

Research Paper

The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride



Fatemeh Tahvili¹, *Mozhgan Ahmadi²

1- Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

2- Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



Citation: Tahvili F, Ahmadi M. [The Effect of Endurance Training With Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride (Persian)]. Complementary Medicine Journal. 2020; 10(2):148-159. <https://doi.org/10.32598/cmja.10.2.896.2>

<https://doi.org/10.32598/cmja.10.2.896.2>



Article Info:

Received: 02 Jan 2020

Accepted: 23 May 2020

Available Online: 01 Jul 2020

Key words:

Alzheimer, Exercise training, Saffron extract, Interleukin 17, Interleukin 18, Rats

ABSTRACT

Objective The Pathological symptoms of Alzheimer's disease and the degeneration of nerve cells cause inflammation in these patients. This study aimed to investigate the effect of endurance training and saffron extract on the plasma levels of interleukin 17 and 18 in Alzheimer's rats by trimethyltin chloride.

Methods This experimental study was conducted on 32 male Sprague-Dawley rats weighing 180±20 grams. After Alzheimer's induction (by the intraperitoneal injection of 80 mg/kg trimethyltin chloride), the rats were randomly assigned into four groups: Control, training, saffron extract, saffron extract + training. The saffron extract was injected intraperitoneally at the dose of 25 mg/kg, daily, for eight weeks. Also, the endurance training program consisted of incremental running on the treadmill at a speed of 15 to 20 m/min. The program was performed in 15 to 30 minutes sessions, three sessions per week, for eight weeks. Finally, the obtained data were analyzed using two-way ANOVA at the P<0.05.

Results The results showed that exercise (P=0.10), saffron consumption (P=0.07), and the interaction of exercise and saffron consumption (P=0.06) did not significantly affect interleukin 17, in rats. Also, exercise (P=0.68), saffron consumption (P=0.84), and the interaction of exercise and saffron consumption (P=0.57) had no significant effect on interleukin 18, in rats.

Conclusion According to the results, it seems that exercise training and saffron extract do not affect the interleukin 17 and interleukin 18 in Alzheimer's rats.

Extended Abstract

1. Introduction

Alzheimer's Disease (AD) is considered as a global challenge, regarding the increase of old population in developing countries. The AD symptoms and neurodegeneration stimulate the glial cells to secrete pro-inflammatory cytokines. Moreover, the increasing level of

the proinflammatory cytokines leads to further production of Aβ₄₂ plaques and other proinflammatory cytokines, through the autocrine and paracrine pathways. Finally, this sequence of changes leads to more neurodegeneration in patients with AD [5].

No definite treatment has been defined for AD. However, some treatments decelerate and control the disease processes. It has been shown that physical trainings decrease the damage to the nervous and immune systems, in patients with

* Corresponding Author:

Mozhgan Ahmadi, PhD.

Address: Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 55229351

E-mail: mahmadi1376@gmail.com

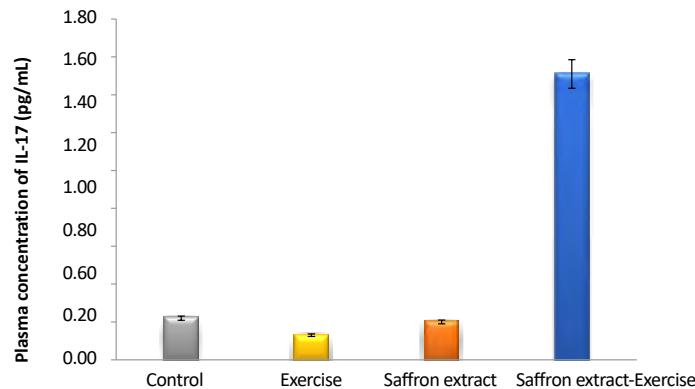


Figure 1. Mean and the Standard Deviation of IL-17 Changes in the Alzheimer's Rats, by Group

AD [10]. Also, the use of medicinal plants, such as saffron is proposed as another prevention and treatment [17]. Saffron is used to treat the complications of neurological disorders [25]. Yet, the inflammatory response to saffron remained to be studied in AD.

Interleukin (IL)-17 acts as a central regulator of the inflammatory response in the brain [7]. Also, IL-18 is one of the main regulators of the innate and acquired immune system [8]. The expressions of IL-17 and IL-18 in neurons are positively associated with each other [9]. Studies have reported inconsistent results on the association between aerobic exercise training and the plasma concentrations of IL-17 and IL-18. Aerobic exercise training has led to both increase [12] and decrease [11] in the plasma concentration of IL-17. Besides, studies show that exercise decreases [13] or does not affect [14] the plasma concentration of IL-18. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of endurance training and saffron extract on the plasma levels of IL-17 and IL-18, in trimethyltin chloride-induced Alzheimer's rats.

2. Materials and Methods

The study population included all the male Sprague-Dawley rats in the Animal Care Center of Islamic Azad University, Marvdasht City, Iran. A total number of 32 rats were selected as the study sample, based on the purposive sampling method. All the rats had four weeks of age and 180 ± 20 grams of weight. The selected rats were kept in the laboratory for a week to become adapted to the environment. Next, the AD was induced with the intraperitoneal injection of 80 mg/kg trimethyltin chloride. The Alzheimer's rats were randomly assigned into four groups: training, saffron extract, saffron extract + training, and control.

The endurance training program included incremental running on the treadmill at a speed of 15 to 20 m/min. The program was performed in 15 to 30 minutes sessions, three sessions per week, for eight weeks. After the completion of the training program, the plasma concentrations of IL-17 and IL-18 were determined using ELISA kits. Then, the two-way ANOVA was conducted to compare the differences in the

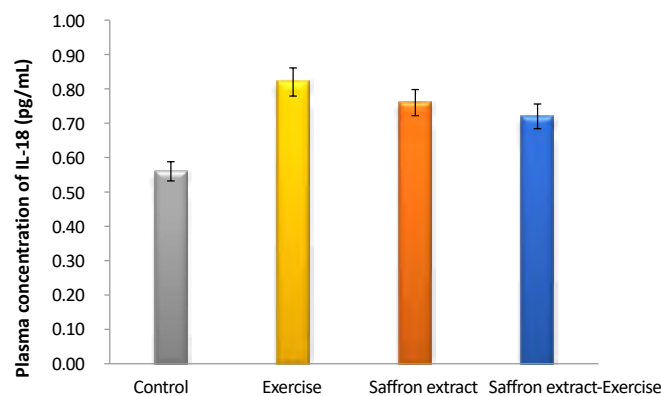


Figure 2. Mean and the Standard Deviation of IL-18 Changes in the Alzheimer's Rats, by Group

inflammatory indices. Besides, the statistical analyses were performed with SPSS-23 software.

3. Results

The two-way ANOVA represented that training ($P=0.10$), saffron extract ($P=0.07$), and the interaction of training and saffron extract ($P=0.06$) do not significantly affect the plasma IL-17 levels, in rats. Also, the effect size was calculated; the obtained eta values were 0.20, 0.24, and 0.26 for training, saffron extract, and the interaction of training and saffron extract, respectively (Figure 1). The two-way ANOVA was also used to compare the differences of IL-18 concentrations in the Alzheimer's rats. The results showed that training ($P=0.68$), saffron extract ($P=0.84$), and the interaction of training and saffron extract ($P=0.57$) do not significantly affect the plasma IL-18 levels, in rats. Also, the obtained eta values were 0.01, 0.00, and 0.02 for training, saffron extract, and the interaction of training and saffron extract, respectively (Figure 2).

4. Discussion

The present results indicated that eight weeks of endurance training, the use of saffron extract, and the interaction of endurance training and saffron extract do not significantly affect the plasma concentrations of IL-17 and IL-18, in Alzheimer's rats. The reactions of IL-17 and IL-18 have not been determined in the central nervous system. However, it is suggested that physical training leads to the release of cytokines in the bloodstream, and causes systematic effects, such as neuroprotection. Moreover, the high levels of physical activity reduce the chronic inflammation [33]. Energy consumption increases with the levels of physical activity, thus, exercise that expends more energy is likely to have more beneficial effects on the inflammatory condition. In the present study, the inflammatory responses to aerobic exercise may be influenced by the amount of consumed energy. Consuming more energy, longer training programs lead to a significant reduction in the inflammatory responses. Intense exercise releases proinflammatory cytokines, which produce anti-inflammatory cytokines, such as IL-2, IL-6, and IL-10. The consecutive production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines can initiate the production of IL-17 in peripheral blood and skeletal muscles [35]. Furthermore, the increase in anti-inflammatory cytokines may justify the decrease of IL-18 concentration [36].

Saffron has anti-inflammatory effects because it includes flavonoids, tannins, saponins, and crocins [39]. Crocin is ineffective at low doses [41], however, high doses of crocin have improved hippocampal function [42]. The inflammatory effects of saffron may be dose-dependent in Alzheimer's

patients. Also, the saffron's absorption, effectiveness, and adaptation to exercise have not been confirmed, regarding variables, such as physical function, hematological indicators, and body weight.

The main limitation of the present study was the lack of measurement of other related inflammatory factors. The measurement of inflammatory factors (such as IL-2, IL-6, and IL-10) helps to explain and interpret the results, especially in AD. It is recommended to investigate the oxidative damage indices following the consumption of saffron extract and exercise trainings in Alzheimer's rats.

5. Conclusion

According to the findings, exercise training and saffron extract do not affect the inflammatory factors, in rats with AD. These results can be caused by the inadequate exercise intervention period. However, manipulating the dose of saffron extract and the consumption period may lead to clear results. Few studies have been conducted on this issue, thus, further research is required to confirm the effect of exercise and saffron extract consumption on inflammatory factors in AD.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The present study was confirmed by the Ethics Committee of the Biomedical Research of Islamic Azad University, Marvdasht Branch (Ethics Code, IR.IAU.M.REC.1399.011).

Funding

This article has been extracted from the master's thesis of the first author in the Department of Sport Physiology, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Shiraz, Iran.

Authors' contributions

All authors equally contributed in preparing this paper.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

بررسی اثر تمرین استقامتی به همراه مصرف عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ موش‌های آرایمری توسط تری متیل تین کلرید

فاطمه تحویلی^۱، *مژگان احمدی^۲

۱. گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
۲. گروه تربیت بدنی، دانشکده علوم انسانی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۲ دی ۱۳۹۸

تاریخ پذیرش: ۰۳ خرداد ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۱ تیر ۱۳۹۹

مقدمه: گزارش شده است که علائم پاتولوژیک بیماری آرایمر و انحطاط سلول‌های عصبی موجب گسترش التهاب در این بیماران می‌شود. هدف از این پژوهش، بررسی اثر تمرین استقامتی به همراه مصرف عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ موش‌های آرایمری با تری متیل تین کلرید بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگودوالی با وزن 180 ± 20 گرم انتخاب و پس از القای آرایمر (با استفاده از تزریق درون‌صفاقی 80 kg/mg میلی گرم تری متیل تین کلرید) به طور تصادفی در چهار گروه کنترل، تمرین، عصاره زعفران و عصاره زعفران + تمرین قرار گرفتند. عصاره زعفران با دوز 25 kg/mg طی هشت هفته روزانه به صورت درون‌صفاقی تزریق شد. برنامه تمرین استقامتی شامل دویدن فزاینده روی دستگاه نوارگردان بدون شیب با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته به مدت هشت هفته اجرا شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دوطرفه در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تمرین ($P = 0.10$)، مصرف زعفران ($P = 0.07$) و تعامل تمرین و مصرف زعفران ($P = 0.06$) اثر معنی‌داری بر اینترلوکین ۱۷ موش‌های صحرایی ندارد. همچنین تمرین ($P = 0.68$)، مصرف زعفران ($P = 0.84$) و تعامل تمرین و زعفران ($P = 0.57$) اثر معنی‌داری بر اینترلوکین ۱۸ موش‌های صحرایی نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی و عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ در موش‌های صحرایی مبتلا به آرایمر تأثیر ندارد.

کلیدواژه‌ها:

آرایمر، تمرین استقامتی، عصاره زعفران، اینترلوکین-۱۷، اینترلوکین-۱۸، موش صحرایی

رادیکال‌های آزاد، نقایص میتوکندریال و مسمومیت با گلوتامات اشاره کرد [۳].

گزارش شده است که علائم پاتولوژیک AD و انحطاط سلول‌های عصبی موجب گسترش التهاب در این بیماران می‌شود [۴]. این تغییرات پاتولوژیک باعث تحریک سلول‌های گلیال برای آزادسازی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شوند. افزایش سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌تواند از طریق مسیرهای اتوکراین یا پاراکراین، برای تحریک سلول‌های گلیال در تولید بیشتر پلاک‌های Aβ42 و مولکول‌های پیش‌التهابی عمل کند؛ بنابراین، یک توالی ایجاد می‌شود که در آن واسطه‌های پیش‌التهابی با تحریک سلول‌های گلیال و از طریق فعال شدن مسیر مولکولی باعث انحطاط سلول‌های عصبی می‌شوند [۵]. اینترلوکین ۱۷ (IL-17) یک سایتوکاین

مقدمه

بیماری آرایمر^۱ شایع‌ترین و مهم‌ترین علت زوال عقل در افراد سالمند و یک اختلال عصبی غیر قابل برگشت و پیش‌رونده است که به طور تدریجی حافظه، مهارت‌های تفکر، عملکردهای شناختی و متعاقباً توانایی انجام فعالیت‌های روزانه را از بین می‌برد [۱، ۲]. با افزایش فعلی جمعیت سالمند در کشورهای توسعه‌یافته و در حال توسعه، بیماری آرایمر به عنوان یک چالش جهانی برای سلامتی در نظر گرفته شده است. تئوری‌های متعددی برای بیماری آرایمر مطرح شده‌اند که از جمله می‌توان به نقایص ژنتیکی، بیماری‌های ویروسی آهسته پیش‌رونده، نقایص فاکتورهای نوروتروفیلیک، آمیلوئید،

2. Interlukin-17

1. Alzheimer Disease (AD)

* نویسنده مسئول:

دکتر مژگان احمدی

نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، گروه تربیت بدنی.

تلفن: ۵۵۲۲۹۳۵۱ (۲۱) ۰۹۸+

پست الکترونیکی: mahmadi1376@gmail.com

است برای پیشگیری و یا درمان بیماری آلزایمر مفید باشد [۱۷]. خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی عصاره‌های آبی و الکلی زعفران در پژوهش‌های مختلفی گزارش شده است [۲۰-۱۸].

بیماری آلزایمر علاوه بر تخریب حافظه فضایی و اختلال در فعالیت‌های شناختی و رفتاری مثل تکلم و غیره، باعث اختلال در وضعیت التهابی فرد می‌شود [۲۱]. این اختلالات التهابی می‌تواند باعث وخیم‌تر شدن وضع بیمار شود و برای مراقبین از او نیز مشکلاتی را به وجود آورد. بنابراین لزوم بررسی بیشتر روش‌هایی برای کاهش مشکلات این بیماری احساس می‌شود.

با اینکه در خصوص فواید تمرین بدنی بر سازگاری‌های فیزیولوژیکی بیماران مبتلا به آلزایمر مطالعاتی انجام شده و تحقیقات فراوانی اثرات مفید ورزش را بر بهبود علائم عصب‌شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر بررسی کرده‌اند [۲۲-۲۴]، اما هنوز ابهامات زیادی در رابطه با تأثیر برنامه تمرینی بر تغییرات التهابی در افراد مبتلا به آلزایمر وجود دارد. از طرفی زعفران برای درمان بسیاری از عوارض ناشی از اختلالات عصب‌شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۵]. با این حال پاسخ التهابی به زعفران در بیماری آلزایمر مشخص نیست. با وجود مشکلات مذکور و بررسی این موارد حداقل در مدل حیوانی و اعمال تمرین ورزشی به همراه تجویز عصاره زعفران شاید بتوان گامی در جهت درمان اختلالات التهابی ناشی از بیماری آلزایمر برداشت. انتظار می‌رود با انجام تحقیق حاضر ضمن پاسخ به برخی از ابهامات موجود در تأثیر برنامه تمرینی بر فرایند التهابی، بتوان پیشنهادات مناسبی را در راستای نحوه انجام تمرینات و نیز پیش‌بینی پیامدهای احتمالی ارائه داد؛ بنابراین مطالعه حاضر قصد دارد به بررسی اثر تمرین استقامتی به همراه مصرف عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ موش‌های آلزایمری توسط تری متیل تین کلرید بپردازد.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری مورد مطالعه را موش‌های صحرایی نر نژاد اسپرگودوالی مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تشکیل می‌دادند که از میان آن‌ها ۳۲ سر موش صحرایی چهارهفته‌ای با وزن 180 ± 20 گرم به عنوان نمونه آماری انتخاب شدند. نمونه آماری این تحقیق، به روش نمونه‌گیری انتخابی هدف‌دار با توجه به شرایط وزنی و سنی انجام شد. موش‌های صحرایی پس از انتقال به محیط آزمایشگاه هفت روز در آزمایشگاه جهت سازگاری با محیط در قفس نگهداری شدند و فقط هنگام شست‌وشوی قفس‌ها از آن خارج می‌شدند. برای نگهداری موش‌های صحرایی از قفس‌های جنس پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو استفاده شد. برای جذب ادرار و مدفوع حیوانات و راحتی آن‌ها از تراشه و بریده‌های چوب استریل استفاده و یک روز در میان شست‌وشوی قفس‌ها انجام و تراشه‌های چوب نیز تعویض می‌شد. دمای مطلوب سالن نگهداری حیوانات ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا

پیش‌التهابی است که توسط سلول‌های Th-17 ترشح می‌شود و از طریق القای عوامل مختلف باعث ایجاد و تقویت التهاب می‌شود [۶]. این سایتوکاین از نظر ساختمانی در انواع متفاوت سلول‌ها از جمله ماکروفاژها، سلول‌های اندوتلیومی، سلول‌های عضله صاف عروقی، سلول‌های دندریتی و سلول‌های کوپفر^۳ تولید می‌شود. همچنین، اینترلوکین-۱۷ به طور عمده به وسیله نوروں‌های حسی و حرکتی در قشر مغز و توسط هیپوکامپ و نخاع بیان می‌شود.

با توجه به بیان اینترلوکین-۱۷ در نوروں‌ها، تصور می‌شود که این سایتوکاین پیش‌التهابی قوی به عنوان یک تنظیم‌کننده مرکزی پاسخ التهابی در مغز عمل می‌کند [۷]. اینترلوکین-۱۸ نیز تنظیم‌کننده مهم واکنش‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی است که گیرنده‌های آن در سیستم عصبی مرکزی (CNS)^۴ بیان شده و در فرایندهای عصبی التهابی نقش ایفا می‌کند [۸]. بیان IL-17 با بیان IL-18 ارتباط مثبت دارد [۹].

درمان قطعی برای این بیماری وجود ندارد، با این حال برخی درمان‌ها قادرند روی روند بیماری اثر کندکننده و کنترل‌کننده داشته باشند. نشان داده شده است که تمرین بدنی سبب کاهش تخریب سیستم عصبی و ایمنی در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شود [۱۰]. همچنین گزارش شده که تمرینات هوازی موجب کاهش میزان اینترلوکین-۱۷ پلازما می‌شود [۱۱] در حالی که پژوهشگران دیگر مشاهده کردند که تمرینات هوازی موجب افزایش اینترلوکین ۱۷ در موش‌های سوری شده است [۱۲]، همچنین کاهش [۱۳] و عدم تغییر معنادار [۱۴] اینترلوکین ۱۸ متعاقب تمرین گزارش شده است.

یکی دیگر از راه‌های غیردارویی پیشگیری و درمان بیماری‌ها استفاده از گیاهان دارویی است. زعفران گیاهی کوچک و چندساله از خانواده زنبق به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر و پیازدار است که پیاز آن تقریباً گروی و پوشیده از غشاهای نازک قهوه‌ای است. زعفران، یک چاشنی غذایی پر مصرف است که دارای اثرات فارماکولوژیک متعدد و قوی است [۱۵] که عصاره و تنتور آن در طب سنتی به عنوان تسهیل‌کننده هضم غذا، اشتهاآور، آرام‌بخش، معرق، خلط‌آور، محرک، قاعدگی‌آور، سقط‌کننده جنین استفاده شده و همچنین برای درمان اختلالات کبد و کیسه صفرا، اسپاسم، کرامپ، درد دندان و لته، التهاب مخاط بینی و گلو، نفخ، بی‌خوابی، افسردگی، اختلالات شناختی، تشنج، کمردرد، سرفه آسم، برونشیت، تب، استفراغ، سرخک، مخملک، عفونت‌های ادراری و غیره به کار رفته است [۱۶]. همچنین زعفران با دارا بودن ترانس کروسین-۴، دی جنتی بیوزیل استر کروسیتین (کروسین) و دی متیل کروسیتین از تشکیل فیبریل‌های آمیلوئید بتا (Amyloid β 1-40) جلوگیری کرده و فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را مهار می‌کند. به همین علت پیشنهاد شده که استفاده از زعفران و مواد مؤثر آن ممکن

3. Kupffer

4. Central Nervous System

تهیه و مصرف زعفران

جهت تهیه عصاره زعفران، ۹/۲ گرم زعفران را در ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر دیونایز ریخته و مخلوط به مدت شانزده ساعت در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد انکوبه شد. سپس محلول از صافی عبور داده شد و در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شد و در هنگام تزریق با دز ۲۵ kg/mg به صورت درون صفاقی تزریق شد [۲۷].

پروتکل تمرین استقامتی

پروتکل تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوارگردان بدون شیب (شیب صفر درصد) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته بود. برای گرم کردن حیوانات در جلسات تمرین، ابتدا پس از قرار دادن حیوانات روی دستگاه نوارگردان، حیوانات ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت هشت متر در دقیقه دویدند، سپس برنامه تمرینی اجرا شد. پس از اتمام برنامه تمرینی، به منظور اجرای برنامه سرد کردن، سرعت دستگاه به طور معکوس کاهش داده شد تا سرعت دستگاه به صفر برسد. این برنامه حدود پنج تا هفت دقیقه ادامه داشت [۲۸] (جدول شماره ۱).

نمونه گیری خون و اندازه گیری متغیرهای آزمایشگاهی

۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین، آزمودنی ها در حالی که سیر بودند (چهار ساعت قبل از کشته شدن، غذا از قفس برداشته، اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی که ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بود بیهوش شدند و بلافاصله خون از بطن راست آن ها با سرنگ آغشته به مایع EDTA جمع آوری و در لوله حاوی EDTA ریخته شد و پلاسما جمع آوری شده تجزیه و تحلیل شد. میزان IL-17 پلاسما بر مبنای واحد پیکوگرم بر میلی لیتر با استفاده از کیت ELISA و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت، شرکت ابکام آمریکا (Rat Elisa Kit 96t - abcam America)، تعیین شد. ضریب پراکندگی

۶۵ درصد بود. چرخه روشنایی نیز هر دوازده ساعت یکبار به طور دقیق توسط تنظیم کننده الکترونیکی نور سالن نگهداری حیوانات آزمایشگاهی کنترل شد.

در این پژوهش غذای مورد نیاز آزمودنی به صورت پلت از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی سلول های بنیادی شیراز تهیه شد و به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار گرفت. آب مورد نیاز نیز به صورت آزاد در بطری های ویژه حیوانات آزمایشگاهی تأمین شد. پس از انتقال موش های صحرائی به محیط آزمایشگاهی و ماندن آن ها به مدت یک هفته در قفس جهت سازگاری با محیط، آن ها به وسیله تری متیل تین آلزایمری شدند. این نوروتوکسین به صورت اختصاصی نورون های هیپوکامپ را در نواحی مختلف آن دچار آپوپتوز کرد. تزریق مقدار هشت میلی گرم بر کیلوگرم وزن موش صحرائی در گروه های مورد مطالعه به صورت درون صفاقی طی یک مرحله انجام شد (به عنوان مثال برای یک موش صحرائی با وزن ۲۵۰ گرم مقدار ۰/۲۵۰ میلی لیتر از محلول تری متیل تین تزریق شد). پس از تزریق تری متیل تین، یکسری علائم رفتاری در موش های صحرائی مشاهده شد: رعشه های عضلانی، افزایش دمای بدن، خونریزی از چشم و بینی، حالت تهوع، تشنج و پیچ و تاب های دمی. موش های صحرائی به صورت هدفمند و در دسترس به طور تصادفی با توجه به جدول مورگان برای تعیین حجم نمونه و به منظور بررسی اثرات تری متیل تین در القای مدل حیوانی آلزایمر و بررسی اثرات تمرین استقامتی و زعفران به چهار گروه هشت سری تقسیم بندی شدند.

طرز تهیه محلول تری متیل تین کلرید

جهت تهیه محلول تری متیل تین کلرید (TMT)، ۸۰ میلی گرم از این ماده ساخت شرکت فلوکا آلمان درون ۱۰ میلی لیتر حلال (نرمال سالین) حل و برای تزریق به موش های صحرائی آماده شد. به ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرائی، مقدار ۱ میلی لیتر از این محلول آماده شد [۲۶].

5. Trimethyltin Chloride

جدول ۱. برنامه تمرین استقامتی

مدت (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	هفته
۱۵ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه	اول
۱۵ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه	دوم
۲۰ دقیقه	۱۷ متر بر دقیقه	سوم
۲۰ دقیقه	۱۷ متر بر دقیقه	چهارم
۲۵ دقیقه	۱۹ متر بر دقیقه	پنجم
۲۵ دقیقه	۱۹ متر بر دقیقه	ششم
۳۰ دقیقه	۲۰ متر بر دقیقه	هفتم
۳۰ دقیقه	۲۰ متر بر دقیقه	هشتم

تمرین و زعفران معنی دار نیست ($P=0/57$) همچنین در محاسبه اندازه اثر، مقدار اتای به دست آمده برای تمرین، مصرف زعفران و اثر تعاملی تمرین و مصرف زعفران بر اینترلوکین ۱۸ به ترتیب برابر با $0/01$ ، $0/00$ و $0/02$ بود (تصویر شماره ۲).

بحث

یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی، مصرف عصاره زعفران و همچنین اثر تعاملی تمرین استقامتی و مصرف عصاره زعفران بر اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۱۸ در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر تأثیر معنی داری نداشت. نتایج مطالعاتی که عدم تغییر اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۱۸ را در پی فعالیت بدنی گزارش کرده‌اند [۳۰، ۲۹، ۱۴] با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد.

پاسخ اینترلوکین ۱۷ و اینترلوکین ۱۸ به تمرینات ورزشی در دستگاه عصبی مرکزی مشخص نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. به دلیل پیچیده بودن مکانیسم‌های مشارکت سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی و به این دلیل که این سایتوکاین‌ها از طریق مسیرهای وابسته به یکدیگر می‌توانند دارای اثرات پیش یا ضدالتهابی باشند، مطالعه نقش سایتوکاین‌ها در آسیب عصبی بسیار چالش‌برانگیز است. مشخص شده است که فعالیت ورزشی به فعال شدن سیستم ایمنی منجر می‌شود. آزاد شدن سایتوکاین‌ها به درون جریان خون بر اثر فعالیت ورزشی به عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی آثار سیستمیک فعالیت ورزشی، از جمله حفاظت عصبی معرفی شده است. هر چند مکانیسم دقیق حفاظت عصبی ناشی از درمان با فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص نشده است، مطالعات انجام شده مکانیسم‌های متعددی را پیشنهاد کرده‌اند که می‌توان به تقویت سد خونی مغزی، گسترش شبکه مویرگی و شریانی مغز، بهبود متابولیسم مغز و کاهش اختلالات متابولیک، تنظیم افزایشی بیان نوروتروفین‌ها، کاهش التهاب، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز اشاره کرد [۳۲، ۳۱].

گزارش شده است که التهاب مزمن با افزایش سطح فعالیت بدنی

و حساسیت برآورد این روش به ترتیب $1/1$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و $15/6-1000$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. میزان IL-18 پلاسما نیز بر مبنای واحد پیکوگرم بر میلی‌لیتر با استفاده از کیت ELISA و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت، شرکت اِبکام آمریکا تعیین شد. ضریب پراکندگی و حساسیت برآورد این روش به ترتیب <1 پیکوگرم بر میلی‌لیتر و $6/25-400$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از اینکه نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرو وایک تأیید شد، از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه برای بررسی تغییرات شاخص‌های ضدالتهابی بین گروه‌ها استفاده شد. تمام عملیات آماری پژوهش با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد و سطح معنی داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

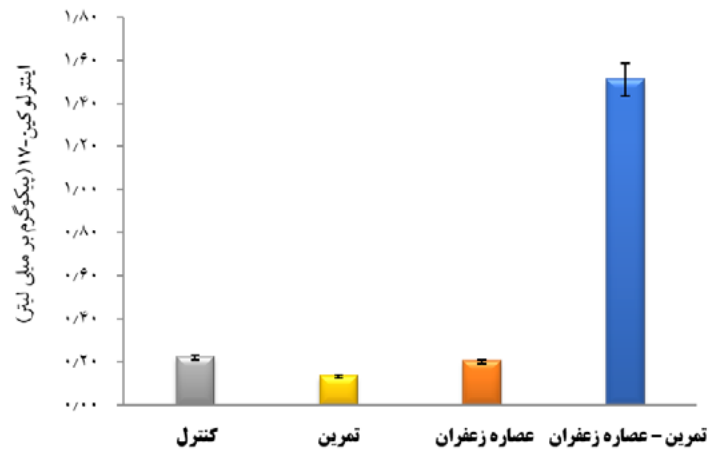
یافته‌ها

در جدول شماره ۲ میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه‌های مختلف نشان داده شده است. جهت بررسی اثر تمرین استقامتی همراه با مصرف زعفران بر اینترلوکین ۱۷ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر، از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد تمرین ($P=0/10$)، مصرف زعفران ($P=0/07$) و اثر تعاملی تمرین و مصرف زعفران ($P=0/06$) اثر معنی داری بر اینترلوکین ۱۷ موش‌های صحرایی ندارد. همچنین در محاسبه اندازه اثر، مقدار اتای به دست آمده برای تمرین، مصرف زعفران و اثر تعاملی تمرین و مصرف زعفران بر اینترلوکین ۱۷ به ترتیب برابر با $0/24$ ، $0/20$ و $0/26$ بود (تصویر شماره ۱).

جهت بررسی اثر تمرین استقامتی همراه با مصرف زعفران بر اینترلوکین ۱۸ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر، از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه استفاده شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس دوطرفه نشان داد تمرین ($P=0/68$) و مصرف زعفران ($P=0/84$) اثر معنی داری بر اینترلوکین ۱۸ موش‌های صحرایی ندارد و اثر تعاملی

جدول شماره ۲. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار			
	کنترل	تمرین	مصرف زعفران	تمرین عصاره زعفران
اینترلوکین ۱۷ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	$0/22 \pm 0/02$	$0/13 \pm 0/07$	$0/28 \pm 0/02$	$1/51 \pm 1/33$
اینترلوکین ۱۸ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	$0/56 \pm 0/26$	$0/84 \pm 0/82$	$0/76 \pm 0/46$	$0/72 \pm 0/31$

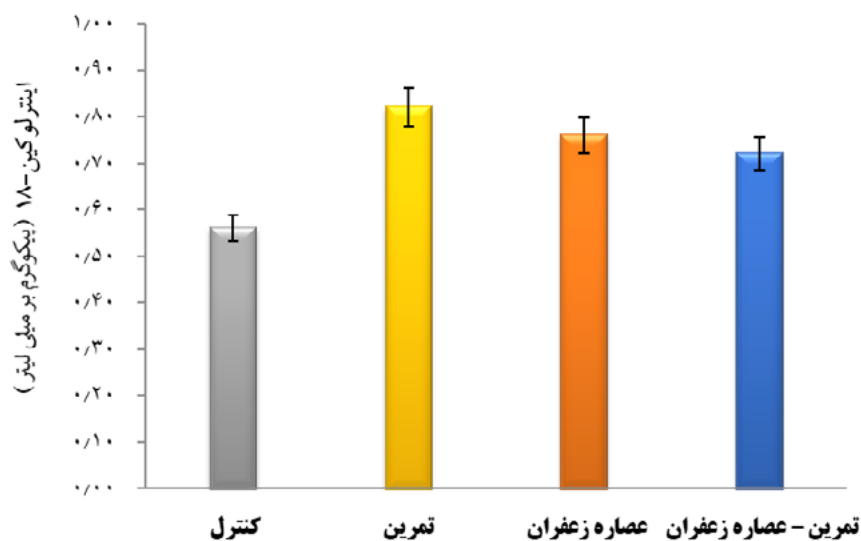


تصویر ۱. میانگین و انحراف معیار تغییرات اینترلوکین ۱۷ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر در گروه‌های مختلف

پیش‌التهابی می‌شود و این سایتوکین‌ها، سایتوکین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین ۲، ۶ و ۱۰ تولید می‌کنند. به نظر می‌رسد تولید متوالی سایتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی دلیل شروع تولید اینترلوکین ۱۷ از طریق لکوسیت‌های محیطی خون و عضله اسکلتی باشد [۳۵]. همچنین در خصوص سازوکار احتمالی ارائه‌شده بر تغییرات اینترلوکین ۱۸، بیان شده که افزایش سایتوکین‌های ضدالتهابی ممکن است توجیهی بر کاهش اینترلوکین ۱۸ باشد [۳۶]. با این حال در تحقیق حاضر سطوح شاخص‌های ضدالتهابی اندازه‌گیری نشد که از محدودیت‌های این تحقیق به شمار می‌رود.

برخی از پژوهش‌ها، تغییرات معنی‌داری را گزارش کرده‌اند. نتایج مطالعه علیزاده و همکاران تحت عنوان «تأثیر تمرینات

کاهش می‌یابد [۳۳]. با توجه به اینکه با افزایش سطح فعالیت بدنی میزان انرژی مصرفی نیز افزایش می‌یابد، تمرین ورزشی‌ای که بتواند انرژی بیشتری صرف کند احتمالاً آثار مفیدتری در وضعیت التهابی دارد؛ بنابراین، در مطالعه حاضر، پاسخ نشانگرهای التهابی به تمرین هوایی شاید به دلیل میزان انرژی مصرفی حیوانات باشد. همچنین، می‌توان پیشنهاد کرد دوره‌های تمرین طولانی‌تر از طریق صرف انرژی بیشتر به کاهش معناداری در این نشانگرهای التهابی بینجامد. گافین نیز اظهار داشته است که شدت تمرین عامل مهمی در تغییر سایتوکین اینترلوکین ۱۷ است به طوری که با افزایش شدت تمرین سطح این سایتوکین افزایش می‌یابد [۳۴]. احتمالاً سازوکار درگیر، مربوط به این موضوع است که ورزش شدید سبب رهاسازی سایتوکین‌های



تصویر ۲. میانگین و انحراف معیار تغییرات اینترلوکین ۱۸ موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر در گروه‌های مختلف

بنابراین این احتمال وجود دارد که نتایج توسط رادیکال‌های آزاد مخدوش شوند، بنابراین پیشنهاد می‌شود در تحقیقی میزان شاخص‌های آسیب اکسیداتیو به دنبال مصرف عصاره زعفران و تمرین در موش‌های آزمایشی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های تحقیق، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی و عصاره زعفران بر عوامل التهابی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر تأثیر ندارد، کافی نبودن دوره مداخله ورزش (تواتر و شدت تمرینات) می‌تواند از جمله علل احتمالی عدم اثربخشی تمرین بر متغیرهای پیش گفته باشد. شاید بتوان با دستکاری میزان دُز عصاره زعفران همچنین مدت طولانی‌تر مصرف آن در نمونه‌های مبتلا به آلزایمر نیز به نتایج واضح‌تری دست یافت. با وجود این، با توجه به مطالعات اندک انجام‌شده در این رابطه، تأیید تأثیر فعالیت ورزشی و مصرف عصاره زعفران بر عوامل التهابی در بیماری آلزایمر نیاز به تحقیقات بیشتر، عمیق‌تر و دقیق‌تری دارد.

محدودیت‌هایی نیز در تحقیق حاضر وجود داشت که از جمله می‌توان به مطالعه روی نمونه‌های حیوانی اشاره کرد. از دیگر محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر فاکتورهای التهابی مرتبط با آلزایمر اشاره کرد. اندازه‌گیری فاکتورهای التهابی (اینترلوکین ۲، ۶ و ۱۰) نیز می‌تواند در تبیین و تفسیر بهتر نتایج به‌ویژه در نمونه‌های مبتلا به آلزایمر کمک کند. این نقطه ضعف پژوهشی، پیشنهادی برای مطالعات آینده به منظور اندازه‌گیری این فاکتورهای التهابی در آزمودنی‌های مبتلا به آلزایمر است.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت با شماره IAU.M.REC.1399.011 اجرا شد.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دوره کارشناسی ارشد نویسنده اول در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت است.

مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در مشارکت برای تکمیل این مقاله سهم یکسانی دارند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله هیچ‌گونه تعارضی در منافع اعلام نکردند.

هواری و بی‌هواری همراه با امگا-۳ در موش‌های نر نژاد سوری در اینترلوکین ۱۷ پلاسما در دو گروه پس از هشت هفته تفاوت معنی‌داری را نشان داد [۳۷]. دازوا و همکاران نیز در تحقیقی روی موش‌های تمرین‌کرده با بررسی مقادیر اینترلوکین ۱۷ پس از یک جلسه فعالیت ورزشی شدید کوتاه‌مدت گزارش دادند مقادیر این سایتوکاین در حد معنی‌داری افزایش پیدا کرده است [۲۸]، همچنین گزارش شده است که برنامه تمرینی هواری به مدت دوازده هفته سطوح سرمی IL-18 مردان سالمند را کاهش می‌دهد [۱۳]. نتایج متناقض در این مطالعات می‌تواند به دلیل اختلاف نمونه‌های آماری، تفاوت در شدت، مدت و نوع برنامه تمرینی باشد.

همان‌طور که ذکر شد آلزایمر ارتباطی قوی با التهاب و استرس اکسیداتیو دارد همچنین، گزارش شده است که زعفران دارای اثرات ضدالتهابی است که این عمل آن توسط فلاونوئیدها، تانن‌ها، ساپونین‌ها و کروسین‌های موجود در آن انجام می‌شود [۳۹]. در مطالعه‌ای روی نمونه‌های حیوانی، دریافت دهانی ۱۲۵-۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره زعفران به‌تنهایی اثری بر یادگیری موش‌ها نداشته است [۴۰]. در تحقیق دیگری گزارش شده است که کروسین در دُزهای پایین بی‌اثر بوده است [۴۱]. با این حال دُزهای بالای کروسین در تزریق داخل بطنی به‌تنهایی باعث بهبود عملکرد هیپوکامپ شده است [۴۲]. با توجه به اینکه فرایند التهاب با تولید متابولیت‌های التهابی (به‌خصوص تولید بتا آمیلوئیدها) افزایش می‌یابد و چون رادیکال‌های آزاد به عنوان واسطه مسمومیت عصبی ناشی از پروتئین بتا آمیلوئید در ایجاد بیماری آلزایمر شناخته شده‌اند (به طوری که طبق گزارشات موجود بتا آمیلوئید تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون لیپیدها را در سلول‌های عصبی افزایش داده، منجر به مرگ سلولی می‌شود)؛ بنابراین درمان با عصاره زعفران به عنوان یک مانع ایجاد واکنش‌های اکسیداسیون ناشی از بتا آمیلوئید، می‌تواند در بهبود حافظه مؤثر باشد [۴۳].

این احتمال وجود دارد که اثرات التهابی زعفران در آزمودنی‌های مبتلا به آلزایمر وابسته به دُز آن باشد. همچنین جذب و اثرگذاری زعفران و یا بروز سازگاری با تمرینات توسط متغیرهای دیگری مانند عملکرد بدنی، شاخص‌های هماتولوژیکی و وزن بدن تأیید نشده‌اند و معلوم نیست که آیا واقعاً دلیل اثرگذار نبودن این متغیرها مربوط به ناکافی بودن تمرین و یا جذب نشدن زعفران و یا پایین بودن دُز و غیره است یا خیر؛ بنابراین تحقیقات بیشتر در این زمینه به درک بهتر نتایج کمک می‌کند. تمرین هواری از نقاط قوت تحقیق حاضر بود؛ چراکه این نوع تمرین با وجود محدودیت‌های اجرایی، پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوتی نسبت به برنامه‌های تمرینی دیگر می‌تواند به همراه داشته باشد.

همان‌طور که ذکر شد بتا آمیلوئید، تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون لیپیدها را در سلول‌های عصبی افزایش می‌دهد؛

References

- [1] Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, et al. Alzheimer's disease: A review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. *Current Medicinal Chemistry*. 2018; 25(26):3141-59. [DOI:10.2174/0929867323666161213101126] [PMID]
- [2] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2019; 14(1):32. [DOI:10.1186/s13024-019-0333-5] [PMID] [PMCID]
- [3] Chen XQ, Mobley WC. Alzheimer disease pathogenesis: Insights from molecular and cellular biology studies of Oligomeric A β and Tau species. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13:659. [DOI:10.3389/fnins.2019.00659] [PMID] [PMCID]
- [4] Chiroma SM, Hidayat Baharudin MT, Mat Taib CN, Amom Z, Jagadeesan S, Mohd Moklas MA. Inflammation in Alzheimer's disease: A friend or foe? *Biomedical Research and Therapy* 2018; 5(8):2552-64. https://www.researchgate.net/profile/Mohamad_Aris_Mohd_Moklas/publication/327144550
- [5] Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer's & Dementia*. 2008; 4(4):242-50. [DOI:10.1016/j.jalz.2007.08.004] [PMID]
- [6] Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 family cytokines: Signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2018; 10(4):a028522. [DOI:10.1101/cshperspect.a028522] [PMID] [PMCID]
- [7] Liu Q, Xin W, He P, Turner D, Yin J, Gan Y, et al. Interleukin-17 inhibits adult hippocampal neurogenesis. *Scientific Reports*. 2014; 4:7554. [DOI:10.1038/srep07554] [PMID] [PMCID]
- [8] Alboni S, Cervia D, Sugama Sh, Conti B. Interleukin 18 in the CNS. *Journal of Neuroinflammation*. 2010; 7:9. [DOI:10.1186/1742-2094-7-9] [PMID] [PMCID]
- [9] Tang X. Analysis of interleukin-17 and interleukin-18 levels in animal models of atherosclerosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019; 18(1):517-22. [DOI:10.3892/etm.2019.7634]
- [10] Kelly ÁM. Exercise-induced modulation of Neuroinflammation in models of Alzheimer's disease. *Brain Plasticity*. 2018; 4(1):81-94. [DOI:10.3233/BPL-180074] [PMID] [PMCID]
- [11] Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *International Immunopharmacology*. 2010; 10(11):1415-9. [DOI:10.1016/j.intimp.2010.08.008] [PMID]
- [12] Alizadeh H, Daryanoosh F, Mehrabani D, Kooshki Jahromi M. [Evaluating inflammatory index changes and muscle injuries in male mice after 8 weeks of aerobic exercise and Omega-3 consumption (Persian)]. *Journal of Sport Biosciences*. 2012; 4(10):77-94. [DOI:10.22059/JSB.2012.21999]
- [13] Kabir B, Taghian F, Ghatre-Samani K. [Effect of aerobic training on levels of interleukin-18 and C-reactive protein in elderly men (Persian)]. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2014; 16(3):8-15. <http://journal.skums.ac.ir/article-1-1482-en.html>
- [14] Nikeresht M, Taheri-Kalani A. [Comparison of serum interleukin-18 and C-reactive protein levels in obese and non-obese young men: Effects of exercise training and obesity (Persian)]. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018; 25(2):205-15. http://jsums.medsab.ac.ir/article_1049.html
- [15] Razak SIA, Hamzah MSA, Yee FC, Kadir MRA, Nayan NHM. A review on medicinal properties of saffron toward major diseases. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*. 2017; 32(2):98-116. [DOI:10.1080/10496475.2016.1272522]
- [16] Milajerdi AR, Mahmoudi M. [Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases (Persian)]. *Clinical Excellence*. 2014; 3(1):108-27. <http://ce.mazums.ac.ir/article-1-139-en.html>
- [17] Kianbakht S. [A systematic review on pharmacology of saffron and its active constituents (Persian)]. *Journal of Medicinal Plants*. 2008; 7(28):1-27. <http://jmp.ir/article-1-402-en.html>
- [18] Sofiane G, Nouioua W, Ouarda D. Antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory activities development of methanol extract of saffron (*Crocus sativus* L.) flowers wastes. *PhytoChem & BioSub Journal*. 2019; 13(2):102-9. [DOI:10.163.pcbjsj/2019.13.-2-102]
- [19] Rahaiee S, Moini S, Hashemi M, Shojaosadati SA. Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): A review. *Journal of Food Science and Technology*. 2015; 52(4):1881-8. [DOI:10.1007/s13197-013-1238-x] [PMID] [PMCID]
- [20] Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi GR, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (saffron) and its main active constituents: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2019; 22(4):334-44. [DOI:10.22038/ijbms.2019.34365.8158] [PMID] [PMCID]
- [21] Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2018; 4(1):575-90. [DOI:10.1016/j.trci.2018.06.014] [PMID] [PMCID]
- [22] Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: A meta-analysis. *BMC Geriatrics*. 2019; 19(1):181. [DOI:10.1186/s12877-019-1175-2] [PMID] [PMCID]
- [23] Tari AR, Norevik CS, Scrimgeour NR, Kibro-Flatmoen A, Storm-Mathisen J, Bergersen LH, et al. Are the neuroprotective effects of exercise training systemically mediated? *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2019; 62(2):94-101. [DOI:10.1016/j.pcad.2019.02.003] [PMID]
- [24] Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomedical Reports*. 2016; 4(4):403-7. [DOI:10.3892/br.2016.607] [PMID] [PMCID]
- [25] Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, Tsatsakis AM. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015; 5(5):376-91. [PMID] [PMCID]
- [26] Edalatmanesh MA, Sheikholeslami M, Rafiei S. [Evaluation of brain-derived neurotrophic factor expression and spatial memory after Valproic acid administration in animal model of hippocampal degeneration (Persian)]. *Feyz*. 2018; 22(3):283-91. <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-3487-en.html>
- [27] Asishirazi I, Hosseini SA, Keikhosravi F. [Hypoglycemic interactional effects of saffron (*Crocus sativus*) aqueous extract and swimming training in streptozotocin induced diabetic rats (Persian)]. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2017; 24(4):273-9. http://jsums.sinaweb.net/article_983.html

- [28] 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. *Annals of Military and Health Sciences Research*. 2020; 18(1):e99131. [DOI:10.5812/amh.99131]
- [29] Satarifard S, Gaeini AA, Choobineh S. [The effect of exercise on the serum interleukin-17, interferon- γ and CRP of the endurance athletes in cold and normal temperature condition (Persian)]. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2012; 34(4):86-93. <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?ID=180459>
- [30] García JJ, Bote E, Hinchado MD, Ortega E. A single session of intense exercise improves the inflammatory response in healthy sedentary women. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2011; 67(1):87-94. [DOI:10.1007/s13105-010-0052-4] [PMID]
- [31] Jahangiri Z, Gholamnezhad Z, Hosseini M. Neuroprotective effects of exercise in rodent models of memory deficit and Alzheimer's. *Metabolic Brain Disease*. 2019; 34(1):21-37. [DOI:10.1007/s11011-018-0343-y] [PMID]
- [32] Vecchio LM, Meng Y, Xhima K, Lipsman N, Hamani C, Aubert I. The neuroprotective effects of exercise: Maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plasticity*. 2018; 4(1):17-52. [DOI:10.3233/BPL-180069] [PMID] [PMCID]
- [33] Beavers KM, Brinkley TE, Nicklas BJ. Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clinica Chimica Acta*. 2010; 411(11-12):785-93. [DOI:10.1016/j.cca.2010.02.069] [PMID] [PMCID]
- [34] Gaffen SL. An overview of IL-17 function and signaling. *Cytokine*. 2008; 43(3):402-7. [DOI:10.1016/j.cyto.2008.07.017] [PMID] [PMCID]
- [35] Chang SH, Dong C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses. *Cell Research*. 2007; 17(5):435-40. [DOI:10.1038/cr.2007.35] [PMID]
- [36] Leick L, Lindegaard B, Stensvold D, Plomgaard P, Saltin B, Pilegaard H. Adipose tissue interleukin-18 mRNA and plasma interleukin-18: Effect of obesity and exercise. *Obesity*. 2007; 15(2):356-63. [DOI:10.1038/oby.2007.528] [PMID]
- [37] Alizadeh H, Daryanoosh F, Moatari M, Hoseinzadeh K. Effects of aerobic and anaerobic training programs together with omega-3 supplement on interleukin-17 and CRP plasma levels in male mice. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2015; 29:236. [PMID] [PMCID]
- [38] Duzova H, Karakoc Y, Emre MH, Dogan ZY, Kilinc E. Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2009; 8(2):219-24. [PMID] [PMCID]
- [39] Ochiai T, Shimeno H, Mishima KI, Iwasaki K, Fujiwara M, Tanaka H, et al. Protective effects of carotenoids from saffron on neuronal injury in vitro and in vivo. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2007; 1770(4):578-84. [DOI:10.1016/j.bbagen.2006.11.012] [PMID]
- [40] Zhang Y, Shoyama Y, Sugiura M, Saito H. Effects of *Crocus sativus* L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 1994; 17(2):217-21. [DOI:10.1248/bpb.17.217] [PMID]
- [41] Sugiura M, Shoyama Y, Saito H, Abe K. The effects of ethanol and crocin on the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 1995; 67(4):395-7. [DOI:10.1254/jjp.67.395] [PMID]
- [42] Abe K, Saito H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research*. 2000; 14(3):149-52. [DOI:10.1002/(SICI)1099-1573(200005)14:3<149::AID-PTR665>3.0.CO;2-5]
- [43] Chu WZ, Qian CY. [Expressions of Abeta1-40, Abeta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats (Chinese)]. *Di 1 Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2005; 25(2):168-70, 173. [PMID]

This Page Intentionally Left Blank
