



Research Article

Investigation of the Effect of 12 Weeks of Endurance Training and Sumac Intake on the Serum Levels of Nitric Oxide and Interleukin-1 Beta in Male Rats with Alzheimer's

Azadeh Naderi¹, Abbas Saremi^{1,2*}, Afarinesh Khaki³

¹Ph.D., Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Islamic Azad University Borujerd Branch, Borujerd, Iran.

²Professor of Exercise Physiology, Department of Sports Science, Faculty of Physical Education, Arak University, Arak, Iran

³Associate Professor, Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

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

DOI: [10.32592/cmja.14.1.29](https://doi.org/10.32592/cmja.14.1.29)

How to Cite this Article:

Naderi A, Saremi A, Khaki A. Investigation of the Effect of 12 Weeks of Endurance Training and Sumac Intake on the Serum Levels of Nitric Oxide and Interleukin-1 Beta in Male Rats with Alzheimer's. *Complement Med J.* 2024;14(1): 29-37. DOI: [10.32592/cmja.14.1.29](https://doi.org/10.32592/cmja.14.1.29)

Received: 16 Dec 2023

Accepted: 22 Jan 2024

Keywords:

Alzheimer's

Endurance exercise

Interleukin

Nitric oxide

Sumac

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Alzheimer's is one of the most common dementia diseases. However, exercise along with antioxidant substances can prevent the progress of this condition. Therefore, this study aimed to investigate the effect of 12 weeks of endurance training with sumac intake on the serum levels of nitric oxide and interleukin-1 beta in male rats with Alzheimer's.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats were randomly divided into five groups (healthy control, Alzheimer's, Alzheimer's with endurance exercise, Alzheimer's with sumac, and Alzheimer's with sumac + endurance training). In order to induce Alzheimer's disease, 8 mg of trimethyl tin chloride was injected into the mice. For the experimental groups, sumac powder was used at a ratio of 10%. Endurance swimming exercises in water were performed for 5 days a week and each session lasted 15-60 min. Interleukin-1 beta and nitric oxide serum levels were measured using the ELISA method 48 h after the last training session. Finally, the collected data were analyzed by one-way analysis of variance and Dunnett's test at a significance level of $P < 0.05$.

Results: The level of interleukin-1 beta in the sumac + endurance training group was lower than that in the other groups. Furthermore, the nitric oxide levels in the sumac + endurance training group were significantly higher than that in the Alzheimer's group ($P = 0.001$). However, the amount of nitric oxide in the sumac + endurance training group was not significantly different from that in the healthy group ($P > 0.05$).

Conclusion: The results suggested that endurance exercise and sumac consumption are associated with the improvement of inflammatory factors and the combination of these two interventions doubles the improvement.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease is the main cause of dementia and is quickly becoming one of the most expensive and deadly diseases of our time. (Afshar and Mousavi, 2018). Inflammation and oxidative stress are key factors that hurt the nervous system and contribute to Alzheimer's disease. However, exercise and sumac reduce oxidative stress and improve energy metabolism. The positive effects of exercise and sumac on various dimensions of Alzheimer's disease have been confirmed; however, according to the literature review, no study has been conducted on the interactive effect of exercise and sumac consumption. Therefore, the present study sought to assess the interactive effect of sumac alongside endurance exercise on the serum levels of nitric oxide and interleukin-1 beta in rats with Alzheimer's.

METHODS

This post-test experimental study was conducted on 35 Wistar male rats aged 8-10 weeks with an average weight of 230 ± 30 g. The rats were randomly assigned to five groups of seven rats as follows: 1) healthy control group, 2) Alzheimer's group, 3) Alzheimer's with endurance exercise group, 4) Alzheimer's with sumac consumption group, 5) Alzheimer's with endurance exercise and sumac consumption group. One week after being placed in the study environment, Alzheimer's induction was performed, and the eight-way maze test was used to measure memory. Rats in the supplement group received sumac powder at a ratio of 10% for 12 weeks. Endurance training included swimming in water in a special pool for mice with dimensions of $80 \times 50 \times 50$ cm, with a water wave maker at a temperature of $30-33$ °C. The training period was 12 weeks and training sessions were held 5 days a week. Finally, 48 h after the completion of the intervention, the rats were anesthetized by sodium pentobarbital to measure their biochemical parameters. For this purpose, blood samples were obtained directly from their hearts in the amount of 5 cc and transferred to gel tubes. Afterward, the serum was separated using a centrifuge at 1,000 rpm for 4 min and transferred to a freezer with a temperature of -20 °C in a microtube. Interleukin-1 beta and nitric oxide were measured by ELISA according to manufacturer instructions. One-way analysis of variance and Dunnett's T3 tests were employed to compare the groups. All analyses were performed in SPSS software (version 29) and at a significance level of $P < 0.05$.

RESULTS

The results of the one-way analysis of variance regarding the interleukin 1 variable showed a significant difference between the investigated groups ($F=935.64$ and $P < 0.001$). Subsequently, after the performance of Dunnett's T3 follow-up test, it was observed

that the level of interleukin-1 beta in the group of endurance training + sumac intake was significantly lower than those in the endurance training group ($P=0.001$), sumac group ($P=0.001$), Alzheimer's group ($P=0.001$), and healthy group ($P=0.001$). In addition, a significant difference was found between the investigated groups in terms of the amount of nitric oxide ($F=88.00$ and $P < 0.001$). Subsequently, after the performance of Dunnett's T3 follow-up test, it was observed that the level of nitric oxide in the group of endurance training + sumac intake was significantly lower than those in the endurance training group ($P=0.001$), sumac group ($P=0.001$), Alzheimer's group ($P=0.001$), and healthy group ($P=0.001$).

CONCLUSION

The results showed that endurance exercise and sumac consumption were probably associated with the improvement of inflammatory factors in rats with Alzheimer's, and the combination of these two interventions doubled the positive effects. In fact, the findings suggested that exercise should be considered a non-pharmacological intervention in Alzheimer's prevention and even treatment. Usage of a strong antioxidant, such as sumac, along with aerobic exercise can have protective and reducing effects on factors related to inflammation in Alzheimer's disease. However, this research, like any other research, also faced some limitations, and one of the most important limitations of this study was the research subjects, which were laboratory animals. Moreover, the duration of the exercises was another limitation of this study. Reduction or increase in the frequency of training sessions within a week or change in the duration and intensity of sports training in each training session may also affect the results of this research; therefore, future researchers should consider these limitations in their investigations.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

All procedures were performed following the rules set by the Institute of Laboratory Animal Research for taking care of and using lab animals, and also according to the reviewed guidelines of the Institute of Laboratory Animal Research for the care and use of laboratory animals and in accordance with the guidelines reviewed by the University Committee on the Use and Care of Animals at the Islamic Azad University of Borujerd Branch (Reference number: IR.IAU.B.REC.1402.022).

Funding

This study received no funding.

Authors' Contributions

The writers worked together equally to come up with ideas and write the article. All the authors agreed on the content of the paper and accepted all parts of the work.

Conflict of Interest

None.

Acknowledgments

The authors' most profound appreciation goes to all those who gave scientific advice for this paper.



تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با دریافت سماق بر سطح سرمی نیتریک اکساید و اینترلوکین یک بتا در موش‌های نر آلزایمری

آزاده نادری^۱، عباس صارمی^{۱*}، آفرینش خاکی^۳

^۱ دکتری، دانشجوی رشته فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.
^۲ استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.
^۳ دانشیار مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
^{*} نویسنده مسئول: عباس صارمی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

ایمیل: a-saremi@araku.ac.ir

چکیده

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۲

واژگان کلیدی:

آلزایمر

اینترلوکین

ورزش استقامتی

سماق

نیتریک اکساید

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

مقدمه: آلزایمر یکی از بیماری‌های فراگیر زوال عقل است. ورزش در کنار مواد آنتی‌اکسیدان می‌تواند از روند پیشرفت این عارضه جلوگیری کند؛ لذا، هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با دریافت سماق بر سطح سرمی نیتریک اکساید و اینترلوکین یک بتا در موش‌های نر آلزایمری بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش نر ویستار به‌طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند (کنترل سالم، آلزایمری شده، آلزایمری شده با ورزش استقامتی، آلزایمری شده با دریافت سماق، آلزایمری شده با ورزش استقامتی و دریافت سماق). برای القای آلزایمر، ۸ میلی‌گرم تری متیل تین کلراید تزریق شد. از پودر سماق با نسبت ۱۰ درصد استفاده شد. تمرینات استقامتی شنا در آب ۵ روز در هفته و به مدت ۱۵ الی ۶۰ دقیقه در هر جلسه بود. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، سطوح سرمی اینترلوکین یک بتا و نیتریک اکساید به روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آزمون آنوای یک‌سویه و دانت در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح اینترلوکین یک بتا در گروه سماق + تمرین استقامتی نسبت به سایر گروه‌ها کمتر و مقادیر نیتریک اکساید در گروه سماق و تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه آلزایمری بود ($P = 0.001$)، هرچند مقدار نیتریک اکساید در گروه سماق همراه با تمرین استقامتی تفاوت معنی‌داری با گروه سالم نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج پیشنهاد می‌کند که ورزش استقامتی و دریافت سماق با بهبود عوامل التهابی در بیماری آلزایمر همراه است و ترکیب این دو مداخله به مضاعف شدن اثر منجر می‌شود.

عصاره‌های گیاهی نشان داده شده است (۲۱). مکانسیم اثر فلاونوئیدها با سیگنالینگ گلیال و مسیرهای عصبی درون‌سولوی مرتبط است؛ بنابراین، باعث بازسازی نورون‌ها، افزایش عملکرد نورون‌ها، محافظت از نورون‌های آسیب‌پذیر یا تأثیر بر عروق مغزی و سیستم محیطی می‌شود (۲۱). سماق به‌واسطه‌ی مهار رادیکال‌های آزاد، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی زیادی دارد و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان طبیعی و قوی در آلزایمر می‌تواند مفید باشد (۲۱). از سوی دیگر، ورزش استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و متابولیسم انرژی را بهبود می‌بخشد. ورزش عملکردهای نوروتروفیک و رگ‌زایی را فعال می‌کند؛ در نتیجه، باعث تسهیل نورون‌ز و سیناپتوز (Neurogenesis and synaptogenesis) می‌شود که حافظه و عملکردهای شناختی را بهبود می‌بخشد. در مجموع، درحالی‌که اثر مثبت ورزش بر ابعاد مختلف بیماری آلزایمر تأیید شده است، در خصوص شدت و مدت بهینه‌ی تمرین ورزشی تناقض‌های زیادی وجود دارد و به‌علاوه، طبق بررسی‌های محققان تاکنون مطالعه‌ای درباره‌ی اثر تعاملی ورزش و دریافت سماق صورت نگرفته است؛ لذا، هدف این مطالعه بررسی اثر تعاملی سماق همراه با ورزش استقامتی بر سطح سرمی نیتریک اکساید و اینترلوکین یک بتا در موش‌های آلزایمری است.

روش کار

در این تحقیق تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل‌شده با گروه شاهد، از ۳۵ سر موش نر از نژاد ویستار با سن ۸ تا ۱۰ هفته با میانگین وزنی 230 ± 230 گرم استفاده شد. تمامی حیوانات در طی دوره‌ی پژوهش در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ 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 دانشکده‌ی علوم پزشکی همدان تهیه و پس از انتقال به آزمایشگاه، در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف (ساخت شرکت رازی) نگهداری شدند. آلایندگی‌های هوا با توجه به شاخص‌های استاندارد در وضعیت سالم قرار داشت. همچنین، برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه تهویه‌ی هوای بدون صدا استفاده شد. پس از آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی تمرین ورزشی، به‌صورت تصادفی، موش‌ها به ۵ گروه هفت‌تایی به شرح زیر تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل سالم؛ ۲. گروه آلزایمری‌شده؛ ۳. گروه آلزایمری‌شده با ورزش استقامتی؛ ۴. گروه آلزایمری‌شده با مصرف سماق؛ ۵. گروه آلزایمری‌شده با ورزش استقامتی و مصرف سماق.

یق و یق حاصلین عی السعیه

یک هفته بعد از قرار گرفتن در محیط، در موش‌های صحرایی مورد مطالعه به‌صورت زیر آلزایمر القا شد: مقدار ۸ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، تری متیل تین کلراید (ساخت شرکت سیگما آلدریج) به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌عنوان حلال، به روش درون‌صفافی به موش‌ها تزریق شد (۲۲) و از آزمون ماز هشت‌جهتی برای سنجش حافظه استفاده شد (۲۳).

نورون‌ن گینسلد * آعاش

برای خوراندن سماق به موش‌های گروه مکمل، 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 قسمت‌های جداشده، این قسمت‌ها به‌صورت تک‌لایه با ضخامت دو سانتی‌متر روی پارچه‌ی تمیز نخی در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد پهن شد. پس از حدود یک هفته، وقتی

بیماری آلزایمر عامل اصلی زوال عقل است و به‌سرعت در حال تبدیل شدن به یکی از بیماری‌های پرهزینه و کشنده‌ی قرن حاضر است (۱). این بیماری کاملاً با سن مرتبط است و از نظر پاتولوژیک، با رسوب پلاک‌های آمیلوئید (Amyloid) و گره‌های نوروفیبریلاری در پارانشیم مغز همراه است (۲). بیماری آلزایمر با تجمع پلاک در قسمت خارج‌سولوی نورون‌ها و تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری در سلول‌های عصبی همراه است که در اثر هایپرفسفریلاسیون پروتئین‌های تاو (Tau protein) ایجاد می‌شود و در قسمت هیپوکمپ و سایر نواحی قشری گسترش می‌یابد. در این بیماری، تجمع آمیلوئید با هایپرفسفریلاسیون پروتئین تاو و ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب، تغییر ترشح مواد میانجی، مهار پلاستیسته‌ی سیناپسی، کاهش تعداد و عملکرد نورون‌های کولینرژیکی همراه است و در نهایت، به مرگ سلولی، پیشرفت بیماری و اختلال در گفتار و حافظه و تفکر منجر می‌شود (۳). استرس اکسیداتیو (Stress oxidative) عامل اصلی تخریب در بیماری‌های پیش‌رونده‌ی عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و مالتیلی اسکروزیس است (۴). در بیماری آلزایمر، نشانگر زیستی دی متیل آرژنین نامتقارن (Adema) با مهار آنزیم نیتریک اکساید، سنتتاز مقدار نیتریک اکساید سنتتاز شده توسط سلول‌های درون‌رگی را کاهش می‌دهد (۵). محققان بر این باورند که غلظت بالای دی متیل آرژنین با کاهش عملکرد شناختی مرتبط است (۶). با توجه به نقش نیتریک اکساید در گشاد کردن رگ‌های خونی و افزایش جریان خون (۷)، هنگامی که سطح نیتریک اکساید به‌طور غیرطبیعی پایین باشد، جریان خون به بافت‌ها محدود می‌شود و کمبود اکسیژن سبب ایجاد التهاب می‌شود (۸)؛ به‌طوری‌که گزارش شده است سطح پایین نیتریک اکساید با بیماری‌های قلبی و عروقی و آلزایمر مرتبط است (۹). کاهش نیتریک اکساید موجب تشدید واکنش‌های التهابی و در نتیجه، آسیب بافتی می‌شود (۱۰). واکنش‌های التهابی ناشی از بتا آمیلوئید در دستگاه عصبی مرکزی به آزادسازی عوامل التهابی منجر می‌شود (۱۱). سایتوکاین‌های پیش‌التهابی باعث اختلال در عملکرد مغز و نورون‌ها می‌شوند (۱۲). سایتوکاین‌های پیش‌التهابی عامل نکروز توموری آلفا (TNF- α) و اینترلوکین یک بتا (IL-1B) شکل‌پذیری سیناپسی را مختل می‌کنند (۱۳). اینترلوکین یک بتا از عوامل پیش‌التهابی است که در فرایند التهاب نقش زیادی دارد (۱۴). رابطه‌ی نزدیکی بین افزایش اینترلوکین یک بتا و بیماری آلزایمر وجود دارد (۱۵) و افزایش بیان اینترلوکین یک بتا در سلول‌های میکروگلیا و اطراف پلاک‌های بتا آمیلوئید شواهدی مبنی بر رابطه‌ی آن با پاتوژنز آلزایمر فراهم کرده است (۱۶). سلول‌های میکروگلیا در شرایط نوروپاتولوژیک فعال می‌شوند تا هومئوستاز CNS را بازگردانند (۱۷). میکروگلیا‌های فعال شده با آزاد کردن فاکتورهای پیش‌التهابی و سیتوتوکسیک نظیر عامل نکروز توموری آلفا، اینترلوکین یک بتا و گونه‌های فعال آزاد اکسیژن (ROS)، به آسیب نورون‌ها منجر می‌شوند (۱۸). استرس اکسیداتیو یکی از عوامل مهم در ایجاد آلزایمر است (۱۹). از طرف دیگر، شواهد زیادی تأیید می‌کنند که فلاونوئیدها به‌دلیل توانایی‌شان در کاهش پیشرفت اختلالات عصبی مرتبط با سن یا جلوگیری از شروع تخریب عصبی، توانایی محافظت عصبی را دارند (۲۰). عملکرد آن‌ها با تأثیرگذاری بر یادگیری و شناخت در مدل‌های حیوانی و همچنین در انسان با آزمایش‌های مکمل غذایی شامل مواد غذایی غنی از فلاونوئید یا

و پلاسماهای جمع‌آوری شده تا زمان تجزیه و تحلیل، در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

یافته‌ها

برای آمار توصیفی از میانگین و انحراف معیار، برای آمار استنباطی و بررسی فرضیات پژوهش از آزمون آنوای یک‌سویه و برای مقایسات دویسه‌دو به دلیل عدم برقراری پیش‌فرض همگنی واریانس‌ها از آزمون تعقیبی تی. سه دانت که نسبت به عدم همگنی واریانس‌ها مقاوم است، استفاده شد. تمام تجزیه و تحلیل‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۹ و در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شدند.

یافته‌ها

نتایج و مقایسه‌ی بین‌گروهی متغیر اینترلوکین یک بتا در نمودار ۱ آمده است. یافته‌های آنالیز واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($F=23/75$ و $P=0/001$)، سپس، بعد از انجام آزمون تعقیبی تی. سه دانت مشاهده شد که سطح اینترلوکین یک بتا در موش‌های گروه تمرین استقامتی + مصرف سماق به طور معنی‌دار کمتر از موش‌های گروه تمرین استقامتی ($P=0/001$)، گروه دریافت سماق ($P=0/001$)، گروه آلزایمری ($P=0/001$) و گروه سالم ($P=0/001$) است (جدول ۱).

* نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و آلزایمری، # نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل سالم و آلزایمری با سماق، & نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین کنترل سالم و استقامتی، † نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین کنترل سالم و استقامتی با سماق، ‡ نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین آلزایمری و استقامتی با سماق، § نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین آلزایمری و استقامتی با سماق، †† نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین آلزایمری و استقامتی با سماق، ††† نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین آلزایمری و استقامتی و استقامتی با سماق، †††† نشانه‌ی تفاوت معنی‌دار بین آلزایمری و استقامتی و استقامتی با سماق است.

از سوی دیگر، نتایج و مقایسه‌ی بین‌گروهی متغیر نیتریک اکساید در نمودار ۲ آمده است. نتایج آنالیز واریانس یک‌راهه نشان داد که بین گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($F=41/25$ و $P=0/001$)، سپس، بعد از انجام آزمون تعقیبی تی. سه دانت مشاهده شد که سطح نیتریک اکساید در موش‌های گروه تمرین استقامتی + مصرف سماق به طور معنی‌دار بیشتر از موش‌های گروه تمرین استقامتی ($P=0/001$)، گروه دریافت سماق ($P=0/001$)، گروه آلزایمری ($P=0/001$) و گروه سالم ($P=0/001$) است (جدول ۱).

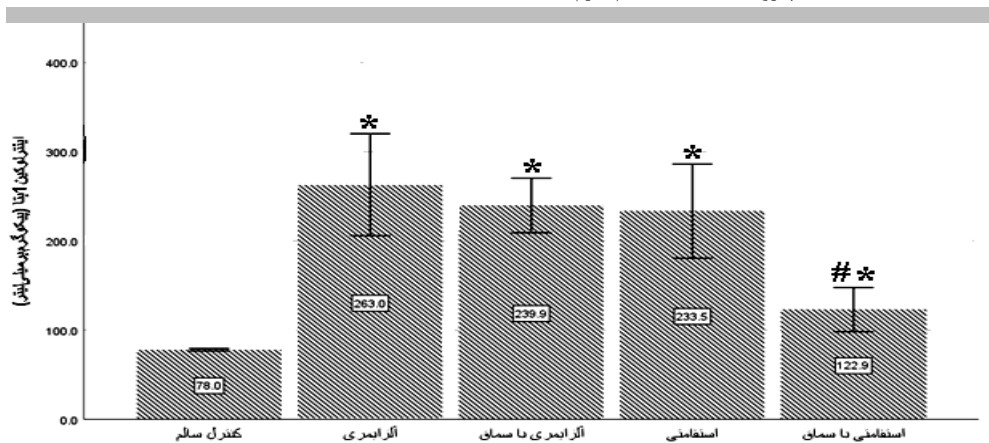
وزن نمونه‌های خشک شده ثابت ماند، نمونه‌ها با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه (ساخت شرکت سونیکا، ژاپن) آسیاب شد. پودر به دست آمده از آن با نسبت ده درصد با غذای موش‌ها مخلوط شد. پس از آن، مخلوط به صورت خمیر درآمد و توسط قالب خامه‌زنی قنادی، به صورت پلیت قالب زده و خشک شد (۲۴).

تمرین استقامتی

تمرین استقامتی به صورت شنا در آب استخر ویژه‌ی موش به ابعاد ۵۰×۵۰×۸۰ سانتی‌متر، دارای موج‌ساز آب و آب با دمای ۳۰ تا ۳۳ درجه‌ی سانتی‌گراد اجرا شد. تمرین به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته‌ی اول، زمان تمرین با ۱۵ دقیقه شروع شد. از هفته‌ی دوم تا پنجم، در هر هفته ده دقیقه به زمان تمرین شنا افزوده شد (هفته‌ی دوم ۲۰ دقیقه، هفته‌ی سوم ۳۰ دقیقه، هفته‌ی چهارم ۴۰ دقیقه، هفته‌ی پنجم ۵۰ دقیقه). از هفته‌ی ششم تا هفته‌ی نهم، مدت‌زمان تمرین ۶۰ دقیقه در روز بود. از هفته‌ی دهم تا دوازدهم، تمرین شنا به مدت ۶۰ دقیقه و دو بار در روز در داخل استخر اجرا شد (۲۵).

فقدان لکتف قلبی از طریق غزه‌ی پیلین

پس از ۴۸ ساعت از پایان برنامه‌ی تمرینی و مکمل‌دهی، موش‌ها توسط گازپتوباربتال سدیم (ساخت شرکت سیگما آلد ریچ) بیهوش شدند. برای اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی، نمونه‌خون مستقیماً از قلب به مقدار ۵ سی‌سی گرفته و به لوله‌های ژل‌دار منتقل شد. سپس، سرم توسط سانتریفیوژ (مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف) ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا شد و در میکروتیوب به فریزر منفی ۲۰ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد. اندازه‌گیری اینترلوکین یک بتا و نیتریک اکساید توسط روش الیزا بر مبنای واحد پیکوگرم بر میلی‌لیتر و طبق دستور شرکت سازنده‌ی کیت صورت پذیرفت. برای اندازه‌گیری سطح اینترلوکین یک بتا، از کیت الیزای ساخت شرکت R&D کشور آمریکا به شماره کاتالوگ DY501-05 و حساسیت ۹۹/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و برای سنجش نیتریک اکساید، از کیت الیزای ساخت شرکت ZellBio محصول کشور آلمان با شماره کاتالوگ ZB-NO-96 و میزان حساسیت یک میکروگرم در میلی‌لیتر طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده استفاده شد. در تمامی مراحل مطالعه‌ی حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق حیوانات (شماره‌ی مرجع: IR.IAU.B.REC.1402.022) پیروی شده است. تمام سرم‌ها

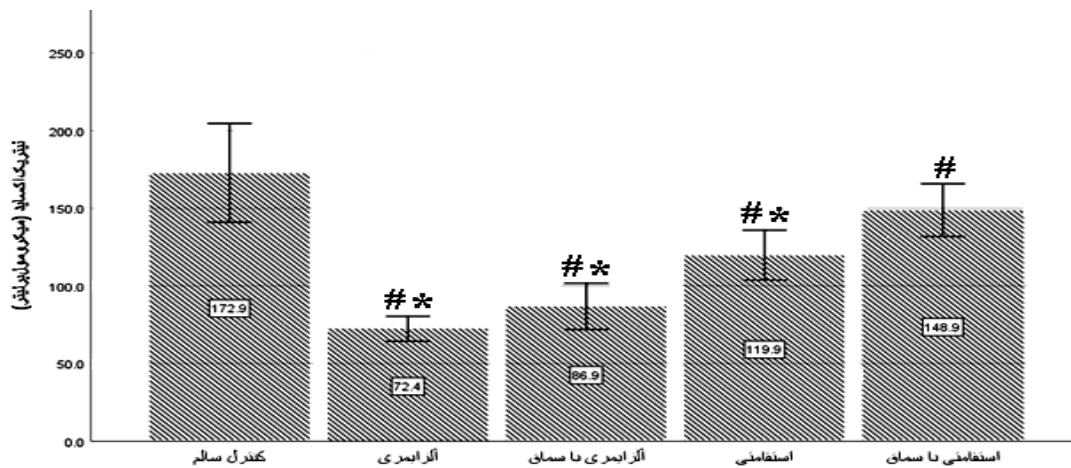


نمودار ۱: سطح اینترلوکین یک بتا در گروه‌های مورد مطالعه

*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ #: تفاوت معنی‌دار نسبت به دیگر گروه‌ها

جدول ۱: نتایج آنوای یک‌سویه با آزمون تعقیبی تی. سه دانت

متغیر وابسته	گروه (I)	گروه (J)	میانگین اختلافات (I-J)	خطای معیار	سطح معنی‌داری
اینترلوکین یک تا (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)	کنترل سالم	آزایمری	-۱۸۵/۰۰۰*	۸۱۵۲/۱۰	۰/۰۰۱
		آزایمری با سماق	-۱۶۱/۸۵۷ [#]	۷۸۴۹/۵	۰/۰۰۱
		استقامتی	-۱۵۵/۴۵۷ [#]	۹۷۵۳/۹	۰/۰۰۱
		استقامتی با سماق	-۴۴/۹۰۰ ^۷	۶۸۵۴/۴	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	۱۸۵/۰۰۰*	۸۱۵۲/۱۰	۰/۰۰۱
		آزایمری با سماق	۱۴۲۹/۲۳	۲۵۹۹/۱۲	۰/۷۰۴
		استقامتی	۵۴۲۹/۲۹	۷۰۸۸/۱۴	۰/۶۳۰
	آزایمری	استقامتی با سماق	۱۰۰۰/۱۴۰ ^۴	۷۸۱۱/۱۱	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	۸۵۷۱/۱۶۱*	۷۸۴۹/۵	۰/۰۰۱
		آزایمری	-۲۳/۱۴۲۹	۲۵۹۹/۱۲	۰/۷۰۴
		استقامتی	۴۰۰۰/۶	۵۲۵۸/۱۱	۰/۹۹۹
		استقامتی با سماق	۹۵۷۱/۱۱۶ ^۴	۴۳۵۸/۷	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	۴۵۷۱/۱۵۵ ^۴	۹۷۵۳/۹	۰/۰۰۱
		آزایمری	-۲۹/۵۴۴ ^۴	۷۰۸۸/۱۴	۰/۶۳۰
	استقامتی	آزایمری با سماق	-۶/۴۰۰	۵۲۵۸/۱۱	۰/۹۹۹
		استقامتی با سماق	۵۵۷۱/۱۱۰ ^۵	۱۱/۰۱۵۱	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	۹۰۰۰/۱۴۴ ^۷	۶۸۵۴/۴	۰/۰۰۱
آزایمری		-۱۴۰/۱۰۰ ^۴	۷۸۱۱/۱۱	۰/۰۰۱	
آزایمری با سماق		-۱۱۶/۹۵۷ ^۴	۴۳۵۸/۷	۰/۰۰۱	
استقامتی		-۱۱۰/۵۵۷ ^۵	۱۱/۰۱۵۱	۰/۰۰۱	
آزایمری		۴۴۲۹/۱۰۰*	۱۹۳۲/۶	۰/۰۰۱	
نیتریک اکساید (میکرومول بر لیتر)	کنترل سالم	آزایمری با سماق	۸۶/۰۱۴ [#]	۶۲۹۸/۶	۰/۰۰۱
		استقامتی	۵۳/۰۱۴ [#]	۷۲۹۶/۶	۰/۰۰۱
		استقامتی با سماق	۲۴/۰۱۴ ^۳	۸۱۰۵/۶	۰/۰۸۹
		کنترل سالم	-۱۰۰/۴۴۲۹*	۱۹۳۲/۶	۰/۰۰۱
		آزایمری با سماق	-۱۴/۴۲۸۶ ^۱	۱۸۶۹/۳	۰/۰۲۱
		استقامتی	-۴۷/۴۲۸۶ ^۵	۳۸۹۷/۳	۰/۰۰۱
		استقامتی با سماق	-۷۶/۴۲۸۶ ^۴	۵۴۷۵/۳	۰/۰۰۱
	آزایمری	کنترل سالم	-۸۶/۰۱۴ [#]	۶۲۹۸/۶	۰/۰۰۱
		آزایمری	۴۲۸۶/۱۴ ^۱	۱۸۶۹/۳	۰/۰۲۱
		استقامتی	-۳۳/۰۰۰*	۱۳۳۸/۴	۰/۰۰۱
		استقامتی با سماق	-۶۲/۰۰۰*	۲۶۴۲/۴	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	-۵۳/۰۱۴ [#]	۷۲۹۶/۶	۰/۰۰۱
		آزایمری	۴۲۸۶/۴۷ ^۵	۳۸۹۷/۳	۰/۰۰۱
		آزایمری با سماق	۳۳/۰۰۰ ^۶	۱۳۳۸/۴	۰/۰۰۱
	استقامتی	استقامتی با سماق	-۲۹/۰۰۰ ^۵	۴۱۷۸/۴	۰/۰۰۱
		کنترل سالم	-۲۴/۰۱۴ ^۳	۸۱۰۵/۶	۰/۰۸۹
		آزایمری	۴۲۸۶/۷۶ ^۴	۵۴۷۵/۳	۰/۰۰۱
آزایمری با سماق		۶۲/۰۰۰ ^۴	۲۶۴۲/۴	۰/۰۰۱	
استقامتی		۲۹/۰۰۰ ^۵	۴۱۷۸/۴	۰/۰۰۱	
آزایمری		۱۱۹/۱۱۹	۱۱۹/۱۱۹	۰/۰۰۱	
استقامتی		۱۱۹/۱۱۹	۱۱۹/۱۱۹	۰/۰۰۱	



نمودار ۲: سطح نیتریک اکساید در گروه‌های مورد مطالعه

*: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل؛ #: تفاوت معنی‌دار نسبت به دیگر گروه‌ها

گشادکننده‌ی عروق و نوعی نوروترانسمیتر است. هنگامی که سطح نیتریک اکساید به‌طور غیرطبیعی پایین باشد، جریان خون به بافت‌ها محدود می‌شود و کمبود اکسیژن سبب ایجاد التهاب می‌شود و سطح پایین نیتریک اکساید با آلزایمر مرتبط است (۳۳). نتایج تحقیق حاضر با مطالعه‌ی الجراح و همکاران (۲۰۱۳) همسو نیست. این محققان نشان دادند که تمرینات استقامتی به کاهش سطوح نیتریک اکساید منجر می‌شود (۳۴). همچنین، افراد دیگری از جمله رابری و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند (۳۵) که تمرینات ورزشی هوازی موجب کاهش سطوح نیتریک اکساید در بیماران آلزایمری می‌شود که با نتایج مطالعه‌ی حاضر در گروه تمرینات استقامتی و همین‌طور تمرینات استقامتی به همراه دریافت مکمل سماق تفاوت دارد. این تفاوت می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت و مدت‌زمان تمرین ورزشی و تفاوت در میزان پیشرفت بیماری در زمان مطالعه‌ی بیماران آلزایمری باشد. در مطالعه‌ی که آذگون جهرمی در سال ۲۰۲۳ انجام دادند (۳۶)، مشخص شد که تمرینات استقامتی منظم باعث افزایش سطح نیتریک اکساید در بیماران آلزایمری می‌شود. همچنین، محمدی در سال ۲۰۱۸ (۳۷) دریافت که هشت هفته تمرین تناوبی هوازی موجب افزایش سطوح نیتریک اکساید در مردان آلزایمری می‌شود. به‌علاوه، در مطالعه‌ی اسکندری در سال ۲۰۱۸، هشت هفته تمرین هوازی با افزایش سطح نیتریک اکساید در زنان سالمند همراه بود (۳۸) که این نتایج با مطالعه‌ی حاضر همسو است. از دلایل احتمالی این همسویی می‌توان به نقش محافظت‌کننده‌ی عصبی نیتریک اکساید اشاره کرد که با افزایش تحریک‌پذیری سیناپسی، از سیناپس‌ها محافظت می‌کند. همچنین، نیتریک اکساید با افزایش میلین‌سازی و اثر ضدالتهابی می‌تواند به کاهش التهاب و بقای نورون‌ها کمک کند و با تنظیم جریان خون به هیپوکامپ 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 به‌ویژه حافظه)، مانند هیپوکامپ را کاهش می‌دهد. شواهد به‌دست‌آمده از مطالعات حاکی از هم‌بستگی معکوس بین ورزش و میزان آمیلوئید، صرف‌نظر از نوع و شدت و مدت ورزش و مرحله‌ی بیماری در موش‌های آلزایمری است (۳۹). مطالعات هم‌بستگی معکوسی بین سطوح پلاسمایی آمیلوئید در مغز و فعالیت بدنی در سالمندان مبتلا به آلزایمر را نشان می‌دهد. ورزش استقامتی به کاهش اندازه و مقدار پلاک‌های آمیلوئید بتا کمک می‌کند و در نتیجه، حافظه را بهبود می‌بخشد. همچنین، ورزش استقامتی اثرات مثبتی بر قدرت سیناپس، هموستاز ردوکس و عملکرد کلی مغز ایجاد می‌کند. ورزش استقامتی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را بیش از فاکتور رشد انسولینی ۱ افزایش می‌دهد. در مطالعات انسانی، غلظت سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد آندوتلیال رگی (VEGF) در افراد مسن مبتلا به اختلال شناختی خفیف (MCI) پس از تمرین هوازی حاد افزایش یافت (۳۹).

سطوح پایین فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز با نقایص شناختی و اختلال در حافظه و یادگیری مرتبط است. افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در موش‌های آلزایمری مانع از بین رفتن نورون‌ها می‌شود و عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد. همان‌طور که ذکر شد، مکانیسم‌های درگیر در آلزایمر سبب افزایش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌شود و سماق با اثرات قوی آنتی‌اکسیدانی ناشی از ترکیباتی مانند ترکیبات فنولی و تانیک اسید و گالیک اسید به کاهش عوامل التهابی منجر می‌شود. در مطالعه‌ی پور احمد در سال ۲۰۱۰ گزارش شده است که تانیک اسید و گالیک اسید موجود در سماق از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴۰). در مطالعه‌ی دیگری گزارش شد که گالیک اسید موجود در سماق به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش استرس اکسیداتیو در مغز مدل آلزایمری می‌شود و اثرات پیشگیرانه فراهم می‌کند که این کاهش را می‌توان با تأثیر سماق بر شاخص‌های

نتایج این پژوهش نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی به همراه دریافت سماق اثرات معنی‌داری بر بهبود شاخص‌های التهابی نیتریک اکساید و اینترلوکین در موش‌های آلزایمری دارد.

بیماری آلزایمر نوعی بیماری عصبی است که با از دست دادن تدریجی حافظه و زوال عقل مشخص می‌شود. ویژگی‌های پاتولوژیک آلزایمر شامل رسوب آمیلوئید بتا، گره خوردن نوروفیبریلاری و از دست دادن نورون است. شواهدی وجود دارد که نشان‌دهنده‌ی دخالت التهاب در آلزایمر، از جمله میکروگلیای فعال شده در داخل و اطراف پلاک‌های پیری است (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک استفاده از داروهای ضدالتهابی را برای کاهش بروز آلزایمر پیشنهاد می‌کند؛ با این حال، آزمایش‌های بالینی با داروهای ضدالتهابی موفقیت‌آمیز نبوده است (۱۴). در مطالعه‌ی حاضر، دریافتیم که بعد از یک دوره تمرین استقامتی، شاخص‌های التهابی در موش‌های آلزایمری بهبود می‌یابد. این نتایج ما با برخی از پژوهش‌ها همسو (۲۶، ۲۷) و با برخی دیگر از پژوهش‌ها ناهمسو (۲۵، ۲۳) است. از دلایلی که برای این ناهمسویی می‌توان عنوان کرد، آزمودنی‌های پژوهش است. در آزمودنی‌های حیوانی تأثیر متغیرهای مداخله‌گر بیشتر محدود می‌شود، در صورتی که پژوهش‌های دیگر از آزمودنی‌های انسانی استفاده کرده بودند. مثلاً در مطالعه‌ی ونگ و همکاران در سال ۲۰۱۴ مشخص شد که القای آلزایمر تولید TNF- α و IL-1 β را در مغز موش‌های آلزایمری افزایش می‌دهد و دویدن روی تردمیل سطح این عوامل التهابی را در موش‌های آلزایمری سرکوب می‌کند (۲۶) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو است. در مطالعه‌ی چنگ و همکاران در سال ۲۰۱۶ که درباره‌ی تأثیر ورزش بر بیماران آلزایمری بود، پیشنهاد شد که سطوح سرمی TNF و IL1 β به‌خلاف بیماری‌های التهابی، بعد از ورزش کاهش می‌یابد (۲۷). جسن و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان دادند که در موش‌های آلزایمری، ۳ هفته ورزش برای کاهش غلظت آمیلوئید بتا و سایتوکین‌های پیش‌التهابی اینترلوکین یک بتا و فاکتور نکروز تومور کافی است. این تغییرات با افزایش پروتئین‌های مرتبط با پاسخ ایمنی، مانند اینترفرون گاما و پروتئین التهابی ماکروفاژ a1 در هیپوکامپ همراه بود (۲۸). نیکل و همکاران در سال ۲۰۱۵ اثرات ضدالتهابی ورزش را به مدت ۱۰ روز بر CNS در حیوانات مسن بررسی کردند. سطوح بالاتر IL-10 (سایتوکین اصلی ضدالتهابی) و نسبت‌های پایین‌تر IL-1B/IL-10، IL-6/IL-10 و TNF-a/IL-10 در هیپوکامپ موش‌های ورزش‌کار مشاهده شد (۲۹). گومز و همکاران در سال ۲۰۱۳ دریافتند که ورزش از اختلال حافظه در موش‌های پیر جلوگیری می‌کند (۳۰). بارنیوس و همکاران در سال ۲۰۱۱ دریافتند که ورزش مانع از کاهش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود. همچنین، با اندازه‌گیری TNF- α ، IL-1 β و IL-6 اعلام کردند که میکروگلیای موش‌های گروه تمرین هوازی پاسخ التهابی کمتری نسبت به موش‌های کنترل داشت. این یافته‌ها ظرفیت ورزش را برای تعدیل پاسخ‌های التهابی در CNS و تقویت پتانسیل آن در به حداقل رساندن خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با التهاب عصبی، مانند آلزایمر برجسته می‌کند (۳۱) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو هستند. در مطالعه‌ی دیگری، موری و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند که ورزش می‌تواند به‌عنوان رویکردی درمانی باعث تحریک دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش التهاب شود (۳۲). نیتریک اکساید

نتیجه‌گیری

نتایج ما نشان می‌دهد که ۱۲ هفته ورزش استقامتی و دریافت سماق موجب کاهش معنادار در میزان اینترلوکین یک بتا و افزایش معنادار در میزان نیتریک اکساید می‌شود، هرچند ترکیب این دو مداخله به مضاعف شدن اثرات مثبت بر اینترلوکین یک بتا و نیتریک اکساید منجر شد. در واقع، یافته‌های ما پیشنهاد می‌کند که باید به ورزش به‌عنوان مداخله‌ای غیردارویی در پیشگیری و حتی درمان آلزایمر توجه کرد.

تشکر و قدردانی

در پایان، از همه‌ی عزیزانی که در انجام این طرح یاری رساندند و همین‌طور از حامی مالی طرح، مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کمال تشکر و قدردانی را داریم.

References

- Schelkens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 2021;**397**(10284):1577-90. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4 pmid: 33667416
- Murdock MH, Tsai L-H. Insights into Alzheimer's disease from single-cell genomic approaches. *Nat Neurosci*. 2023;**26**(2):181-95. doi: 10.1038/s41593-022-01222-2 pmid: 36593328
- Thies W, Bleiler L. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2011;**7**(2):208-44. doi: 10.1016/j.jalz.2011.02.004 pmid: 21414557
- Hampel H, Mesulam MM, Cuervo AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;**141**(7):1917-33. doi: 10.1093/brain/awy132 pmid: 29850777
- McCarty MF, DiNicolantonio JJ, Lerner A. A fundamental role for oxidants and intracellular calcium signals in Alzheimer's pathogenesis—and how a comprehensive antioxidant strategy may aid prevention of this disorder. *Int J Mol Sci*. 2021;**22**(4):2140. doi: 10.3390/ijms22042140 pmid: 33669995
- Tohma H, Altay A, Köksal E, Gören AC, Gülçin İ. Measurement of anticancer, antidiabetic and anticholinergic properties of sumac (*Rhus coriaria*): analysis of its phenolic compounds by LC-MS/MS. *Journal of Food Measurement and Characterization*. 2019;**13**:1607-19. doi: 10.1007/s11694-019-00077-9
- Austin SA, Santhanam AV, Hinton DJ, Choi DS, Katusic ZS. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology. *J Neurochem*. 2013;**127**(5):691-700. doi: 10.1111/jnc.12334 pmid: 23745722
- Tan XL, Xue YQ, Ma T, Wang X, Li JJ, Lan L, et al. Partial enos deficiency causes spontaneous thrombotic cerebral infarction, amyloid angiopathy and cognitive impairment. *Mol Neurodegener*. 2015;**10**:24. doi: 10.1186/s13024-015-0020-0 pmid: 26104027
- Hanger DP, Hughes K, Woodgett JR, Brion JP, Anderton BH. Glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer's disease-like phosphorylation of tau: Generation of paired helical filament epitopes and neuronal localization of the kinase. *Neurosci Lett*. 1992;**147**(1):58-62. doi: 10.1016/0304-3940(92)90774-2 pmid: 1336152
- Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Gong CX. Involvement of aberrant glycosylation in phosphorylation of tau by cdk5 and gsk-3beta. *FEBS Lett*. 2002;**530**(1-3):209-14. doi: 10.1016/s0014-5793(02)03487-7 pmid: 12387894
- Plattner F, Angelo M, Giese KP. The roles of cyclin-dependent kinase 5 and glycogen synthase kinase 3 in tau hyperphosphorylation. *J Biol Chem*. 2006;**281**(35):25457-65. doi: 10.1074/jbc.M603469200 pmid: 16803897
- Fagone P, Mangano K, Martino G, Quattropiani MC, Pennisi M, Bella R, et al. Characterization of Altered Molecular Pathways in the Entorhinal Cortex of Alzheimer's Disease Patients and In Silico Prediction of

آنتی‌اکسیدانی شامل افزایش فعالیت کاتالاز گلوکاتینون، پرکسیداز گلوکاتینون، ردوکتاز و سطح آنتی‌اکسیدانی تام توجیه کرد (۴۱). طبق مطالعات صورت‌گرفته، عصاره‌ی سماق از طریق مهار اکسید نیتریک، دارای پتانسیل ضدالتهابی قوی بر خطوط سلولی است (۴۲). استفاده از یک آنتی‌اکسیدان قوی مانند سماق در کنار ورزش هوازی می‌تواند اثرات محافظتی و کاهنده در عوامل مرتبط با التهاب در بیماری آلزایمر داشته باشد. به‌رحال، این پژوهش همانند هر پژوهش دیگری با برخی محدودیت‌ها نیز مواجه بود و یکی از محدودیت‌های مهم این مطالعه آزمودنی‌های پژوهش بود؛ زیرا پژوهش درباره‌ی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مدت‌زمان تمرینات نیز یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه بود. کاهش یا افزایش تناوب جلسات تمرینی در طی یک هفته یا تغییر مدت و شدت تمرینات ورزشی در هر جلسه‌ی تمرین نیز ممکن است بر نتایج یافته‌های این پژوهش اثرگذار باشد؛ لذا، پژوهشگران آینده باید این محدودیت‌ها را در بررسی‌های خود مدنظر قرار دهند.

- Potential Repurposable Drugs. *Genes (Basel)*. 2022;**13**(4):703. doi: 10.3390/genes13040703 pmid: 35456509
- Hashem MM, Esmail A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep*. 2021;**11**(1):1940. doi: 10.1038/s41598-021-81631-8 pmid: 33479439
- Fu WY, Wang X, Ip NY. Targeting neuroinflammation as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: mechanisms, drug candidates, and new opportunities. *ACS chemical neuroscience*. 2018;**10**(2):872-9. doi: 10.1021/acscchemneuro.8b00402
- Maldonado M, Romero-Aibar J, Calvo J. The melatonin contained in beer can provide health benefits, due to its antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory properties. *J Sci Food Agric*. 2023;**103**(8):3738-47. doi: 10.1002/jsfa.12179 pmid: 36004527
- Wang T, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;**28**(3):209-17. doi: 10.4103/sjg.sjg_110_21 pmid: 35259859
- Sinyor B, Mineo J, Ochner C. Alzheimer's Disease, Inflammation, and the Role of Antioxidants. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;**4**(1):175-83. doi: 10.3233/ADR-200171 pmid: 32715278
- Ardura-Fabregat A, Boddeke EW, Boza-Serrano A, Brioschi S, CastroGomez, S, Ceyzeriat, K, Dansokho, C, et al. Targeting neuroinflammation to treat Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2017;**31**(12):1057-82. doi: 10.1007/s40263-017-0483-3 pmid: 29260466
- Yu F, Nelson NW, Savik K, Wyman JF, Dysken M, Bronas UG. Affecting Cognition and Quality of Life via Aerobic Exercise in Alzheimer's Disease. *West J Nurs Res*. 2013;**35**(1):24-38. doi: 10.1177/0193945911420174 pmid: 21911546
- Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The Roles of Flavonols/Flavonoids in Neurodegeneration and Neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem*. 2020;**20**(15):1475-1488. doi: 10.2174/1389557519666190617150051 pmid: 31288717
- Fišar, Z. Linking the Amyloid, Tau, and Mitochondrial Hypotheses of Alzheimer's Disease and Identifying Promising Drug Targets. *Biomolecules*. 2022;**12**(11):1676. doi: 10.3390/biom12111676 pmid: 36421690
- Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeifar A. The effect of running on positive and negative slopes on TNF- α and INF- γ gene expression in the muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *J Bas Res Med Sci*. 2020;**7**(1):35-42
- Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. 2016;271-311. doi: 10.1007/978-3-319-11578-8_17
- Nagib R. Hypolipidemic effect of sumac (*Rhus coriaria* L.) fruit powder and extract on rats fed high cholesterol diet. *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*. 2017;**50**(1):119-43. doi: 10.21608/bnni.2017.6726
- 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. doi: 10.33549/physiolres.933058

- [pmid: 26596327](#)
26. Wang DM, Li SQ, Wu WL, Zhu XY, Wang Y. Effects of long-term treatment with quercetin on cognition and mitochondrial function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2014;**39**(8):1533-43. [doi: 10.1007/s11064-014-1343-x](#) [pmid: 24893798](#)
 27. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of physical exercise in Alzheimer's disease. *Biomed Rep.* 2016;**4**(4):403-7. [doi: 10.3892/br.2016.607](#) [pmid: 27073621](#)
 28. Jensen CS, Bahl JM, Østergaard LB, Høgh 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. [doi: 10.1016/j.exger.2019.04.003](#) [pmid: 30980923](#)
 29. Nichol KE, Poon WW, Parachikova AI, Cribbs DH, Glabe CG, Cotman CW. Exercise alters the immune profile in Tg2576 Alzheimer mice toward a response coincident with improved cognitive performance and decreased amyloid. *J Neuroinflammation.* 2008;**5**:13. [doi: 10.1186/1742-2094-5-13](#) [pmid: 18400101](#)
 30. Gomes da Silva S, Simões PSR, Mortara RA, Scorza FA, et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *J Neuroinflammation.* 2013;**10**:61. [doi: 10.1186/1742-2094-10-61](#) [pmid: 23663962](#)
 31. 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. [doi: 10.1523/JNEUROSCI.2266-11.2011](#) [pmid: 21832188](#)
 32. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The Effects of Exercise on Cognition in Parkinson's disease: A Systematic Review. *Transl Neurodegener.* 2014;**3**(1):5. [doi: 10.1186/2047-9158-3-5](#) [pmid: 24559472](#)
 33. Harry GJ, Kraft AD. Neuroinflammation and Microglia: Considerations and Approaches for Neurotoxicity Assessment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;**4**(10):1265-77. [doi: 10.1517/17425255.4.10.1265](#) [pmid: 18798697](#)
 34. Al-Jarrah M, Obaidat H, Bataineh Z, Walton L, Al-Khateeb A. Endurance Exercise Training Protects against the Upregulation of Nitric Oxide in the Striatum of MPTP/Probenecid Mouse Model of Parkinson's disease. *Neurorehabilitation.* 2013;**32**(1):141-7.
 35. Ribarić S. Physical exercise, a potential non-pharmacological intervention for attenuating neuroinflammation and cognitive decline in Alzheimer's disease patients. *Int J Mol Sci.* 2022;**23**(6):3245. [doi: 10.3390/ijms23063245](#) [pmid: 35328666](#)
 36. Azargoonjahromi A. Dual role of nitric oxide in Alzheimer's Disease. *Nitric Oxide.* 2023;**134**:135:23-37. [doi: 10.1016/j.niox.2023.03.003](#) [pmid: 37019299](#)
 37. Mohammadi R, Fathéi M, Hejazi K. Effect of eight-weeks aerobic training on serum levels of nitric oxide and endothelin-1 in overweight elderly men. *Iranian Journal of Ageing.* 2018;**13**(1):74-85. [doi: 10.21859/sija.13.1.74](#)
 38. Eskandari Z, Ebrahimi F, Arazi H. Comparison of a Course of Aerobic Exercise with Hydro-Alcoholic Extracts of Indian Valerian and Lemon Balm Plants on Changes in Serotonin Levels and Headache Indices in Women with Chronic Tension-Type Headache. *International Journal of BioLife Sciences.* 2022;**1**(3): 190-99. [doi: 10.22034/IJBS.2022.162522](#)
 39. Azevedo CV, Hashiguchi D, Campos HC, Figueiredo EV, Otaviano SFS, Penitente AR, et al. The effects of resistance exercise on cognitive function, amyloidogenesis, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2023;**17**:1131214. [doi: 10.3389/fnins.2023.1131214](#) [pmid: 36937673](#)
 40. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalnejad 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. [doi: 10.1016/j.fct.2009.12.021](#) [pmid: 20036300](#)
 41. 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. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* 2013;**111**:90-6. [doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.002](#)
 42. Kosar M, Bozan B, Temelli F, Baser KH. Antioxidant activity and phenolic composition of sumac (*Rhus coriaria* L.) extracts. *Food chemistry.* 2007;**103**(3):952-95. [doi: 10.1016/j.foodchem.2006.09.049](#)