

تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی سیرتوین‌های میتوکندریایی ۳ و ۴ و آدنوزین مونوفسفات کیناز موش‌های نر آلزایمری

رضا امینی^۱، عباس صارمی^{۲*}، محمدرضا آفریش^۳

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل است که به‌صورت پیش‌رونده با ازدست‌دادن حافظه و واکنش به محیط همراه است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی همراه با دریافت سماق بر سطح سرمی SIR3، SIR4 و AMPK در موش‌های نر آلزایمری بود.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی با سن ۸-۱۰ هفته و میانگین وزنی 230 ± 30 گرم به‌صورت تصادفی به پنج گروه کنترل، آلزایمری، آلزایمری همراه با دریافت مکمل سماق، آلزایمری همراه با تمرین مقاومتی و آلزایمری همراه با تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به‌صورت درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد. تمرین مقاومتی به‌مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته روی نردبان ویژه موش انجام گرفت. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، نمونه خونگی گرفته شد. سطح سرمی SIR3، SIR4 و AMPK به روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای بررسی تغییرات بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها از آزمون T مستقل و برای بررسی تفاوت سایر گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی توکی، توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش میزان SIR3 ($P < 0/036$)، SIR4 ($P < 0/029$) و AMPK ($P < 0/047$) نسبت به گروه آلزایمری شده شد. به‌علاوه، اضافه‌کردن سماق به برنامه تمرین مقاومتی باعث تغییرات در میزان SIR3 ($P < 0/048$)، SIR4 ($P < 0/024$) و AMPK ($P < 0/002$) شد.

نتیجه‌گیری: نتایج ما پیشنهاد می‌کند که تمرین مقاومتی با بهبود سطح سیرتوئین ۳، سیرتوئین ۴ و آدنوزین مونوفسفات کیناز در موش‌های آلزایمری همراه است و دریافت ترکیب آنتی‌اکسیدانی سماق منجر به مضاعف شدن این پاسخ‌ها می‌شود.

واژگان کلیدی: آلزایمر، تمرین مقاومتی، سماق، سیرتوئین، آدنوزین مونوفسفات کیناز

۱- گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، انسیتیو نورو فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

***تشنای:** بروجرد، خیابان یادگار امام، دانشگاه آزاد اسلامی، کد پستی: ۶۹۱۶۹۳۴۸۸۷، تلفن: ۰۹۱۶۳۶۲۲۶۶۸، پست الکترونیک: a-saremiaraku.ac.ir

مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ (AD) یک اختلال عصبی پیش‌رونده است که با از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی متعدد مشخص می‌شود [۱]. افزایش سن، بزرگ‌ترین عامل خطر برای AD است. افزایش رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژنی^۲ (ROS) میتوکندری در نتیجه افزایش سن می‌تواند باعث جهش در DNA میتوکندری، نقص در عملکرد میتوکندری و در نتیجه پیری سلولی شود. به نظر می‌رسد فسفوریلاسیون؛ پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید^۳ (APP)، بتا آمیلوئید^۴ (Aβ) و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد [۲] و به‌طور منفی سطوح سیرتوئین‌ها و فعال‌کننده گیرنده^۵ فعال تکثیر شده پراکسی‌زوم^۵ (PGC-1α) را تنظیم می‌کند و باعث مرگ سلولی وابسته به میتوکندری می‌شود. باتوجه به نقش رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز AD، استفاده از گیاهان دارویی به دلیل عوارض کمتر و خواص آنتی‌اکسیدانی، مورد توجه قرار گرفته است [۳]. علاوه بر این، محققان استفاده از گیاهان و آنتی‌اکسیدان‌ها را هم‌زمان با فعالیت بدنی به‌عنوان روشی مناسب برای پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها پیشنهاد کرده‌اند [۴]. شواهد نشان می‌دهد که عوامل خطر بیماری‌های مزمن (مانند کم‌ تحرکی، دیابت، سیگار کشیدن، چاقی شکمی و کلسترول بالا) ممکن است خطر ابتلا به AD را افزایش دهند، درحالی‌که مشارکت اجتماعی و رژیم غذایی سبزی‌های کم‌چربی اشباع شده/پُر فیبر می‌تواند خطر ابتلا به AD را کاهش دهد [۵].

به‌نظر می‌رسد که عوامل محیطی مانند رژیم غذایی، فلزات، سموم، باکتری‌ها و شیوه زندگی تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم بر سلامت مغز دارند. تری متیل کلرید^۶ (TMT) در خاک، آب شیرین، شیرابه‌های دفن زباله و اکوسیستم‌های دریایی به‌وفور یافت می‌شود؛ زیرا به‌طور گسترده در محیط‌های کشاورزی و صنعتی استفاده می‌شود [۶]. بسیاری از موارد مسمومیت انسانی که به‌صورت بی‌حسی ذهنی، مشکلات حافظه و تشنج پس از قرارگرفتن در معرض TMT ظاهر می‌شوند، به‌طور مداوم در

چند دهه گذشته ثبت شده‌اند [۷]. مطالعات متعدد ثابت کرده‌اند که تجویز سیستمیک TMT در جوندگان علائم بالینی مرتبط با بیماری آلزایمر را القا می‌کند و به‌طور خاص باعث آسیب هیپوکامپ در سیستم عصبی مرکزی (CNS) می‌شود [۸-۱۰]. اثرات نامطلوب TMT بر افراد ممکن است نتیجه مصرف مواد غذایی آلوده یا قرارگرفتن در معرض TMT در محیط باشد؛ بنابراین، شناسایی موادی که می‌تواند در رژیم غذایی روزانه انسان گنجانده شود تا از تخریب عصبی ناشی از TMT جلوگیری کند، یک جهت تحقیقاتی مهم است. تحقیقات نشان داده است که تخریب عصبی ناشی از TMT با متابولیسم نامنظم مرتبط است [۱۱]. برای ادغام اطلاعات در مغز، نورون‌ها به سازکارهای انتقال پیچیده‌ای نیاز دارند که در دسترس بودن مولکول‌های ضروری را در مکان مناسب در زمان مناسب تضمین می‌کند که توسط متابولیسم تنظیم می‌شوند [۱۲]. مشخص شده است که متابولیسم غیرطبیعی عملکرد سیناپسی را در تخریب عصبی مختل می‌کند [۱۳].

سُمَاق (Sumac) که به‌عنوان *Rhus coriaria* L شناخته می‌شود، به‌طور گسترده به‌عنوان چاشنی استفاده می‌شود [۱۴]. سُمَاق علاوه بر استفاده در آشپزی، سابقه طولانی در طب سنتی برای درمان بیماری‌های کبد، اسهال، مشکلات ادراری و زخم معده دارد [۱۵]. میوه‌ها و برگ‌های سُمَاق حاوی فلاون‌ها، اسیدهای فنولیک، تانن‌های قابل هیدرولیز، آنتوسیانین‌ها و اسیدهای آلی هستند. اثرات آنتی‌اکسیدانی سُمَاق از ترکیبات فنلی آن به‌ویژه اسید گالیک و مشتقات آن ناشی می‌شود. مشتقات تانن‌های قابل هیدرولیز به‌ویژه اسید گالیک و متیل گالات فراوان‌ترین ترکیبات موجود در سُمَاق هستند [۱۶]. یافته‌ها حاکی از آن است که سُمَاق دارای فعالیت‌های بالقوه آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده عصبی است [۱۷].

یکی از تعدیل‌کننده‌های مسیرهای متابولیک و پاسخ استرس سلولی سیرتوئین‌ها هستند [۱۸]. سیرتوئین‌ها، خانواده‌ای از داستیلازهای وابسته به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD⁺) هستند. اگرچه واکنش آنزیمی اصلی استیلاسیون وابسته به (NAD⁺) است، واکنش‌های دیگری مانند ADP ریبوزیلاسیون نیز کاتالیز می‌شوند [۱۹]. فعالیت سیرتوئین‌ها، یعنی سیرتوئین ۱ (SIRT1) و سیرتوئین ۳ (SIRT3) در طول ورزش افزایش می‌یابند که منجر به افزایش متابولیسم انرژی

¹ Alzheimer's disease

² Reactive oxygen species

³ Amyloid precursor protein

⁴ Beta amyloid

⁵ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

⁶ Trimethyltin chloride

بهبود افراد مبتلا کمک کند. همان‌طور که اشاره شد استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به همراه تمرین بدنی ممکن است یکی از این راه‌ها برای بهبود بیماری آلزایمر باشد، هر چند سازکارهای فیزیولوژیک آن به‌خوبی روشن نیست. از این‌رو، در این تحقیق به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی سیرتوین‌های میتوکندریایی (SIRT3, SIRT4) و AMPK موش‌های نر آلزایمری پرداختیم.

روش‌ها

پژوهش حاضر، از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده با گروه شاهد، شامل موش‌های نر صحرایی با میانگین سنی ۴ تا ۵ هفته و میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم است. در تحقیق حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات (IR.IAU.B.REC.1402.005) پیروی شد. حیوانات در طی دوره پژوهش در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵-۵۵ 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 پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین به‌صورت تصادفی به ۵ گروه، به شرح زیر تقسیم شدند. ۱- گروه کنترل سالم، ۲- گروه آلزایمری شده، ۳- گروه آلزایمری شده همراه با دریافت مکمل سماق، ۴- گروه آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی، ۵- گروه آلزایمری شده همراه با تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق. سپس مقدار ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید (TMT) ساخت شرکت سیگما آلد ریچ به همراه ۲۰۰ μ L نرمال سالین به‌عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد [۶]. از آزمون ماز، جهت سنجش حافظه استفاده شد. آزمون ماز، آزمون حافظه فضایی کوتاه‌مدت است که براساس حس کنجکاوی ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید ساخته شده است [۲۴].

طرز تهیه مکمل سماق

برای خوراندن سماق (*Rhus coriaria* L)، به موش‌های گروه مکمل، سرشاخه گیاه سماق تازه از مزارع کشت این گیاه در شهرستان قم تهیه شد. پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه

می‌شود [۲۰]. علاوه بر این، SIRT3 که یک ژن هدف PGC1 α است، سیگنال‌دهی انسولین ماهیچه‌های اسکلتی را از طریق اکسیداسیون میتوکندری تغییر یافته تنظیم می‌کند. در پاسخ به سیگنال‌های رژیم غذایی یا ورزش، SIRT3 فعال‌سازی AMPK و PGC1 α را افزایش می‌دهد. SIRT3 همچنین تولید گونه‌های اکسیژن فعال را با تعدیل پروتئین میتوکندری و همچنین سوپر اکسید دیسموتاز سرکوب می‌کند. کاهش سطح SIRT3 همراه با PGC1 α در عضله اسکلتی می‌تواند منجر به اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و در نهایت منجر به مقاومت به انسولین شود. علاوه بر این، SIRT4 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده متابولیک عمل می‌کند از جمله تنظیم متابولیسم لیپید و گلوکز و استرس اکسیداتیو در میتوکندری از طریق NAD⁺ [۲۱].

AD با اختلال متابولیک سیستم عصبی مرکزی مرتبط است، افزایش تجمع A β به دنبال AD می‌تواند فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات (AMPK) و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز - بتا وابسته به کلسیم / کالمودولین سیتوزولی (CaMKK β) را کاهش دهد و فعال شدن اتوفازی سیستم یوئیکوئیتین - پروتئازوم^۱ را افزایش دهد و به‌عنوان یک نتیجه پروتئین‌هایی مانند PGC-1 α را کاهش می‌دهد. این عوامل عملکرد DNA میتوکندریایی نورون‌ها را مختل کرده و در نهایت منجر به مرگ سلولی وابسته به میتوکندری می‌شود [۲۲]. علی‌رغم این واقعیت که AMPK معمولاً تأثیر مثبتی بر سلامت ارگانیزم دارد، شواهد وجود دارد که در ایجاد بیماری AD نیز نقش داشته باشد. به‌نظر می‌رسد AMPK متابولیسم انرژی را به شکل‌پذیری سیناپسی مرتبط می‌کند که به نوبه خود نشان می‌دهد کمبود انرژی با یک ناهنجاری در انتقال سیناپسی و اختلال حافظه مرتبط است [۲۳]. در چندین مطالعه دیگر نیز گزارش شد که فعال‌سازی AMPK یک اثر تشدید کننده بر توسعه AD دارد؛ بنابراین، پتانسیل درمانی AMPK در AD حائز اهمیت است [۲۳].

باتوجه به افزایش روزافزون بیماری آلزایمر و هزینه‌های سنگین برای کاستن از عوارض آن، 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

¹ Ubiquitin-Proteasome

برنامه تمرین مقاومتی

تمرین مقاومتی به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته و به صورت بالارفتن همراه با وزنه‌های متصل به دم موش‌ها از نردبانی به طول یک متر با ۲۶ پله و زاویه ۸۵ درجه نسبت به زمین، انجام گرفت. وزنه متصل به دم هر حیوان در هفته اول و دوم ۵۰ تا ۶۰ درصد، هفته سوم تا پنجم ۷۰ تا ۹۰ درصد، هفته ششم تا هشتم ۱۰۰ تا ۱۱۰ درصد، هفته نهم و دهم ۱۲۰ تا ۱۳۰ درصد، و هفته یازدهم و دوازدهم ۱۴۰ تا ۱۵۰ درصد وزن بدن بود. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکراری بود، استراحت بین هر تکرار ۳۰ تا ۶۰ ثانیه و بین هر ست ۱۲۰ تا ۱۵۰ ثانیه بود (جدول ۱) [۲۶].

و خشک کردن قسمت‌های جدا شده به صورت تک‌لایه با ضخامت دو سانتی‌متر روی پارچه تمیز نخی در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، پهن شد. پس از حدود یک هفته وقتی وزن نمونه‌های خشک شده ثابت ماند 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. برای خوراندن سُماق، به موش‌های دریافت‌کننده مکمل، سرشاخه گیاه سُماق پس از جداسازی ساقه و برگ این گیاه، با دستگاه مخصوص آسیاب ادویه، آسیاب شد و سپس پودر آن با نسبت ده درصد با غذای پو در شده استاندارد موش‌ها مخلوط گردید. پس از آن، مخلوط به صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه زنی قنادی، به صورت پلیت قالب‌زده و خشک شد [۲۵].

جدول ۱- پروتکل تمرین مقاومتی

هفته	درصد وزن	فاصله بین هر تکرار بر حسب ثانیه	فاصله بین هر ست بر حسب ثانیه
اول	۵۰	۳۰	۱۲۰
دوم	۶۰	۳۰	۱۲۰
سوم	۷۰	۳۰	۱۲۰
چهارم	۸۰	۳۰	۱۲۰
پنجم	۹۰	۳۰	۱۲۰
ششم	۱۰۰	۳۰	۱۲۰
هفتم	۱۰۵	۳۰	۱۲۰
هشتم	۱۱۰	۳۰	۱۲۰
نهم	۱۲۰	۵۰	۱۴۰
دهم	۱۳۰	۵۰	۱۴۰
یازدهم	۱۴۰	۶۰	۱۵۰
دوازدهم	۱۵۰	۶۰	۱۵۰

ارزیابی بیوشیمیایی

۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، موش‌ها توسط گاز پتئوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریج بیهوش شدند. نمونه خونی توسط سرنگ ده میلی گرم از قلب به مقدار ۵ سی سی گرفته شد و به لوله‌های ژل دار منتقل گردید. سپس سرم، توسط سانتریفیوژ مدل ۵۸۰۴ ساخت شرکت اپندورف ۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا و جهت بررسی به آزمایشگاه انتقال داده شد. برای اندازه‌گیری سطح SIRT3، از

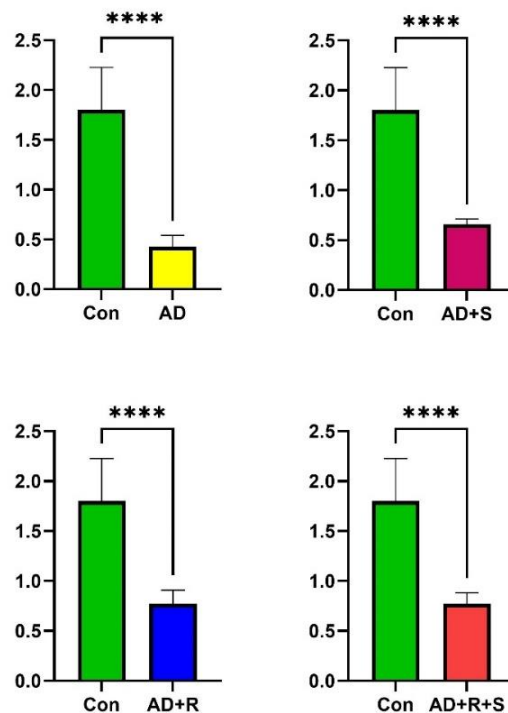
کیت الایزا ساخت شرکت abbexa کشور انگلستان به شماره کاتالوگ abx156091 و حساسیت کمتر از ۰/۰۵۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر، برای اندازه‌گیری سطح SIRT4، از کیت الایزا ساخت شرکت cloud-clone corp کشور آمریکا به شماره کاتالوگ SEE914Ra و حساسیت کمتر از ۰/۱۲۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر و برای اندازه‌گیری سطح AMPK، از کیت الایزا ساخت شرکت Bio-Techne کشور آمریکا به شماره کاتالوگ DYC3197-2 استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، آزمون شاپیروویلک به کار گرفته شد. برای بررسی تغییرات بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها از آزمون T مستقل و برای بررسی تفاوت سایر گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌ها تحت نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۹ در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

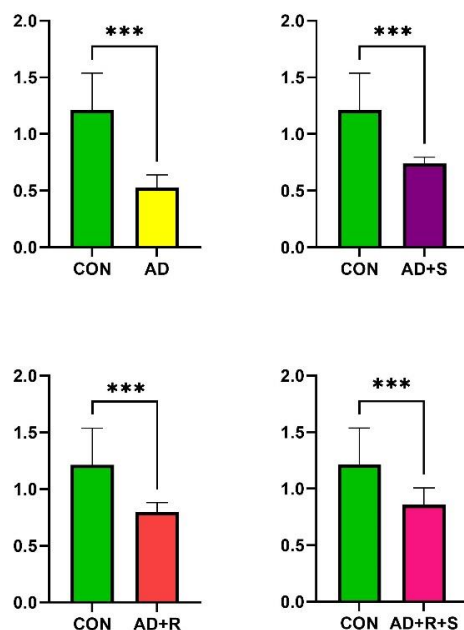
یافته‌ها

نتایج آزمون T مستقل در متغیر SIRT3 (شکل ۱)، SIRT4 (شکل ۲) و AMPK (شکل ۳) به استثنای گروه آلزایمری + تمرین مقاومتی + سماق متغیر AMPK نشان داد که میزان این متغیرها در گروه کنترل سالم به‌طور معنی‌داری از سایر گروه‌های مورد مطالعه بالاتر است ($P < 0/0001$).



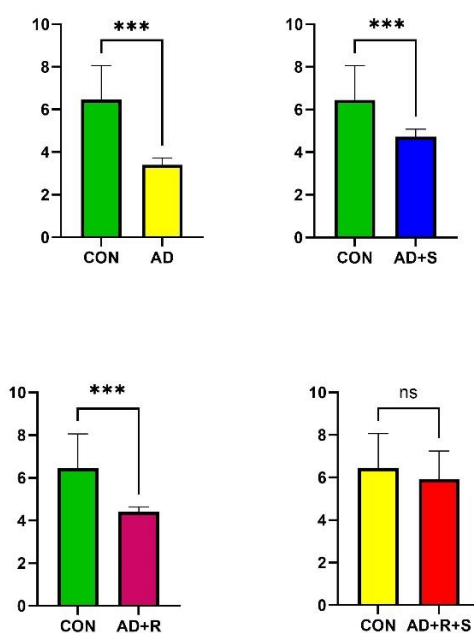
شکل ۱- نتایج آزمون T مستقل در متغیر SIRT3.

**** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌های مورد مطالعه است. جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون T مستقل، شیوه انجام مطالعه: تجربی. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سماق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+S+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سماق



شکل ۲- نتایج آزمون T مستقل در متغیر SIRT4.

*** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌های مورد مطالعه است. جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون T مستقل، شیوه انجام مطالعه: تجربی. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سُمَاق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+S+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُمَاق



شکل ۳- نتایج آزمون T مستقل در متغیر AMPK.

*** نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با سایر گروه‌های مورد مطالعه است. جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون T مستقل، شیوه انجام مطالعه: تجربی. Ns نشان‌دهنده عدم معنی‌داری است. CON: گروه کنترل؛ AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سُمَاق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+S+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُمَاق

در جدول ۲ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر SIRT3 اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < ۰/۰۰۰۱$, $F < ۱۵/۶۷$). آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۰/۶	۳	۰/۲		
درون‌گروهی	۰/۳	۲۴	۰/۰۱	۱۵/۷	*
مجموع	۰/۹	۲۷			

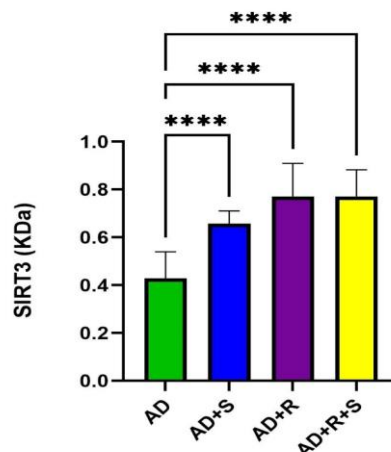
جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آنوای یک‌سویه، شیوه انجام مطالعه: تجربی

موش‌های صحرایی، شیوه آماری: آنوای یک‌سویه

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد که در گروه آلزایمری + سُماق ($P < ۰/۰۴$)، آلزایمری شده + تمرین مقاومتی ($P < ۰/۰۴$) و آلزایمری شده + تمرین مقاومتی + سُماق ($P < ۰/۰۵$) میزان SIRT3 نسبت به گروه آلزایمری شده تنها بیشتر است. هر چند بین گروه‌های آلزایمری شده + تمرین

مقاومتی و آلزایمری شده + تمرین مقاومتی + سُماق تفاوت معنی‌دار نبود ($P < ۰/۹۹۹$) (شکل ۴).

در جدول ۳ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر SIRT4 آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < ۰/۰۰۰۱$, $F < ۱۲/۸۸$).



شکل ۴- نتایج آزمون تعقیبی توکی در متغیر SIRT3.

جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون تعقیبی توکی، شیوه انجام مطالعه: تجربی

**** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری شده با سایر گروه‌هاست. AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سُماق؛ AD+R:

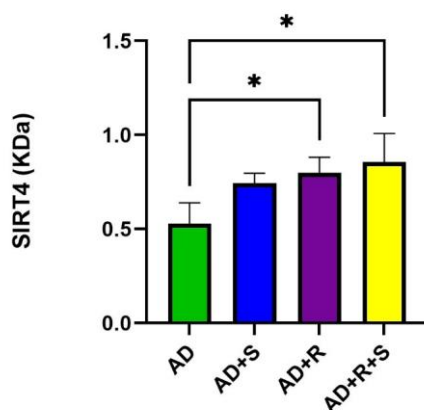
گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+R+S: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُماق

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۰/۴	۳	۰/۱		
درون‌گروهی	۰/۳	۲۴	۰/۰۱	۱۲/۹	*
مجموع	۰/۷	۲۷			

جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آنوای یک‌سویه، شیوه انجام مطالعه: تجربی

تفاوت معنی داری نبود ($P < ۰/۱۴۷$). از طرفی ما دریافتیم سطح SIRT4 در گروه‌های آلزایمری شده + تمرین مقاومتی و آلزایمری شده + تمرین مقاومتی + سُمَاق تفاوت معنی داری ندارد ($P < ۰/۹۹۹$) (شکل ۵).

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد که تمرین مقاومتی ($P < ۰/۰۲۹$) و تمرین مقاومتی + سُمَاق ($P < ۰/۰۲۴$) موجب افزایش معنی دار میزان SIRT4 نسبت به گروه آلزایمری شده تنها می‌شود. به هر حال، در گروه تنها دریافت‌کننده مکمل سُمَاق نسبت به گروه آلزایمری شده تنها



شکل ۵- مقدار SIRT4 در گروه‌های مورد مطالعه

جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون تعقیبی توکی، شیوه انجام مطالعه: تجربی
 * نشانه تفاوت معنی دار گروه آلزایمری شده نسبت به گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و همچنین گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُمَاق است. AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سُمَاق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+R+S: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُمَاق

در جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر AMPK آمده است. به طوری که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی دار وجود دارد ($P < ۰/۰۰۰۱$, $F < ۱۵/۰۶$).

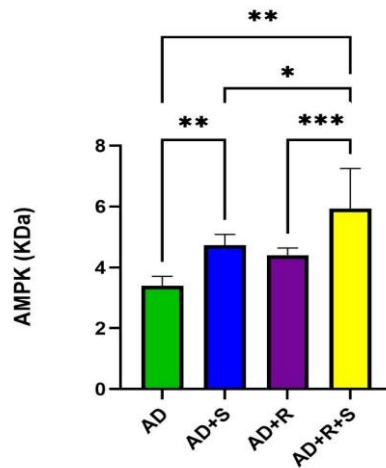
جدول ۴- نتایج آنوا متغیر AMPK

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی داری
بین گروهی	۲۲/۸	۳	۷/۶		
درون گروهی	۱۲/۱	۲۴	۰/۵	۱۵/۱	*
مجموع	۳۴/۹	۲۷			

جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آنوای یک سویه، شیوه انجام مطالعه: تجربی

تمرین مقاومتی + دریافت مکمل سُمَاق ($P < ۰/۰۰۲$) اختلاف معنی داری دارد. از همچنین بین گروه آلزایمری + تمرین مقاومتی + سُمَاق با گروه آلزایمری + تمرین مقاومتی و آلزایمری + سُمَاق ارتباط معنی داری وجود داشت (شکل ۶).

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد AMPK در گروه آلزایمری شده تنها نسبت به گروه آلزایمری شده + تمرین مقاومتی ($P < ۰/۴۴۷$) اختلاف معنی داری وجود ندارد؛ ولی با گروه آلزایمری شده + سُمَاق ($P < ۰/۰۴۱$) و آلزایمری شده +



شکل ۶- مقدار AMPK در گروه‌های مورد مطالعه

جمعیت مورد مطالعه: ۳۵ سر موش صحرایی در پنج گروه ۷ تایی، شیوه آماری: آزمون تعقیبی توکی، شیوه انجام مطالعه: تجربی

*** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با تمرین مقاومتی نسبت به گروه آلزایمری با تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سُماق؛ و ** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری نسبت به گروه آلزایمری با تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سُماق و گروه آلزایمری با دریافت مکمل سُماق؛ و * نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با دریافت مکمل سُماق نسبت به گروه آلزایمری با تمرین مقاومتی به همراه دریافت مکمل سُماق است. AD: گروه آلزایمری؛ AD+S: گروه آلزایمری به همراه دریافت مکمل سُماق؛ AD+R: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی؛ AD+R+S: گروه آلزایمری به همراه تمرین مقاومتی و دریافت مکمل سُماق

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که روند آلزایمری کردن، استفاده از مکمل سُماق، انجام تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی + دریافت مکمل سُماق موجب تغییرات معنی‌داری در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل شد. همچنین انجام تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی + دریافت مکمل سُماق، موجب افزایش معنی‌دار میزان SIRT3 و SIRT4 نسبت به گروه آلزایمری شد. از طرفی انجام تمرین مقاومتی + دریافت مکمل سُماق موجب افزایش معنی‌دار میزان AMPK نسبت به گروه آلزایمری و گروه تمرین مقاومتی شد.

فعالیت بدنی می‌تواند از زوال شناختی و زوال عقل جلوگیری کند [۲۷]. تمرین‌های بدنی، مانند هوازی [۲۸]، کششی [۲۹]، مقاومتی [۳۰]، یا تمرین‌های ترکیبی [۳۱]، 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 امیدوارکننده‌ترین، مؤثرترین و کم‌هزینه‌ترین روش‌ها برای پیشگیری و به تأخیر انداختن زوال شناختی در بیماران مبتلا به AD ظاهر می‌شود [۳۲]. در مطالعه‌ای Hooshmand و همکاران [۳۳] به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی (SIRT1)، (SIRT3) و (SIRT6) در ۳۰ مرد

مسن پرداختند. شرکت‌کنندگان در گروه تمرین مقاومتی پروتکل تمرین مقاومتی را با شدت ۶۰٪ حداکثر یک تکرار (۳× هفته، ۴ ست) انجام دادند. یافته‌ها نشانگر افزایش معنی‌داری در سطوح سرمی SIRT1، SIRT3 و SIRT6 بود. این نتایج با نتایج تحقیق ما هم‌خوانی داشت. همچنین در تحقیق دیگری تأیید شد که فعالیت سرتوئین داستیلاز در افراد ورزشکار در مقایسه با افراد بدون تمرین بیشتر است که بیانگر تأثیر مثبت فعالیت مقاومتی بر میزان SIRT3 است [۲۰]. سازکارهای 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 Lamb و همکاران (۲۰۲۰) که گزارش دادند ۱۰ هفته تمرین مقاومتی (۲× هفته) منجر به افزایش سطح NAD⁺ عضلانی و فعالیت سرتوئین بالاتر در شرکت‌کنندگان میان‌سال و تمرین نکرده، پشتیبانی می‌شود [۳۴]. اگرچه این نتایج به دلیل روش‌های مختلف در انجام فعالیت بدنی و اندازه‌گیری فعالیت‌های سیرتوئین نمی‌توانند مستقیماً با نتایج ما مقایسه شوند. با این حال وقتی ظرفیت‌های آنزیمی پایه SIRT1، SIRT3 و SIRT5 را در مطالعه Potthast و همکاران (۲۰۲۰) [۳۵] با مطالعه

Wasserfurth [۱۹] مقایسه کردیم، مشخص شد که ظرفیت آنزیمی در شرکت‌کنندگان جوان‌تر (۱۸ تا ۳۵ سال) نسبت به شرکت‌کنندگان مسن‌تر (۵۰-۷۰ سال) بیشتر است. این نتایج تأکیدی بر کاهش میزان متغیر SIRT3 در اثر افزایش سن می‌تواند باشد. در مطالعه‌ای دیگر، آزمودنی‌های سالمند تحت تمرین‌های ۱۲ هفته‌ای مقاومتی و هوازی به همراه دریافت ۲ گرم روغن به صورت روزانه قرار گرفتند. در تمام گروه‌های مطالعه که تمرین انجام دادند، افزایش قابل‌توجهی در فعالیت‌های SIRT1 و SIRT3 مشاهده شد. در مجموع، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داد که فعالیت SIRT1 و SIRT3 در پاسخ به مداخله ورزشی افزایش یافته است و این افزایش ممکن است به طور بالقوه با اصلاحات رژیم غذایی بیشتر افزایش یابد [۱۹]. نتایج این تحقیق با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی داشت.

آنتی‌اکسیدان‌ها به طور گسترده‌ای برای مبارزه با استرس اکسیداتیو ترجیح داده می‌شوند و آنهایی که از منابع طبیعی به دست می‌آیند که اغلب در عادات غذایی گنجانده می‌شوند، می‌توانند نقش مهمی در به تأخیر انداختن شروع و همچنین کاهش پیشرفت AD داشته باشند. مشاهده شد که بیان پروتئین SIRT3 و فعالیت‌های آنزیمی پایین دست آن به طور قابل‌توجهی با دریافت مکمل روزانه رزوراترول افزایش می‌یابد [۳۶]. جالب اینجاست که میزان دریافت مکمل رزوراترول در دوزهای مختلف باعث ایجاد تغییرات مختلفی در متغیر SIRT3 شد. این نتایج با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی داشته و مصرف مکمل سُماق به تنهایی توانست موجب تغییرات معنی‌داری در میزان متغیر SIRT3 اما نه SIRT4 شود. با توجه به نتایج تحقیق بالا، این فرض نیز می‌تواند مطرح شود که دوزهای متفاوت از مکمل سُماق ممکن است منجر به تغییرات متفاوتی در میزان متغیر SIRT3 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 روی تردمیل بر عملکرد هیپوکامپ و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی پیر مورد بررسی قرار گرفت [۳۷]. نتایج نشان داد که عصاره رزماری می‌تواند حافظه کاری و فعالیت آنتی‌اکسیدانی را در موش‌های مسن در مدت ۳ ماه افزایش دهد. همین‌طور مکمل فلاوانول کاکائو متابولیسم

NAD را افزایش می‌دهد و موجب تحریک متابولیسم سیرتوئین‌ها و بهبود عملکرد میتوکندری می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که فلاوانول‌ها احتمالاً در سازگاری با متابولیسم کل بدن، با توانایی بیشتر در استفاده از کربوهیدرات‌ها، حداقل تا حدی از طریق SIRT3 کمک می‌کنند [۳۸]. همچنین نتایج یک مطالعه نشان داد که تمرین‌های هوازی ترکیبی با مصرف زعفران باعث افزایش نشانگرهای بیوژنز میتوکندری در بافت عضلانی موش صحرایی شد [۴]. در مطالعه‌ای Sabzghabae و همکاران به بررسی اثرات بالینی میوه سُماق بر دیس لیپیدی در نوجوانان ۱۲ تا ۱۸ ساله با استفاده از کارآزمایی بالینی تصادفی سه سو کور پرداختند. پس از یک ماه کارآزمایی سطوح سرمی TC, LDL-C و TG کاهش پیدا کرد [۳۹]. Hajmohammadi و همکاران نیز با استفاده از یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور با دارونما کنترل شده، نشان دادند که مکمل سُماق منجر به افزایش قابل‌توجهی در سطوح لیپوپروتئین - کلسترول با چگالی بالا و سطح آپولیپوپروتئین در بیماران مبتلا به هیپرلیپیدی شد [۴۰].

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 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. مشخص نیست که آیا این آسیب‌شناسی‌ها توسط سازکارهای یکسانی ایجاد می‌شوند (مانند کمبود در فعال‌سازی 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 [۲۳].

در نهایت نتایج ما بیانگر این مطلب بود که انجام فعالیت بدنی می‌تواند باعث بهبود متغیرهای مورد بررسی در این تحقیق شود؛ با این حال این نتایج در مورد دریافت مکمل سُماق معنی‌دار نبود. با توجه به نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر، لازم به نظر می‌رسد که تحقیقات مشابه با استفاده از دوزهای

سپاسگزاری

در پایان از همه 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 دارم.

متفاوت دریافت مکمل سُماق 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 جالب خواهد بود.

مآخذ

- Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated Tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease. *Cells*. 2019; 22; 8(5):488.
- Adav SS, Park JE, Sze SK. Quantitative profiling brain proteomes revealed mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019; 12(1):8.
- Fatemeh Azarian, Sirous Farsi, Seyed Ali Hosseini and Mohammad Ali Azarbayjani. 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.
- 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).
- Qing Meng, Muh-Shi Lin and I-Shiang Tzeng. Relationship Between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. *Front Neurosci*. 2020; 14: 131.
- Alleviates trimethyltin chloride-induced neurodegeneration by maintaining glutamate homeostasis through modulation of the gut microbiota. *Food Science and Human Wellness*. 13(2), 2024; 1093-1107.
- Y Du. Acute trimethyltin poisoning caused by exposure to polyvinyl chloride production: 8 cases. *Am. J. Med. Sci*. 2021; (362): 92-98.
- Y Xi, M Liu, S Xu, et al. Inhibition of SERPINA3N-dependent neuroinflammation is essential for melatonin to ameliorate trimethyltin chloride-induced neurotoxicity. *J. Pineal. Res*, 2019; (67).
- M Liu, H Pi, Y Xi, et al. KIF5A-dependent axonal transport deficiency disrupts autophagic flux in trimethyltin chloride-induced neurotoxicity. *Autophagy*. 2021; (17): 903-924.
- S Lee, SM Ryu, DH Kim, et al. Neuroprotective effect of Geijigadaehwang-tang against trimethyltin-induced hippocampal neurodegeneration: an in vitro and in vivo study. *J. Ethnopharmacol* 2022 (296).
- Z Liu, J Lv, Z Zhang, et al. The main mechanisms of trimethyltin chloride-induced neurotoxicity: energy metabolism disorder and peroxidation damage *Toxicol. Lett*. 2021 (345): 67-76.
- G Bonvento, JP Bolaños. Astrocyte-neuron metabolic cooperation shapes brain activity. *Cell Metab*. 2021 (33):1546-1564.
- A Oyarzabal, I Marin-Valencia. Synaptic energy metabolism and neuronal excitability, in sickness and health. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2019 (42): 220-236.
- H Tohma, A Altay, E Köksal, AC Gören, İ Gülçin. 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 (2):1607-1619.
- Sakhr K, El Khatib, S. Physiochemical Properties And Medicinal, Nutritional And Industrial Applications Of Lebanese Sumac (Syrian Sumac - *Rhus Coriaria*): A Review. *Heliyon* 2020; 6(1): e03207
- HN Gok D, Deliorman Orhan I, Gurbuz M. Aslan. Activity-Guided Isolation Of Alpha-Amylase, Alpha-Glucosidase, And Pancreatic Lipase Inhibitory Compounds From *Rhus Coriaria* L. *J Food Sci*. 2020; 85(10): 3220-3228.
- H Alsamri, K Athamneh, G Pintus, AH Eid, R Iratni. Pharmacological And Antioxidant Activities Of *Rhus Coriaria* L (Sumac). *Antioxidants (Basel)*. 2021; 8;10(1):73.
- 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: 497-512.
- Wasserfurth P, Nebl J, Rühling MR, Shammash H, Bednarczyk J, Koehler K, Boßlau TK, Krüger K, Hahn A, Das AM. Impact of Dietary Modifications on Plasma Sirtuins 1, 3 and 5 in Older Overweight Individuals Undergoing 12-Weeks of Circuit Training. *Nutrients*. 2021; 13: 3824.

20. Maiese K (Ed). *Sirtuin Biology in Medicine: Targeting New Avenues of Care in Development, Aging, and Disease*, 1st ed.; Elsevier: Waltham, MA, USA, 2021; ISBN 978-0-12-814118-2.
21. Heaji Lee, Sun Yeou Kim, Yunsook Lim. 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. *Nutrition Research*. Volume 110, February 2023, Pages 1-13.
22. Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62(3):1403–16.
23. Brhane TA, Gebrehiwot GT, Dawit ZW, and Meles TG. The Bewildering Effect of AMPK Activators in Alzheimer's Disease: Review of the Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2020.
24. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. Springer Cham, 2016; 271-311.
25. 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: 75-98.
26. Saremi A. Comparison of the effects of endurance, resistance and concurrent training on insulin resistance and adiponectin-leptin ratio in diabetic rat. *Journal of Inflammatory Disease*. 2017; 21(3): 22-13.
27. 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 Psych*. 2021; 4:699778.
28. Nagy EN, Ali AY, Behiry ME, Naguib MM, Elsayed MM. Impact of combined photo-biomodulation and aerobic exercise on cognitive function and quality-of-life in elderly Alzheimer patients with anemia: a randomized clinical trial. *Int J Gen Med*. 2021; 141–52.
29. Todri J, Todri A, Lena O. Why Not a Global postural reeducation as an alternative therapy applied to alzheimer's patients in nursing homes? a pioneer randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn*. 2019; 3-4:172–9.
30. Holthoff VA, Marschner K, Scharf M, et al. Effects of physical activity training in patients with Alzheimer's Dementia: results of a pilot RCT study. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0121478.
31. Gbiri CAO, Amusa BF. Progressivetask-orientedcircuit training for cognition, physical functioning and societal participation in individuals with dementia. *Physiother Res Int*. 2020; 4:1866.
32. 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*. 2021; 12:562.
33. Hooshmand-Moghadam B, Eskandari M, Golestani F, Rezae S, Mahmoudi N, Ali Gaeini A. The effect of 12-week resistance exercise training on serum levels of cellular aging process parameters in elderly men. *Experimental Gerontology*. 2020; 141: 111090.,
34. Lamb DA, Moore JH, Mesquita PHC, Smith MA, Vann CG, Osburn SC, Fox CD, Lopez HL, Ziegenfuss TN, Huggins KW, 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*, 2020; 12, 9447–9460.
35. Potthast AB, Nebl J, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Hahn A, Das A. Impact of Nutrition on Short-Term Exercise-Induced Sirtuin Regulation: Vegans Differ from Omnivores and Lacto-Ovo Vegetarians. *Nutrients*. 2020; 12: 1004.
36. Yan WJ, Liu RB, Wang LK, Ma YB, Ding SL, Deng F, Hu ZY and Wang DB. Sirt3-Mediated Autophagy Contributes to Resveratrol-Induced Protection against ER Stress in HT22 .*Cells. Front. Neurosci*. 2018; 12:116.
37. Rasoolijazi H, Norouzi Ofogh S, Ababzadeh Sh, Mehdizadeh M, & Shabkhiz F. Comparing the Effects of Rosemary Extract and Treadmill Exercise on the Hippocampal Function and Antioxidant Capacity in Old Rats. *Basic and Clinical Neuroscience*. 2021; 12(3): 361-372.
38. Daussin FN, Cuillerier A, Tournon J, Bensaid S, Melo B, Al Rewashdy A, Vasam G, Menzies KJ, Harper ME, Heyman E, et al. Dietary Cocoa Flavanols Enhance Mitochondrial Function in Skeletal Muscle and Modify Whole-Body Metabolism in Healthy Mice. *Nutrients*. 2021; 13: 3466.
39. Sabzghabae A, Kelishadi R, Golshiri K, Ghannadi A, Badri S. Clinical Effects Of *Rhus Coriaria* Fruits On Dyslipidemia In Adolescents: A Triple-Blinded Randomized Placebo-Controlled Trial. *Medical Archives*. 2014; 68(5): 308-312
40. Hajmohammadi Z, Heydari M, Nimrouzi M, Faridi P, Zibaenezhad MJ, Omrani GR, Shams *Rhus M*, *Coriaria L*. Increases Serum Apolipoprotein-A1 And High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels: A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *Journal of Integrative Medicine*, 2018; 16(1); 45-50.

The Effect of 12 Weeks of Resistance Training with Sumac Supplementation on the Serum Levels of Mitochondrial Sirtuins 3 and 4 and Adenosine Monophosphate Kinase in Alzheimer's Male Rats

Reza Amini¹, Abbas Sarimi^{*2}, Mohammad Reza Afarinesh³

1. Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran

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

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

ABSTRACT

Background: Alzheimer's disease is the most common type of dementia, which is associated with progressive loss of memory and reaction to the environment. The aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of resistance training with sumac intake on the serum levels of SIR3, SIR4 and AMPK in Alzheimer's male rats.

Methods: In this experimental study, male Wistar rats with an age of 8-10 weeks and an average weight of 230 ± 30 grams were randomly divided into five groups: control, Alzheimer's disease, Alzheimer's disease with sumac supplementation, Alzheimer's disease with resistance training, and Alzheimer's disease with resistance training. Received sumac supplements were divided. To induce Alzheimer's disease, 8 mg/kg of trimethyl tin chloride along with 200 microliters of normal saline were injected intraperitoneally to mice. Resistance training was performed for 12 weeks and 5 days a week on a special rat ladder. 48 hours after the last training session, a blood sample was taken. Serum levels of SIR3, SIR4 and AMPK were evaluated by ELISA method. To check the changes between the control group and other groups using the independent T-test and to check the difference between the other groups using the one-way analysis of variance test and if significant, using the Tukey post hoc test, by SPSS version 29 software at a significance level of $P < 0.05$ used.

Results: The results of this research showed that 12 weeks of resistance training increases the levels of SIR3 ($P < 0.036$), SIR4 ($P < 0.029$) and AMPK ($P < 0.447$) compared to the Alzheimer group. In addition, adding sumac to the resistance training program had a significant effect on the levels of SIR3 ($P < 0.078$), SIR4 ($P < 0.024$) and AMPK ($P < 0.002$).

Conclusion: Our results suggest that resistance training is associated with the improvement of sirtuin 3, sirtuin 4 and adenosine monophosphate kinase levels in Alzheimer's rats and receiving sumac antioxidant compound leads to doubling of these responses.

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

* Borujerd city, Yadgar Imam Street, Islamic Azad University, postal code: 6916934887, phone: 09163622668, email: a-saremiaraku.ac.ir

