اکسیدانی به همراه تمرین بدنی ممکن است یکی از این راه‌ها برای بهبود بیماری آلزایمر باشد، هر چند ساز و کارهای فیزیولوژیک آن به خوبی روشن نیست. از این رو، هدف از این تحقیق مقایسه تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی و مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی سیرتوئین‌های میتوکندریایی (SIRT3, SIRT4) و AMPK موش‌های آلزایمری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه آزمایشگاهی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد با کد IR.IAU.B.REC.1402.005، بر روی ۴۹ سر موش صحرایی با میانگین سنی ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزنی 20.0 ± 3.0 گرم انجام شد. نمونه‌ها در طی دوره پژوهش در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۴۵٪ و نور مناسب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین دسترسی آزاد و کافی به آب و غذای مخصوص حیوانات داشتند. نمونه‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه و یک هفته آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین به صورت تصادفی به ۷ گروه ۷ تایی کنترل سالم، آلزایمری، آلزایمری+مکمل سماق، آلزایمری+تمرین استقامتی، آلزایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق، آلزایمری+تمرین مقاومتی و آلزایمری+تمرین

مقاومتی+مکمل سماق تقسیم شدند. برای القای آلزایمر مقدار 8 mg/kg TMT ساخت شرکت سیگما آلد ریج به همراه $200 \mu\text{L}$ نرمال سالین به عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۶). از آزمون ماز (آزمون حافظه فضایی کوتاه مدت) برای سنجش حافظه استفاده شد (۱۷). سپس، سماق به نسبت ۱۰٪ با غذای موش‌ها مخلوط و آزادانه در اختیار نمونه‌ها قرار گرفت (۱۸).

برنامه تمرین استقامتی و مقاومتی: دوره تمرین به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود (۱۹). تمرین استقامتی شنا در استخر ویژه موش به ابعاد $50 \times 50 \times 80$ سانتی‌متر، دارای موج ساز و آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه سانتی‌گراد انجام شد. تمرین مقاومتی 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 گرفت. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری و استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود (جدول ۱) (۲۰). شدت تمرینات ۶۰٪-۵۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی بود.

جدول ۱. برنامه تمرین استقامتی و مقاومتی

هفته	مدت زمان (دقیقه)	برنامه تمرینات استقامتی		برنامه تمرینات مقاومتی	
		فاصله بین تمرین (ساعت)	درصد وزن	فاصله بین هر تکرار (ثانیه)	ست (ثانیه)
۱	۱۵	۲۴	۵۰	۳۰	۱۲۰
۲	۲۰	۲۴	۶۰	۳۰	۱۲۰
۳	۳۰	۲۴	۷۰	۳۰	۱۲۰
۴	۴۰	۲۴	۸۰	۳۰	۱۲۰
۵	۵۰	۲۴	۹۰	۳۰	۱۲۰
۶	۶۰	۲۴	۱۰۰	۳۰	۱۲۰
۷	۶۰	۲۴	۱۰۵	۳۰	۱۲۰
۸	۶۰	۲۴	۱۱۰	۳۰	۱۲۰
۹	۶۰	۲۴	۱۲۰	۵۰	۱۴۰
۱۰	۶۰	۱۲	۱۳۰	۵۰	۱۴۰
۱۱	۶۰	۱۲	۱۴۰	۶۰	۱۵۰
۱۲	۶۰	۱۲	۱۵۰	۶۰	۱۵۰

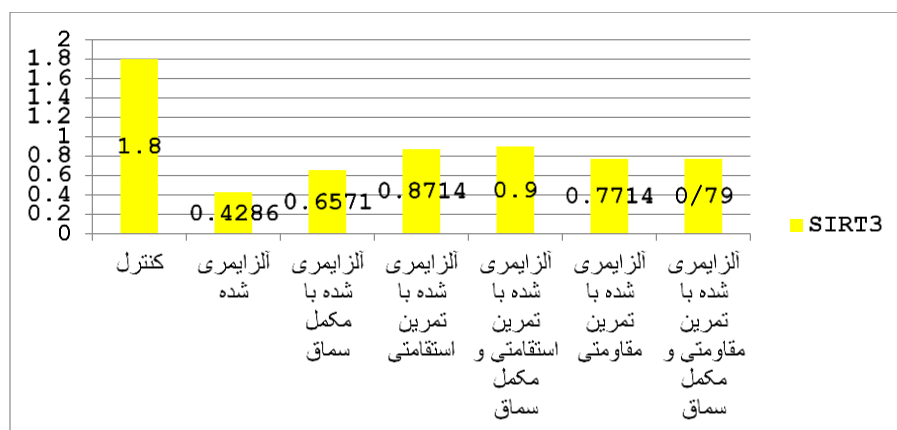
ارزیابی بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، نمونه‌ها توسط گاز پنتوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلد ریج بیهوش و نمونه خونی از قلب به مقدار ۵ سی‌سی گرفته شد. سپس سرم، توسط سانتریفیوژ ۱۰۰۰ دور در دقیقه جدا شد. برای اندازه‌گیری سطح SIRT3، از کیت الایزا ساخت انگلستان و حساسیت کمتر از ۰/۰۵۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و برای اندازه‌گیری سطح SIRT4 و AMPK، از کیت الایزا ساخت آمریکا و حساسیت کمتر از ۰/۱۲۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر استفاده شد.

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک، برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک سویه و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ انجام و $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد که القای آلزایمر باعث کاهش میزان SIRT3 در همه گروه‌های تحقیق نسبت به گروه کنترل می‌گردد (نمودار ۱). داده‌ها نشان داد که هم مصرف سماق و هم انجام تمرینات استقامتی و مقاومتی می‌تواند باعث افزایش میزان متغیر SIRT3 شوند که در این میان، انجام تمرینات استقامتی و استقامتی به همراه مصرف مکمل سماق بیشترین افزایش را در این متغیر سبب می‌شود (نمودار ۱).

نتایج تحلیل واریانس یک سویه SIRT3 نشان از وجود اختلاف معنی‌دار ($33/33 \pm 1/31$) بین گروه‌های مورد مطالعه داشت ($p < 0/0001$). برای بررسی اختلاف احتمالی موجود بین گروه‌های تحقیق آزمون تعقیبی توکی انجام شد که نتایج آن در جدول ۲ آمده است. همچنین نتایج نشان داد که القای آلزایمر باعث کاهش میزان SIRT4 در همه گروه‌های تحقیق نسبت به گروه کنترل می‌گردد. داده‌ها نشان داد که هم مصرف سماق و هم انجام تمرینات استقامتی و مقاومتی می‌توانند باعث افزایش میزان متغیر SIRT4 شوند که در این میان، انجام تمرینات استقامتی به همراه مصرف مکمل سماق بیشترین افزایش را در این متغیر سبب می‌شود (نمودار ۲).

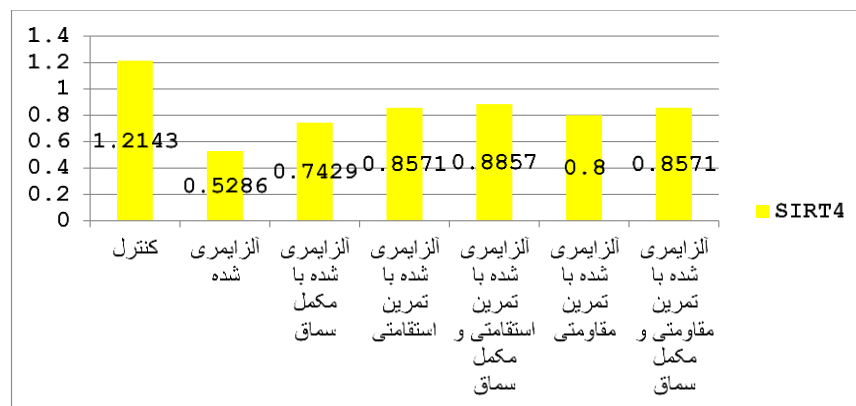


نمودار ۱. میانگین SIRT3 در هر یک از گروه‌های مختلف تحقیق

جدول ۲. بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین گروهی گروه‌های مختلف تحقیق متغیر SIRT3، به وسیله آزمون تعقیبی توکی

سلاط معنی داری گروه‌ها	آلزایمری+تمرین مقاومتی+مکمل سماق	آلزایمری+تمرین مقاومتی	آلزایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق	آلزایمری+تمرین استقامتی	آلزایمری+مکمل سماق	آلزایمری
کنترل	0/0001*	0/0001*	0/0001*	0/0001*	0/0001*	0/0001*
آلزایمری	0/048*	0/036*	0/001*	0/002*	0/047*	0/047*
آلزایمری+مکمل سماق	0/979	0/931	0/274	0/360		
آلزایمری+تمرین استقامتی	0/903	0/949	0/999			
آلزایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق	0/820	0/886				
آلزایمری+تمرین مقاومتی	0/999					

*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه است.



نمودار ۲. میانگین SIRT4 در هر یک از گروه‌های مختلف تحقیق

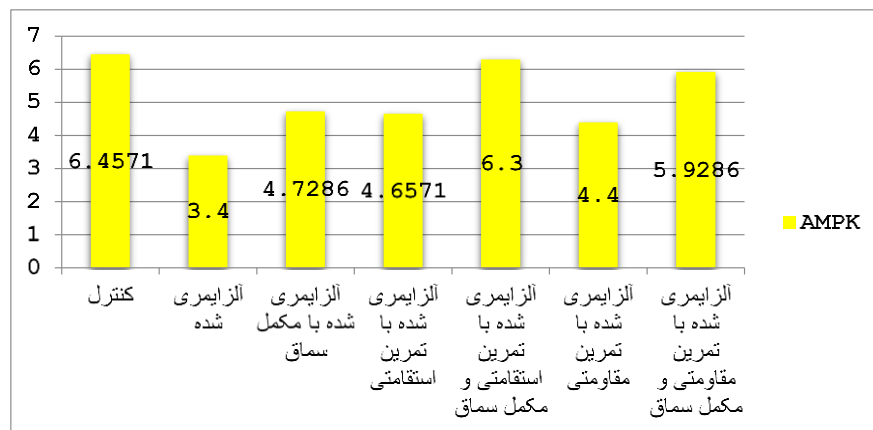
نتایج تحلیل واریانس یک سویه SIRT4 نشان از وجود اختلاف معنی‌دار ($12/590 \pm 0/295$) بین گروه‌های مورد مطالعه داشت ($p < 0/0001$). برای بررسی اختلاف احتمالی موجود بین گروه‌های تحقیق آزمون تعقیبی توکی انجام شد که نتایج آن در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین گروهی گروه‌های مختلف تحقیق متغیر SIRT4، به وسیله آزمون تعقیبی توکی

سطوح معنی‌داری گروه‌ها	آل‌زایمری+تمرین مقاومتی+مکمل سماق	آل‌زایمری+تمرین مقاومتی	آل‌زایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق	آل‌زایمری+تمرین استقامتی	آل‌زایمری+مکمل سماق	آل‌زایمری سماق
کنترل	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۴*	۰/۰۰۳*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*
آل‌زایمری	۰/۰۲۴*	۰/۰۲۹*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۱۴۷	۰/۰۰۱*
آل‌زایمری+مکمل سماق	۰/۹۷۶	۰/۹۹۲	۰/۵۹۱	۰/۵۴۰		
آل‌زایمری+تمرین استقامتی	۰/۹۷۷	۰/۹۲۳	۰/۹۹۹			
آل‌زایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق	۰/۹۸۳	۰/۹۴۰				
آل‌زایمری+تمرین مقاومتی	۰/۹۹۹					

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه است.

همچنین نتایج نشان داد که القای آل‌زایمر باعث کاهش میزان AMPK در همه گروه‌های تحقیق نسبت به گروه کنترل می‌گردد. داده‌ها نشان داد که هم مصرف سماق و هم انجام تمرینات استقامتی و مقاومتی می‌توانند باعث افزایش میزان متغیر SIRT4 شوند که در این میان، انجام تمرینات استقامتی به همراه مصرف مکمل سماق بیشترین افزایش را در این متغیر سبب می‌شود (نمودار ۳).



نمودار ۳. میانگین AMPK در هر یک از گروه‌های مختلف تحقیق

نتایج تحلیل واریانس یک سویه AMPK نشان از وجود اختلاف معنی‌دار ($9/179 \pm 8/260$) بین گروه‌های مورد مطالعه داشت ($p < 0/0001$). برای بررسی اختلاف احتمالی موجود بین گروه‌های تحقیق آزمون تعقیبی توکی انجام شد که نتایج آن در جدول ۴ آمده است.

نتایج تحلیل واریانس یک سویه آزمون ماز نشان از وجود اختلاف معنی‌دار ($123/7 \pm 0/95$) بین گروه‌ها داشت ($p < 0/0001$). آزمون تعقیبی نشان داد پس از دوره مداخله سطح حافظه در گروه آل‌زایمری در مقایسه با گروه تمرین استقامتی، گروه آل‌زایمری+سماق، گروه تمرین استقامتی+سماق و گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری داشت ($p < 0/0001$).

جدول ۴. بررسی وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف تحقیق متغیر AMPK، به‌وسیله آزمون تعقیبی توکی

سطوح معنی‌داری گروه‌ها	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری
	مقاومتی+مکمل سماق	مقاومتی	استقامتی+مکمل سماق	استقامتی	آل‌زایمری+تمرین	آل‌زایمری
کنترل	۰/۷۷۴	۰/۰۰۴*	۰/۹۹۹	۰/۰۴۲*	۰/۰۳۳*	۰/۰۰۱*
آل‌زایمری	۰/۰۰۲*	۰/۴۴۷	۰/۰۰۱*	۰/۱۳۱	۰/۱۴۳	
آل‌زایمری+مکمل سماق	۰/۵۷۰	۰/۹۹۵	۰/۰۵۰*	۰/۹۹۷		
آل‌زایمری+تمرین استقامتی	۰/۸۵۸	۰/۸۷۱	۰/۰۴۵*			
آل‌زایمری+تمرین استقامتی+مکمل سماق	۰/۸۹۰	۰/۰۰۹*				
آل‌زایمری+تمرین مقاومتی	۰/۰۴*					

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هم تمرینات استقامتی و هم مقاومتی موجب افزایش معنی‌دار میزان SIR3 و SIR4 می‌شود؛ اما در AMPK نسبت به گروه آل‌زایمری تأثیر معنی‌دار نبود. اضافه کردن سماق به برنامه تمرین استقامتی یا مقاومتی اثر معنی‌داری بر میزان SIR3 و SIR4 نداشت؛ اما در AMPK هر دو تمرین، تأثیر معنی‌دار داشتند.

در واقع، تأثیر ورزش بر فراوانی SIRT3 در بافت‌های انسان و جوندگان با گزارش‌هایی که نشان می‌دهد ورزش به طور سیستماتیک SIRT3 را افزایش نمی‌دهد، بحث برانگیز است. در حالی که مطالعات دیگر نتیجه می‌گیرند که دوره‌های منظم تمرین استقامتی، فراوانی SIRT3 را در چندین بافت افزایش می‌دهد (۲۱-۲۳). صرف نظر از سن، تمرینات استقامتی مزمن در بهبود بیان SIRT3 در ماهیچه‌های اسکلتی و سرم انسان مؤثر است. در یک مطالعه مشخص شد که ۸ هفته یا بیشتر تمرین استقامتی می‌تواند به طور مؤثر بیان SIRT3 را در عضله اسکلتی و سرم در افراد در هر سنی افزایش دهد (۲۴). در مقایسه با تمرینات استقامتی، تنها تعداد محدودی از مطالعات تأثیر تمرین مقاومتی بر بیان SIRT3 را بررسی کرده‌اند. یک مطالعه در افراد مسن نشان داد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بیان SIRT3 را افزایش داد (۲۴). در مقابل، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی سطح SIRT3 را در نوجوانان افزایش نمی‌دهد (۲۵). به طور مشابه، ۱۰ هفته تمرین مقاومتی نیز نتوانست سطح SIRT3 را در عضله اسکلتی افراد میانسال افزایش دهد (۲۶). در مجموع، این مطالعات نشان می‌دهد که تغییرات SIRT3 ناشی از ورزش وابسته به پروتکل است و تمرین مقاومتی می‌تواند سرکوب SIRT3 ناشی از پیری را بهبود بخشد، اما سطح SIRT3 را در نوجوانان و افراد میانسال بهبود نمی‌بخشد. این نتایج در مورد تمرین استقامتی با نتایج تحقیق حاضر همخوانی داشته؛ ولی در مورد تمرین مقاومتی، نتایج متناقض است. به این ترتیب انجام پروتکل‌های مختلف ممکن است دلیل ناهمخوانی نتایج تحقیقات باشد.

مکانیسم‌های فیزیولوژیک افزایش فعالیت سرتوئین ناشی از فعالیت بدنی به طور کامل مشخص نشده است، اما ممکن است با تغییرات ناشی از فعالیت بدنی در نسبت $NAD^+/NADH$ یا AMP/ATP واسطه شود. این توضیح توسط نتایج تحقیقی که گزارش داد ۱۰ هفته تمرین مقاومتی منجر به افزایش سطح NAD^+ عضلانی و فعالیت سرتوئین بالاتر در شرکت کنندگان میانسال و تمرین نکرده می‌شود، پشتیبانی می‌کند (۲۶). با مقایسه نتایج تحقیقات مشخص شد که ظرفیت آنزیمی در شرکت کنندگان جوان‌تر، نسبت به مسن‌تر بیشتر است (۲۷). در مجموع، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داد که فعالیت SIRT3 در پاسخ به مداخله ورزشی افزایش یافته و این افزایش ممکن است به طور بالقوه با اصلاحات رژیم غذایی بیشتر افزایش یابد (۲۷). نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر هم در مورد تمرین استقامتی و هم در مورد تمرین مقاومتی همخوانی نداشت. احتمالاً وجود ناکافی دوزهای مصرفی سماق و یا برنامه تمرینات موجب این نتایج متناقض شده باشد.

در تحقیقی دیگر مشخص شد که میزان دریافت مکمل روزراترول در دوزهای مختلف باعث ایجاد تغییرات مختلفی در متغیر SIRT3 می‌شود (۲۸). این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی نداشته و با توجه به نتایج تحقیق بالا، این فرض نیز می‌تواند مطرح شود که دوزهای متفاوت از مکمل سماق ممکن است منجر به تغییرات متفاوتی در میزان متغیر SIR3 و SIRT4 شود و عدم معنی‌داری تغییرات این متغیر ممکن است ناشی از ناکافی بودن میزان دریافت این مکمل باشد. در مطالعه‌ای دیگر مقایسه اثرات عصاره رزماری و فعالیت بدنی بر عملکرد هیپوکامپ و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی پیر مورد بررسی قرار گرفت و نتایج نشان داد که عصاره رزماری می‌تواند حافظه کاری و فعالیت آنتی‌اکسیدانی را در موش‌های مسن افزایش دهد (۲۹). همین طور

مکمل فلاوانول کاکائو متابولیسم NAD را افزایش می‌دهد و موجب تحریک متابولیسم سیرتوئین‌ها و بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود (۳۰). همچنین نتایج یک مطالعه نشان داد که تمرینات هوازی با مصرف زعفران باعث افزایش بیوژنز میتوکندری در موش صحرایی می‌شود (۳۱) که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد.

مطالعات اخیر نشان داده است که بسیاری از بیماری‌های متابولیک، از جمله چاقی، دیابت، کلسترول خون و بیماری قلبی عروقی، عوامل خطر برای اختلالات شناختی هستند و AD را افزایش می‌دهند. با در نظر گرفتن اینکه AMPK تنظیم‌کننده اصلی تعادل انرژی سلولی و کل بدن، از جمله متابولیسم گلوکز و لیپید و بیوژنز میتوکندری است، و سوسه‌انگیز است که AMPK با اختلالات متابولیک و AD مرتبط باشد. نتایج نشان می‌دهد که ورزش دوچرخه سواری با شدت متوسط (۹۰ دقیقه) در انسان منجر به افزایش فعالیت AMPK و فسفوریلاسیون در بیوپسی عضلانی می‌شود (۳۲). دویدن روی تردمیل در موش نیز منجر به افزایش فسفوریلاسیون AMPK در تمام عضلات گلیکولیتیک و اکسیداتیو مورد استفاده شده است (۳۲). این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی ندارد که ممکن است به دلیل برنامه‌های تمرینی متفاوت باشد. مشخص نیست که آیا این آسیب‌شناسی‌ها توسط مکانیسم‌های یکسانی ایجاد می‌شوند (مانند کمبود در فعال سازی AMPK)، یا اینکه از طریق ایجاد بیماری‌های عروق مغزی به وجود آمده است. با این حال، بسیاری از ویژگی‌های پاتولوژیک مشابه مرتبط با ناهنجاری‌های AMPK وجود دارد که در هر دو بیماری وجود دارد شامل اختلال عملکرد میتوکندری که یک عامل مهم در AD و سندرم متابولیک است (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر نتایج نشان داد که تمرینات مقاومتی حاد و مزمن می‌تواند باعث افزایش میزان AMPK شود که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی نداشت. به طور خاص، تمرینات با شدت بالا، فعالیت AMPK بیشتری را نشان می‌دهد، در حالی که فعالیت AMPK در گروه با شدت پایین بدون تغییر باقی می‌ماند که نشان می‌دهد فعالیت AMPK با شدت ورزش همبستگی مثبت دارد. علاوه بر این، گزارش شده است که AMPK بلافاصله پس از یک دوره تمرینات مقاومتی ۷۵٪ افزایش می‌یابد و فعالیت AMPK ارتباط نزدیکی با شدت تمرین دارد و میزان فعال شدن آن به بار تمرینی بستگی دارد (۳۳). دلیل این نتایج متضاد، می‌تواند ناشی از تفاوت شدت تمرین در این تحقیق با تحقیق حاضر باشد.

در نهایت نتایج ما بیانگر این مطلب بود که انجام فعالیت استقامتی و مقاومتی می‌تواند باعث بهبود متغیرهای مورد بررسی در این تحقیق شود و احتمالاً می‌تواند در جهت کاهش عوارض یا کند کردن روند بیماری آلزایمر مورد استفاده قرار گیرد. با توجه به نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر، لازم به نظر می‌رسد که تحقیقات مشابه با استفاده از دوزهای متفاوت دریافت مکمل سماق برای دستیابی به نسبت مناسب مکمل انجام شود. از طرفی اتخاذ سبک زندگی سالم با استفاده از رژیم‌های غذایی مناسب، به پیشگیری و درمان سندرم متابولیک کمک می‌کند. برای بررسی نقش بالقوه سیرتوئین‌ها، انجام بررسی در گروه‌های سنی مختلف و در بیماران با و بدون اختلالات متابولیک نیز پیشنهاد می‌گردد.

تضاد منافع: تضاد منافی وجود نداشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان به جهت حمایت مالی از تحقیق، همچنین از زحمات آقای دکتر کوروس دیوسالار که در انجام این طرح یاری رساندند، قدردانی می‌گردد.

References

- 1.Reddy PH, Oliver DM. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells*. 2019;8(5):488.
- 2.Azarian F, Farsi S, Hosseini SA, Azarbayjani MA. Effect of Endurance Training with Saffron Consumption on PGC1- α Gene Expression in Hippocampus Tissue of Rats with Alzheimer's Disease. *Ann Mil Health Sci Res*. 2020;18(1):e99131.
- 3.Alsamri H, Athamneh K, Pintus G, Eid AH, Iratni R. Pharmacological and Antioxidant Activities of *Rhus coriaria* L. (Sumac). *Antioxidants* (Basel). 2021;10(1):73.
- 4.Xi Y, Li W, Wang J, Yu M, Zeng X, Li H, et al. Cyanidin-3-O-glucoside alleviates trimethyltin chloride-induced neurodegeneration by maintaining glutamate homeostasis through modulation of the gut microbiota. *Food Sci Human Wellness*. 2024;13(2):1093-107.
- 5.Du Y. Acute Trimethyltin Poisoning Caused by Exposure to Polyvinyl Chloride Production: 8 Cases. *Am J Med Sci*. 2021;362(1):92-8.
- 6.Lee S, Ryu SM, Kim DH, Lee YE, Lee SJ, Kang S, et al. Neuroprotective effect of Geijigadaehwang-tang against trimethyltin-induced hippocampal neurodegeneration: An in vitro and in vivo study. *J Ethnopharmacol*. 2022;296:115451.
- 7.Oyarzabal A, Marin-Valencia I. Synaptic energy metabolism and neuronal excitability, in sickness and health. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(2):220-36.
- 8.Carrico C, Meyer JG, He W, Gibson BW, Verdin E. The Mitochondrial Acylome Emerges: Proteomics, Regulation by Sirtuins, and Metabolic and Disease Implications. *Cell Metab*. 2018;27(3):497-512.
- 9.Lee H, Kim SY, Lim Y. Lespedeza bicolor extract supplementation reduced hyperglycemia-induced skeletal muscle damage by regulation of AMPK/SIRT/PGC1 α -related energy metabolism in type 2 diabetic mice. *Nutr Res*. 2023;110:1-13.
- 10.Adav SS, Park JE, Sze SK. Quantitative profiling brain proteomes revealed mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019;12(1):8.
- 11.Perone I, Ghena N, Wang J, Mackey C, Wan R, Malla S, et al. Mitochondrial SIRT3 Deficiency Results in Neuronal Network Hyperexcitability, Accelerates Age-Related A β Pathology, and Renders Neurons Vulnerable to A β Toxicity. *Neuromolecular Med*. 2023;25(1):27-39.
- 12.Swerdlow RH. Mitochondria and Mitochondrial Cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1403-16.
- 13.Assefa BT, Tafere GG, Wondafrash DZ, Gidey MT. The Bewildering Effect of AMPK Activators in Alzheimer's Disease: Review of the Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9895121.
- 14.Chang J, Chen Y, Liu C, Yong L, Yang M, Zhu W, et al. Effect of Square Dance Exercise on Older Women With Mild Mental Disorders. *Front Psychiatry*. 2021;12:699778.
- 15.Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkwo OC, et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:660181.

16. Edalatmanesh M A, Sheikholeslami M, Rafiei S. Evaluation of brain-derived neurotrophic factor expression and spatial memory after valproic acid administration in animal model of hippocampal degeneration. *Feyz Med Sci J*. 2018;22(3):283-91. [In Persian]
17. Quillfeldt JA. Behavioral Methods to Study Learning and Memory in Rats. In: Andersen ML, Tufik S, editors. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer; 2016. p. 271-311.
18. Nagib RM. Hypolipidemic effect of sumac (*Rhus coriaria* L) fruit powder and extract on rats fed high cholesterol diet. *Bull National Nutr Inst Arab Repub Egypt*. 2017;50(5):75-98.
19. Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, Zivkovic V, Srejovic I, Parezanovic Ilic K, et al. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiol Res*. 2016;65(1):81-90.
20. Saremi A. Comparison of the effects of endurance, resistance and concurrent training on insulin resistance and adiponectin-leptin ratio in diabetic rat. *J Inflamm Dis*. 2017;21(3):e156026. [In Persian]
21. Koltai E, Bori Z, Osvath P, Ihasz F, Peter S, Toth G, et al. Master athletes have higher miR-7, SIRT3 and SOD2 expression in skeletal muscle than age-matched sedentary controls. *Redox Biol*. 2018;19:46-51.
22. Téglás T, Ábrahám D, Jókai M, Kondo S, Mohammadi R, Fehér J, et al. Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. *Biogerontology*. 2020;21(6):807-15.
23. Karvinen S, Silvennoinen M, Vainio P, Sistonen L, Koch LG, Britton SL, et al. Effects of intrinsic aerobic capacity, aging and voluntary running on skeletal muscle sirtuins and heat shock proteins. *Exp Gerontol*. 2016;79:46-54.
24. Johnson ML, Irving BA, Lanza IR, Vendelbo MH, Konopka AR, Robinson MM, et al. Differential Effect of Endurance Training on Mitochondrial Protein Damage, Degradation, and Acetylation in the Context of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(11):1386-93.
25. Vargas-Ortiz K, Pérez-Vázquez V, Figueroa A, Díaz FJ, Montaña-Ascencio PG, Macías-Cervantes MH. Aerobic training but no resistance training increases SIRT3 in skeletal muscle of sedentary obese male adolescents. *Eur J Sport Sci*. 2018;18(2):226-34.
26. Lamb DA, Moore JH, Mesquita PHC, Smith MA, Vann CG, Osburn SC, et al. Resistance training increases muscle NAD⁺ and NADH concentrations as well as NAMPT protein levels and global sirtuin activity in middle-aged, overweight, untrained individuals. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(10):9447-60.
27. Wasserfurth P, Nebl J, Rühling MR, Shammas H, Bednarczyk J, Koehler K, et al. Impact of Dietary Modifications on Plasma Sirtuins 1, 3 and 5 in Older Overweight Individuals Undergoing 12-Weeks of Circuit Training. *Nutrients*. 2021;13(11):3824.
28. Yan WJ, Liu RB, Wang LK, Ma YB, Ding SL, Deng F, et al. Sirt3-Mediated Autophagy Contributes to Resveratrol-Induced Protection against ER Stress in HT22 Cells. *Front Neurosci*. 2018;12:116.
29. Rasoolijazi H, Norouzi Ofogh S, Ababzadeh S, Mehdizadeh M, Shabkhiz F. Comparing the Effects of Rosemary Extract and Treadmill Exercise on the Hippocampal Function and Antioxidant Capacity in Old Rats. *Basic Clin Neurosci*. 2021;12(3):361-72.
30. Daussin FN, Cuillerier A, Touron J, Bensaid S, Melo B, Al Rewashdy A, et al. Dietary Cocoa Flavanols Enhance Mitochondrial Function in Skeletal Muscle and Modify Whole-Body Metabolism in Healthy Mice. *Nutrients*. 2021;13(10):3466.

31. Akbari-Fakhrabadi M, Najafi M, Mortazavian S, Rasouli M, Memari AH, Shidfar F. Effect of saffron (*Crocus sativus* L.) and endurance training on mitochondrial biogenesis, endurance capacity, inflammation, antioxidant, and metabolic biomarkers in Wistar rats. *J Food Biochem*. 2019;43(8):e12946.
32. Spaulding HR, Yan Z. AMPK and the Adaptation to Exercise. *Annu Rev Physiol*. 2022;84:209-27.
33. Zuo C, Ma X, Ye C, Zheng Z, Bo S. Acute and chronic functional and traditional resistance training improve muscular fitness in young males via the AMPK/PGC-1 α /irisin signaling pathway. *Environ Health Prev Med*. 2023;28:69.