

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی سیرتوئین‌های میتوکندریایی (سیرتوئین ۳ و ۴) و آدنوزین مونوفسفات کیناز موش‌های ویستار نر آلزایمری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۹ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۰۱

خلاصه

مقدمه: بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال عقل بوده که به‌صورت پیش‌رونده با ازدست‌دادن حافظه همراه است. هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با دریافت سماق بر سطوح سرمی سیرتوئین ۳ و ۴؛ و آدنوزین مونوفسفات کیناز در موش‌های ویستار نر آلزایمری بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر رت نژاد ویستار با سن ۱۰-۸ هفته و میانگین وزنی 30 ± 230 گرم به‌صورت تصادفی به پنج گروه هفت‌تایی شامل گروه‌های کنترل، آلزایمری، آلزایمری همراه با دریافت مکمل سماق، آلزایمری همراه با تمرین استقامتی و آلزایمری همراه با تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق تقسیم شدند. برای القای آلزایمر، ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید به همراه ۲۰۰ میکرولیتر نرمال سالین به موش‌ها تزریق شد. تمرین استقامتی به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته در استخر ویژه موش انجام گرفت. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، نمونه خونی گرفته شد. سطح سرمی سیرتوئین ۳ و ۴ و آدنوزین مونوفسفات کیناز به روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها با روش آنوای یک‌سویه به همراه آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ بررسی شد.

نتایج: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش میزان سیرتوئین ۳ ($P < 0.002$)، سیرتوئین ۴ ($P < 0.001$) و آدنوزین مونوفسفات کیناز ($P < 0.031$) نسبت به گروه آلزایمری شد. بعلاوه، اضافه‌کردن سماق به برنامه تمرین استقامتی اثر معنی‌داری بر میزان سیرتوئین ۳ ($P < 0.001$)، سیرتوئین ۴ ($P < 0.001$) و آدنوزین مونوفسفات کیناز ($P < 0.001$) داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج ما پیشنهاد می‌کند که تمرین استقامتی 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؛ بنابراین به نظر می‌رسد که تمرینات استقامتی به همراه مصرف مکمل سماق می‌تواند در کاهش بیماری آلزایمر مفید باشد.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، تمرین استقامتی، مکمل سماق، سیرتوئین ۳ و ۴، آدنوزین مونوفسفات کیناز

رضا امینی^۱

عباس صارمی^{۲*}

محمد رضا آفرینش^{*}

^۱گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.

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

^{*}مرکز تحقیقات علوم اعصاب، انسیتو نورو فارماکولوژی، دانشکده علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.

***نویسنده مسئول:** دکتر عباس صارمی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

Email: a-saremi@araku.ac.ir

مقدمه

بیماری آلزایمر^۱ (AD) یک بیماری پیش‌رونده عصبی مرگبار است که با از دست دادن حافظه و اختلالات شناختی متعدد مشخص می‌شود (۱). علی‌رغم تلاش‌های تحقیقاتی عظیم برای درک این بیماری پیچیده، پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری کاملاً مشخص نیست. افزایش سن، بزرگ‌ترین عامل خطر برای بیماری آلزایمر 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^۵ را افزایش می‌دهد (۲) و سطوح سیرتوئین‌ها و فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی‌زوم ۱-آلفا^۶ (PGC-1α) را تنظیم یا کاهش می‌دهد و همچنین باعث مرگ سلولی وابسته به میتوکندری می‌شود. اختلال عملکرد میتوکندری و بیش‌تحریک‌پذیری شبکه عصبی دو متغیر مرتبط با سن هستند که در پاتوژنز بیماری آلزایمر دخیل بوده؛ به طوری که سطوح پروتئین میتوکندریایی سیرتوئین^۳ را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد و در نتیجه استیلایسون پروتئین میتوکندری در سلول‌های مغز در طول پیری افزایش را افزایش می‌دهد (۳). با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز بیماری آلزایمر، استفاده از گیاهان دارویی به دلیل عوارض کمتر و خواص آنتی‌اکسیدانی، مورد توجه تحقیقات قرار گرفته است (۴). علاوه بر این، محققان استفاده از گیاهان آنتی‌اکسیدان‌ها را هم‌زمان با فعالیت بدنی به عنوان روشی مناسب برای پیشگیری و درمان برخی بیماری‌ها پیشنهاد کرده‌اند (۵). شواهد نشان می‌دهد که عوامل خطر بیماری‌های مزمن (مانند کم‌تحرکی، دیابت، سیگار کشیدن، چاقی شکمی و کلسترول

بالا) ممکن است خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را افزایش دهند، در حالی که مشارکت اجتماعی و رژیم غذایی سبزیجات کم‌چربی اشباع‌شده/پرفیبر می‌تواند خطر ابتلا به بیماری آلزایمر را کاهش دهد (۶).

سماق^۷ که به‌عنوان *Rhus coriaria* L شناخته می‌شود، به طور گسترده به‌عنوان چاشنی استفاده می‌شود (۷). سماق علاوه بر استفاده در آشپزی، سابقه طولانی در طب سنتی برای درمان بیماری‌های کبد، اسهال، مشکلات ادراری و زخم معده دارد (۸). میوه‌ها و برگ‌های سماق حاوی فلاون‌ها، اسیدهای فنولیک، تانن‌های قابل هیدرولیز، آنتوسیانین‌ها و اسیدهای آلی هستند. اثرات آنتی‌اکسیدانی سماق 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 سماق هستند (۹). یافته‌ها حاکی از آن است که سماق دارای فعالیت‌های بالقوه آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده عصبی است (۱۰). سماق غنی از ترکیبات فنولی، فلاونوئیدی و تانن است که دارای قدرت ضد اکسیدانی قوی هستند. این ترکیبات با مهار تولید رادیکال‌های آزاد و خنثی‌سازی آن‌ها از آسیب‌های ایجادشده در سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کنند (۱۰).

افزایش سن با تغییراتی در انرژی و متابولیسم سلولی همراه است که ممکن است منجر به اختلال عملکرد متابولیکی، افزایش التهاب یا تجمع سلول‌های در حال رشد شود. یکی از تعدیل‌کننده‌های مسیرهای متابولیک و پاسخ استرس سلولی سیرتوئین‌ها هستند (۱۱). سیرتوئین‌ها^۸، خانواده‌ای از داستیلازهای وابسته به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید^۹ (NAD⁺) هستند. اگرچه واکنش آنزیمی اصلی استیلایسون وابسته به نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید است، واکنش‌های دیگری مانند آدنوزین دی فسفات ریویزیلاسیون نیز کاتالیز می‌شوند (۱۲). فعالیت سیرتوئین ۱ و ۳ در طول ورزش افزایش

¹ Alzheimer's disease

² Reactive oxygen species

³ Amyloid precursor protein

⁴ Beta amyloid

⁵ Oxidative stress

⁶ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

⁷ Rhus

⁸ Sirtuins

⁹ Nicotinamide adenine dinucleotide

که در ایجاد بیماری آلزایمر نیز نقش داشته باشد. به نظر می‌رسد آدنوزین مونوفسفات کیناز متابولیسم انرژی را به شکل پذیری سیناپسی مرتبط می‌کند که به نوبه خود نشان می‌دهد کمبود انرژی با یک ناهنجاری در انتقال سیناپسی و اختلال حافظه مرتبط است (۱۶). در چندین مطالعه دیگر نیز گزارش شد که فعال‌سازی آدنوزین مونوفسفات کیناز یک اثر تشدیدکننده بر توسعه بیماری آلزایمر دارد؛ بنابراین، پتانسیل درمانی آدنوزین مونوفسفات کیناز در بیماری آلزایمر حائز اهمیت است (۱۷).

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 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 سازوکارهای فیزیولوژیک آن به‌خوبی روشن نیست. از این‌رو، بررسی استراتژی‌های جایگزین برای درک و توسعه مداخلات درمانی مؤثرتر بسیار مهم است. از این‌رو، در این تحقیق به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی همراه با دریافت مکمل سماق بر سطوح سرمی سیرتوئین‌های میتوکندریایی (سیرتوئین ۳ و ۴) و آدنوزین مونوفسفات کیناز موش‌های وسیتار نر آلزایمری پرداختیم.

روش کار:

پژوهش حاضر، از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون و کنترل شده با گروه شاهد، شامل ۳۵ سر موش نر از نژاد ویستار با میانگین سنی ۸ تا ۱۰ هفته و میانگین وزنی 230 ± 30 گرم بود. در تحقیق حاضر از اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد (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. نمونه‌ها پس از انتقال

می‌یابد که منجر به افزایش متابولیسم انرژی می‌شود (۱۳). علاوه بر این، سیرتوئین ۳ که یک ژن هدف فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا است، سیگنال‌دهی انسولین ماهیچه‌های اسکلتی را از طریق اکسیداسیون میتوکندری تغییر یافته تنظیم می‌کند. در پاسخ به سیگنال‌های رژیم غذایی یا ورزش، سیرتوئین ۳، فعال‌سازی آدنوزین مونوفسفات کیناز^۱ (AMPK) و فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا را افزایش می‌دهد. سیرتوئین ۳ همچنین تولید گونه‌های اکسیژن فعال را با تعدیل پروتئین میتوکندری و همچنین سوپراکسید دیسموتاز سرکوب می‌کند. کاهش سطح سیرتوئین ۳ همراه با فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا در عضله اسکلتی می‌تواند منجر به اختلال عملکرد میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و در نهایت منجر به مقاومت به انسولین شود. علاوه بر این، سیرتوئین ۴ با تنظیم متابولیسم لیپید و گلوکز و استرس اکسیداتیو در میتوکندری از طریق نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید به‌عنوان یک تنظیم‌کننده متابولیک عمل می‌کند (۱۴).

بیماری آلزایمر با اختلال متابولیک سیستم عصبی مرکزی مرتبط است، افزایش تجمع بتا آمیلوئید به دنبال بیماری آلزایمر می‌تواند فعالیت پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین مونوفسفات و فسفوریلاسیون پروتئین کیناز - بتا وابسته به کلسیم / کالمودولین سیتوزولی^۲ (CaMKK β) را کاهش دهد و فعال‌شدن اتوفاژی سیستم یوبیکوئیتین - پروتازوم^۳ را افزایش دهد و به‌عنوان یک نتیجه پروتئین‌هایی مانند فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا را کاهش می‌دهد. این عوامل عملکرد DNA میتوکندریایی نوروها را مختل کرده و در نهایت منجر به مرگ سلولی وابسته به میتوکندری می‌شود (۱۵). علی‌رغم این واقعیت که آدنوزین مونوفسفات کیناز معمولاً تأثیر مثبتی بر سلامت ارگانسیم دارد، شواهد وجود دارد

¹ adenosine monophosphate-activated protein kinase

² Cytosolic calcium/calmodulin-dependent protein kinase-beta

³ Ubiquitin-Proteasome

نور، دما و رطوبت ثابت قرار داده شد. مصرف مکمل سماق از زمان القای آلزایمر تا پایان برنامه تمرینات ادامه داشت.

برنامه تمرین استقامتی

تمرین استقامتی به صورت شنا در آب در استخر ویژه موش به ابعاد $80 \times 50 \times 50$ سانتیمتر، دارای موج ساز آب و آب با دمای 30 تا 33 درجه سانتی گراد انجام شد (جدول ۱). دوره تمرین به مدت ۱۲ هفته و ۵ روز در هفته بود. در هفته اول زمان تمرین با ۱۵ دقیقه شروع شد، از هفته دوم تا پنجم در هر هفته ده دقیقه به زمان تمرین شنا افزوده گردید (هفته دوم ۲۰ دقیقه، هفته سوم ۳۰ دقیقه، هفته چهارم ۴۰ دقیقه، هفته پنجم ۵۰ دقیقه). از هفته ششم تا هفته نهم مدت زمان تمرین ۶۰ دقیقه در روز بود. از هفته دهم تا دوازدهم تمرین شنا به مدت ۶۰ دقیقه و دو بار در روز در داخل استخر اجرا گردید (۲۰).

جدول ۱. برنامه تمرینات استقامتی

هفته	مدت زمان (دقیقه)	فاصله بین تمرین (ساعت)
۱	۱۵	۲۴
۲	۲۰	۲۴
۳	۳۰	۲۴
۴	۴۰	۲۴
۵	۵۰	۲۴
۶	۶۰	۲۴
۷	۶۰	۲۴
۸	۶۰	۲۴
۹	۶۰	۲۴
۱۰	۶۰	۱۲
۱۱	۶۰	۱۲
۱۲	۶۰	۱۲

ارزیابی بیوشیمیایی

۴۸ ساعت پس از پایان برنامه تمرینی، موش‌ها توسط گاز پنتوباریتال سدیم ساخت شرکت سیگما آلدریج بیهوش شدند. نمونه خونی توسط سرننگ 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 ایندورف

به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه تمرین به صورت تصادفی به ۵ گروه هفت تایی، 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 استقامتی، ۵. گروه آلزایمری شده همراه با تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق. سپس مقدار ۸ میلی گرم/کیلوگرم تری متیل تین کلراید^۱ (TMT) ساخت شرکت سیگما آلدریج به همراه ۲۰۰ μL نرمال سالین به عنوان حلال به روش درون صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۷). از آزمون ماز، جهت سنجش حافظه استفاده شد. آزمون ماز، آزمون حافظه فضایی کوتاه مدت است که بر اساس حس کنجکاوای ذاتی جوندگان برای اکتشاف محیط‌های جدید ساخته شده است (۱۸).

طرز تهیه مکمل سماق

برای خوراندن سماق، 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 و خشک کردن قسمت‌های جدا شده به صورت تک لایه با ضخامت دو سانتیمتر روی پارچه تمیز نخی در شرایط سایه و دمای ۲۵ درجه سانتی گراد، 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. پس از آن، مخلوط به صورت خمیر درآمده و توسط قالب خامه زنی قنادی، به صورت پلیت قالب زده و خشک شد (۱۹). غذای موش‌ها تولید مرکز خوراک دام به پرور و حاوی ترکیب مشخصی از انواع مواد غذایی مورد نیاز حیوان بود که در طی دوره مطالعه با توجه به جیره طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در ۳۰ روز در هر قفس قرار داده شد. از سوی دیگر آب مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد و در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها با چرخه

¹ Trimethyltin chloride

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها، آزمون شاپیروویلک به کار گرفته شد. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌ها تحت نرم‌افزار spss نسخه ۲۹ در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در جدول ۲ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر سیرتوئین ۳ آمده است. به طوری که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < 0/0001$)، ($F < 23/33$).

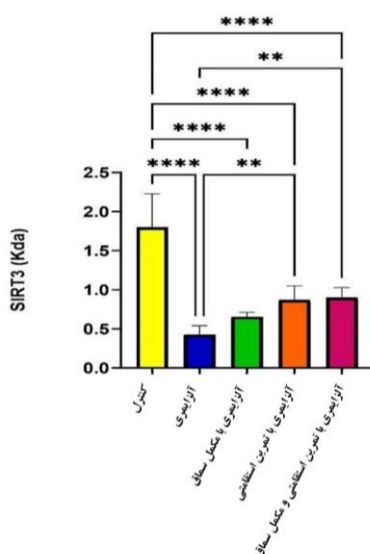
۱۰۰۰ دور در دقیقه به مدت چهار دقیقه جدا و جهت بررسی به آزمایشگاه انتقال داده شد. برای اندازه‌گیری سطح سیرتوئین ۳، از کیت الیزا ساخت شرکت abbexa کشور انگلستان به شماره کاتالوگ abx156091 و حساسیت کمتر از $0/058$ نانوگرم بر میلی‌لیتر، برای اندازه‌گیری سطح سیرتوئین ۴، از کیت الیزا ساخت شرکت cloud-clone corp کشور آمریکا به شماره کاتالوگ SEE914Ra و حساسیت کمتر از $0/124$ نانوگرم بر میلی‌لیتر و برای اندازه‌گیری سطح آدنوزین مونوفسفات کیناز، از کیت الیزا ساخت شرکت Bio-Techne کشور آمریکا به شماره کاتالوگ 2-DY3197 استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری

جدول ۲. نتایج آنوا در مورد متغیر سیرتوئین ۳

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین گروهی	۷/۹	۶	۱/۳	۳۳/۳	*
درون گروهی	۱/۷	۴۲	۰/۱		
مجموع	۹/۵	۴۸			

شده+تمرین استقامتی +سماق ($P < 0/001$) میزان سیرتوئین ۳ نسبت به گروه آلزایمری شده بیشتر است. هر چند بین گروه‌های آلزایمری شده+تمرین استقامتی و آلزایمری شده+تمرین استقامتی +سماق تفاوت معنی‌دار نبود ($P < 0/999$) (شکل ۱).

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی دریافتیم سطح سیرتوئین ۳ در گروه کنترل سالم به طور معنی‌دار از سایر گروه‌های مورد مطالعه بالاتر است ($P < 0/0001$). همچنین مشاهده شد که در گروه آلزایمری شده+تمرین استقامتی ($P < 0/002$) و آلزایمری



شکل ۱. مقدار سیرتوئین ۳ در گروه‌های مورد مطالعه. **** نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها است. ** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری شده نسبت به گروه آلزایمری به همراه تمرین استقامتی و همچنین گروه آلزایمری به همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق است.

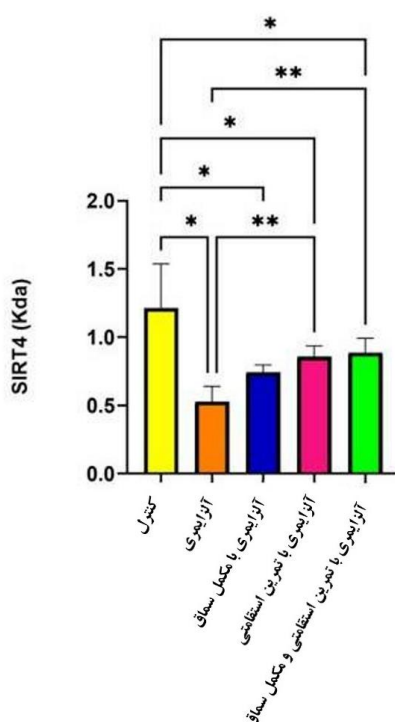
در جدول ۳ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر سیرتوئین ۴ آمده است. به طوری که مشاهده می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P < 0/0001$)، ($F < 12/59$).

جدول ۳. نتایج آنوا متغیر سیرتوئین ۴

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین گروهی	۱/۸	۶	۰/۳	۱۲/۶	*
درون گروهی	۰/۹	۴۲	۰/۱		
مجموع	۲/۸	۴۸			

مکمل سماق نسبت به گروه آلزایمری شده تنها تفاوت معنی‌داری نبود ($P < 0/147$). از طرفی ما دریافتیم سطح سیرتوئین ۴ در گروه‌های آلزایمری شده+تمرین استقامتی و آلزایمری شده+تمرین استقامتی+سماق تفاوت معنی‌داری ندارد ($P < 0/999$) (شکل ۲).

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد سطح سیرتوئین ۴ در گروه کنترل سالم به طور معنی‌دار از سایر گروه‌های مورد مطالعه بیشتر است ($P < 0/0001$). همچنین مشاهده شد که تمرین استقامتی ($P < 0/001$) و تمرین استقامتی+سماق ($P < 0/001$) موجب افزایش معنی‌دار میزان سیرتوئین ۴ نسبت به گروه آلزایمری می‌شود. به هر حال، در گروه تنها دریافت کننده



شکل ۲. مقدار سیرتوئین ۴ در گروه‌های مورد مطالعه. * نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها است. ** نشانه تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری شده نسبت به گروه آلزایمری به همراه تمرین استقامتی و همچنین گروه آلزایمری به همراه تمرین استقامتی و دریافت مکمل سماق است.

می‌شود بین گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌دار وجود دارد
($F < 9/179$ ، $P < 0/0001$).

در جدول ۴ نتایج تحلیل واریانس یک‌سویه مربوط به متغیر
آدنوزین مونوفسفات کیناز آمده است. به‌طوری‌که مشاهده

جدول ۴. نتایج آنوآمتغیر آدنوزین مونوفسفات کیناز

مدل	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	f	سطح معنی‌داری
بین‌گروهی	۴۹/۶	۶	۸/۳	۹/۲	*
درون‌گروهی	۳۷/۸	۴۲	۰/۹		
مجموع	۸۷/۴	۴۸			

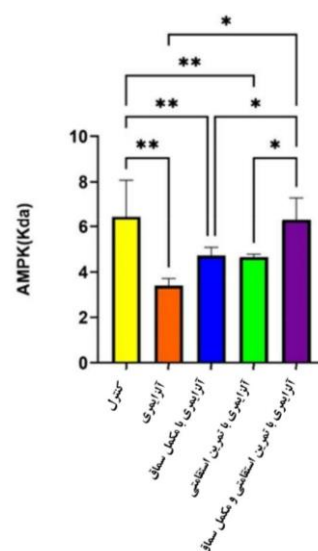
بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که روند آلزایمری کردن، استفاده از مکمل سماق، انجام تمرین استقامتی و تمرین استقامتی + دریافت مکمل سماق موجب تغییرات معنی‌داری در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل شد. همچنین انجام تمرین استقامتی و تمرین استقامتی + دریافت مکمل سماق، موجب افزایش معنی‌دار میزان سیرتوئین ۳ و ۴ نسبت به گروه آلزایمری شد. از طرفی انجام تمرین استقامتی + دریافت مکمل سماق موجب افزایش معنی‌دار میزان آدنوزین مونوفسفات کیناز نسبت به گروه آلزایمری و گروه تمرین استقامتی شد.

فعالیت بدنی می‌تواند از زوال شناختی و زوال عقل جلوگیری کند (۲۱). تمرینات بدنی، مانند هوازی (۲۲)، کششی (۲۳)، مقاومتی (۲۴)، یا تمرینات ترکیبی (۲۵)، ممکن است کاهش شناختی را در افراد مسن مبتلا به بیماری آلزایمر به تأخیر بیندازد و از آن جلوگیری کنند؛ بنابراین، فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از امیدوارکننده‌ترین، مؤثرترین و کم‌هزینه‌ترین روش‌ها برای پیشگیری و به تأخیر انداختن زوال شناختی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر ظاهر می‌شود (۲۶).

مزایای سلامتی ورزش منظم به‌خوبی ثابت شده است. بااین‌وجود، مکانیسم(های) مولکولی مسئول مزایای سلامتی ناشی از ورزش همچنان موضوع بحث است. یکی از نامزدهای کلیدی سیگنالینگ سلولی که برای ارائه مزایای ناشی از ورزش پیشنهاد شده است، سیرتوئین ۳ است. اگرچه تغییر ناشی از ورزش در سیگنال‌دهی سیرتوئین ۳ یک مکانیسم بالقوه است که به مزایای سلامتی ورزش در افزایش سن کمک می‌کند، مطالعاتی که تأثیر ورزش بر فراوانی سیرتوئین ۳ در سلول‌ها را

بعد از انجام آزمون تعقیبی توکی مشاهده شد سطح آدنوزین مونوفسفات کیناز در گروه کنترل سالم به طور معنی‌دار از گروه‌های مورد مطالعه، به‌استثنای گروه آلزایمری شده + تمرین استقامتی + سماق، بیشتر است ($P < 0/05$). همچنین مشاهده شد بین گروه آلزایمری شده + تمرین استقامتی ($P < 0/131$) و آلزایمری شده + سماق ($P < 0/143$)؛ با گروه آلزایمری شده تنها، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. از طرفی بین گروه آلزایمری + تمرین استقامتی + دریافت مکمل سماق؛ با گروه آلزایمری + تمرین استقامتی ($P < 0/045$)، همچنین با گروه آلزایمری + دریافت مکمل سماق ($P < 0/05$) و گروه آلزایمری ($P < 0/0001$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (شکل ۳).



شکل ۳. مقدار آدنوزین مونوفسفات کیناز در گروه‌های

مورد مطالعه. * نشان تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها است. * نشان تفاوت معنی‌دار گروه آلزایمری با تمرین استقامتی به همراه دریافت مکمل سماق با سایر گروه‌هاست.

تأکیدی بر کاهش میزان متغیر سیرتوئین ۳ در اثر افزایش سن می‌تواند باشد. در مطالعه‌ای دیگر، آزمودنی‌های سالمند تحت تمرینات ۱۲ هفته‌ای مقاومتی و هوازی به همراه دریافت ۲ گرم روغن به صورت روزانه قرار گرفتند. در مجموع، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داد که فعالیت سیرتوئین ۱ و ۳ در پاسخ به مداخله ورزشی افزایش یافته است و این افزایش ممکن است به طور بالقوه با اصلاحات رژیم غذایی بیشتر افزایش یابد (۱۲).

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 بیماری آلزایمر داشته باشند. نتایج مطالعه آلیسا و همکارانش که تأثیر مصرف آپیتین در آب آشامیدنی را بر موش‌های پیر و جوان مورد بررسی قرار دادند نشان داد که یادگیری/حافظه در موش‌های مسن تحت درمان افزایش پیدا کرده است و تحلیل‌های آنها نشان داد که ژن‌های بیان شده متفاوت با پیری و آپیتین عمدتاً به پاسخ‌های ایمنی، التهاب و تنظیم سیتوکین مربوط می‌شوند (۳۵). همچنین در تحقیقی دیگر، مشاهده شد که بیان پروتئین سیرتوئین ۳ و فعالیت‌های آنزیمی پایین دست آن به طور قابل توجهی با دریافت مکمل رزوراترول افزایش می‌یابد (۳۶). جالب اینجاست که میزان دریافت مکمل رزوراترول در دوزهای مختلف باعث ایجاد تغییرات مختلفی در متغیر سیرتوئین ۳ شد. این نتایج با نتایج تحقیق حاضر همخوانی نداشته و مصرف مکمل سماق به تنهایی نتوانست موجب تغییرات معنی‌داری در میزان متغیر سیرتوئین ۳ یا ۴ شود. با توجه به نتایج تحقیق بالا، این فرض نیز می‌تواند مطرح شود که دوزهای متفاوت از مکمل سماق ممکن است منجر به تغییرات متفاوتی در میزان متغیر سیرتوئین ۳ و ۴ 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

بررسی می‌کند نتایج متناقضی ارائه می‌دهد (۲۷). در واقع، تأثیر ورزش بر فراوانی سیرتوئین ۳ در بافت‌های انسان و جوندگان با گزارش‌هایی که نشان می‌دهد ورزش به طور سیستماتیک سیرتوئین ۳ را افزایش نمی‌دهد بحث‌برانگیز است، در حالی که مطالعات دیگر نتیجه می‌گیرند که دوره‌های منظم ورزش استقامتی فراوانی سیرتوئین ۳ را در چندین بافت افزایش می‌دهد (۲۸-۳۱). صرف‌نظر از سن، تمرینات استقامتی مزمن (یعنی ۸ هفته \leq) در بهبود بیان سیرتوئین ۳ در ماهیچه‌های اسکلتی و سرم انسان مؤثر است. به عنوان مثال، جانسون و همکاران (۳۲) دریافتند که تمرینات استقامتی ۸ هفته‌ای باعث افزایش سطح سیرتوئین ۳ عضلانی در افراد ۱۸ تا ۳۰ سال و بالای ۶۵ سال شد. این داده‌ها با هم نشان می‌دهد که ۸ هفته یا بیشتر تمرین استقامتی می‌تواند به طور مؤثر بیان سیرتوئین ۳ را در عضله اسکلتی و سرم در افراد در هر سنی افزایش دهد که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد.

همچنین در تحقیق دیگری تأیید شد که فعالیت سیرتوئین در افراد ورزشکار در مقایسه با افراد غیر تمرین کردن بیشتر است که بیانگر تأثیر مثبت فعالیت بر میزان سیرتوئین ۳ است (۱۳). مکانیسم‌های فیزیولوژیک افزایش فعالیت سیرتوئین 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 لمب و همکاران (۲۰۲۰) که گزارش دادند ۱۰ هفته تمرین مقاومتی (۲× هفته) منجر به افزایش سطح نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید عضلانی و فعالیت سیرتوئین بالاتر در شرکت کنندگان میان‌سال و تمرین نکرده، پشتیبانی می‌شود (۳۳). 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 سیرتوئین ۱، ۳ و ۵ در مطالعه (Potthast et al; 2020) (۳۴) با مطالعه Wasserfurth (۱۲) مقایسه کردیم، مشخص شد که ظرفیت آنزیمی در شرکت کنندگان جوان‌تر (۱۸ تا ۳۵ سال) نسبت به شرکت کنندگان مسن‌تر (۵۰-۷۰ سال) بیشتر است. این نتایج

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 بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهند. با در نظر گرفتن اینکه آدنوزین مونوفسفات کیناز تنظیم‌کننده اصلی تعادل انرژی سلولی و کل بدن، از جمله متابولیسم گلوکز و لیپید و بیورژنر میتوکنندری است، وسوسه‌انگیز است که آدنوزین مونوفسفات کیناز با اختلالات متابولیک و بیماری آلزایمر مرتبط باشد. مشخص نیست که آیا این آسیب‌شناسی‌ها توسط مکانیسم‌های یکسانی ایجاد می‌شوند (مانند کمبود در فعال‌سازی آدنوزین مونوفسفات کیناز)، یا اینکه از طریق ایجاد بیماری‌های عروق مغزی به وجود آمده است. با این حال، بسیاری از ویژگی‌های پاتولوژیک مشابه مرتبط با ناهنجاری‌های آدنوزین مونوفسفات کیناز وجود دارد که در هر دو بیماری وجود دارد شامل اختلال عملکرد میتوکنندری که یک عامل مهم در بیماری آلزایمر و سندرم متابولیک است (۱۶).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان داد که تمرینات استقامتی و ترکیب آن با مصرف مکمل سماق می‌توانند بهبود قابل توجهی در بیان سیرتوئین ۳ و ۴ و همچنین افزایش فعالیت آدنوزین مونوفسفات کیناز در مدل حیوانی آلزایمر ایجاد کنند. هرچند مصرف مکمل سماق به‌تنهایی تغییر معناداری در سیرتوئین‌ها ایجاد نکرد، اما ترکیب آن با تمرین استقامتی اثرات هم‌افزایی آشکاری نشان داد. این نتایج بیانگر آن است که فعالیت بدنی به‌ویژه تمرینات استقامتی، همراه با مصرف منابع آنتی‌اکسیدانی طبیعی مانند سماق، می‌تواند به‌عنوان رویکردی کم‌هزینه، ایمن و مؤثر در پیشگیری و کاهش پیشرفت اختلالات مرتبط با بیماری آلزایمر مورد توجه قرار گیرد. با این وجود، به‌منظور روشن‌تر شدن مکانیسم‌های مولکولی و تعیین دوز و مدت‌زمان بهینه مصرف سماق، انجام مطالعات بیشتر به‌ویژه در سطح بالینی ضروری است.

موردبررسی 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 نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید را افزایش می‌دهد و موجب تحریک متابولیسم سیرتوئین‌ها و بهبود عملکرد میتوکنندری 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 سیرتوئین ۳ کمک می‌کنند (۳۸). همچنین نتایج یک مطالعه نشان داد که تمرینات هوازی ترکیبی با مصرف زعفران باعث افزایش نشانگرهای بیورژنر میتوکنندری در بافت عضلانی موش صحرایی شد (۵) که با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد.

یک مطالعه حیوانی تأیید کرد که آدنوزین مونوفسفات کیناز برای تنظیم مجدد سطح پروتئین سیرتوئین ۳ در پاسخ به فعالیت بدنی مورد نیاز است. این مطالعه نشان داد که ۶ هفته فعالیت بدنی بیان پروتئین سیرتوئین ۳ را در عضله اسکلتی موش افزایش داد (۳۹). این مطالعه همچنین اثرات درمان مزمن فعال‌کننده آدنوزین مونوفسفات کیناز را روی عضله اسکلتی موش آزمایش کرد. آنها گزارش کردند که ۴ هفته فعال‌کننده آدنوزین مونوفسفات کیناز خود به‌طور قابل توجهی پروتئین سیرتوئین ۳ را افزایش می‌دهد که این احتمال را مطرح می‌کند که آدنوزین مونوفسفات کیناز در افزایش سیرتوئین ۳ ناشی از فعالیت بدنی و اثرات آنتی‌اکسیدانی دخیل است. برای آزمایش بیشتر آبشار سیگنالینگ، این مطالعه از فعال‌کننده آدنوزین مونوفسفات کیناز در موش‌های فاقد بیان فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا استفاده شد. آنها نشان دادند که سازگاری ناشی از فعال‌کننده آدنوزین مونوفسفات کیناز در موش‌های فاقد بیان فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا ناپدید شد. این مطالعه کلیدی نشان داد که بیان پروتئین سیرتوئین ۳ در یک محور سیگنال‌دهی شامل آدنوزین مونوفسفات کیناز و فعال‌کننده کمکی گیرنده گاما فعال‌شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم ۱-آلفا تنظیم می‌شود (۳۹).

تقدیر و تشکر

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.

تعارض منافع

تعارض منافی وجود نداشت.

References

- Reddy P. H., Oliver D. M. Amyloid beta and phosphorylated Tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease. 2019; May 22;8(5):488.
- Adav S, Park J, Sze S. Quantitative profiling brain proteomes revealed mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Mol Brain*. 2019;12(1):8.
- Isabella P, Nathaniel G, Jing W, Chelsea M, Ruiqian W, Sulochan M. Mitochondrial SIRT3 Deficiency Results in Neuronal Network Hyperexcitability, Accelerates Age-Related A β Pathology, and Renders Neurons Vulnerable to A β Toxicity. *NeuroMolecular Medicine*. 2023;Volume 25, pages 27–39.
- Azarian F, Farsi S, Hosseini A and Azarbayjani M. 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; March; 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 M, Lin M and Tzeng I. Relationship Between Exercise and Alzheimer's Disease: A Narrative Literature Review. *Front Neurosci*. 2020; 14: 131.
- Tohma H, Altay A, Köksal E, Gören A, 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 (2).
- Sakhr K, Khatib S. Physiochemical Properties And Medicinal, Nutritional And Industrial Applications Of Lebanese Sumac (*Syrian Sumac - Rhus Coriaria*): A Review. Volume 6, Issue 1, January 2020; e03207
- Gok H, Deliorman D, 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; Oct;85(10):3220-3228.
- Alsamri H, Athamneh K, Pintus G. , Eid A, Iratni R. Pharmacological And Antioxidant Activities Of *Rhus Coriaria* L (*Sumac*). *Antioxidants (Basel)*. 2021; Jan 8;10(1):73.
- Carrico C, Meyer J, He W, Gibson B, 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 M, Shamma H, Bednarczyk J, Koehler K. 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.
- Maiese K. Sirtuin Biology in Medicine: Targeting New Avenues of Care in Development, Aging, and Disease; Elsevier: Waltham, MA, USA, 2021; ISBN 978-0-12-814118-2.
- Heaji L, Sun Y, Yunsook L. 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*. 2023, Pages 1-13.
- Swerdlow R. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018; 62(3):1403–16.
- Brhane T, Gebrehiwot G, Dawit Z, and Meles T. The Bewildering Effect of AMPK Activators in Alzheimer's Disease: Review of the Current Evidence. *Biomed Res Int*. 2020; Article ID 9895121, 18 pages.
- Edalatmanesh M, Sheikholeslami M, & Rafiei S. Evaluation of brain-derived neurotrophic factor expression and spatial memory after valproic acid administration in animal model of hippocampal degeneration [Research]. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 2018; 22(3), 283-291.
- Quillfeldt J. Behavioral methods to study learning and memory in rats. *Rodent Model as Tools in Ethical Biomedical Research*. 2016; 271-311.
- 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.
- Stanojevic D, Jakovljevic V, Barudzic N, Zivkovic V, Srejovic, I. Overtraining does not induce oxidative stress and inflammation in blood and heart of rats. *Physiological research*, 2016; 65(1), 81.

21. 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 .
22. Nagy E, Ali A, Behiry M, Naguib M, Elsayed M. 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.
23. 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 .
24. Holthoff V, 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 .
25. Gbiri C, Amusa B. Progressivetask-orientedcircuit training for cognition, physical functioning and societal participation in individuals with dementia. *Physiother Res Int.* 2020; 4:1866 .
26. Gaitán J, Moon H, Stremlau M, Dubal D, Cook D, Okonkwo O, 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.
27. Lei Z, Ricardo P, Yaodong G, and Zsolt R. The Role of SIRT3 in Exercise and Aging. *Cells.* 2022 Aug; 11(16): 2596.
28. Lanza I, Short D, Short K, Raghavakaimal S, Basu R, Joyner M. Endurance exercise as a countermeasure for aging. *Diabetes.* 2008;57:2933–2942.
29. Koltai E, Bori Z, Osvath P, Ihasz F, Peter S, Toth G, Degens H. Master athletes have higher miR-7, SIRT3 and SOD2 expression in skeletal muscle than age-matched sedentary controls. *Redox Biol.* 2018;19:46–51.
30. Teglas T, Abraham D, Jokai M, Kondo S, Mohammadi R, Feher J. Exercise combined with a probiotics treatment alters the microbiome, but moderately affects signalling pathways in the liver of male APP/PS1 transgenic mice. *Biogerontology.* 2020;21:807–815.
31. Karvinen S, Silvennoinen M, Vainio P, Sistonen L, Koch L, Britton S, Kainulainen H. Effects of intrinsic aerobic capacity, aging and voluntary running on skeletal muscle sirtuins and heat shock proteins. *Exp. Gerontol.* 2016;79:46–54.
32. Johnson M, Irving B, Lanza I, Vendelbo M, Konopka A, Robinson M. Differential Effect of Endurance Training on Mitochondrial Protein Damage, Degradation, and Acetylation in the Context of Aging. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2015;70:1386–1393.
33. Lamb D, Moore J, Mesquita P, Smith M, Vann C, Osburn S. 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.
34. Potthast A, Nebl J, Wasserfurth P, Haufe S, Eigendorf J, Hahn A. Impact of Nutrition on Short-Term Exercise-Induced Sirtuin Regulation: Vegans Differ from Omnivores and Lacto-Ovo Vegetarians. *Nutrients* 2020, 12, 1004.
35. Alyssa N, Zachary S, Clayton A. Hutton, Cali M. Protective effects of apigenin on the brain transcriptome with aging. *Mechanisms of Ageing and Development.*, February 2024, Volume 217;111889.
36. Yan W, Liu R, Wang L, Ma Y, Ding S, Deng F, Hu Z and Wang D. Sirt3-Mediated Autophagy Contributes to Resveratrol-Induced Protection against ER Stress in HT22 Cells. *Front. Neurosci.* 2018; 12:116.
37. Rasoolijazi H, Norouzi S, Ababzadeh S, Mehdizadeh M, & Shabkhiz F. Comparing the Effects of Rosemary Extract and Treadmill Exercise on the Hippocampal Function and Antioxidant Capacity in Old Rats. *Basic and Clinical Neuroscience*, 2021; 12(3), 361-372.
38. Daussin F, Cuillerier A, Tournon J, Bensaid S, Melo B. Dietary Cocoa Flavanols Enhance Mitochondrial Function in Skeletal Muscle and Modify Whole-Body Metabolism in Healthy Mice. *Nutrients* 2021, 13, 3466.
39. Brandauer J, Andersen M, Kellezi H, Risis S, Frosig C, Vienberg S, Treebak J. AMP-activated protein kinase controls exercise training- and AICAR-induced increases in SIRT3 and MnSOD. *Front. Physiol*; 2015,6:85.

*Original Article***The effect of a period of endurance training combined with sumac supplementation on serum levels of mitochondrial sirtuins (SIRT3, SIRT4) and AMPK in male Wistar rats with Alzheimer's disease**

Received: 19/07/2024 - Accepted: 23/07/2025

Reza Amini¹Abbas Saremi^{2*}Mohamadreza Afarinesh³

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

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

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

Email: a-saremi@araku.ac.ir

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is the most common type of dementia that is progressively associated with memory loss. The aim of this study was to investigate the effect of 12 weeks of endurance training combined with sumac intake on serum levels of sirtuin 3 and 4; and AMPK in male Wistar rats with Alzheimer's disease.

Methods: In this experimental study, 35 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 endurance training, and Alzheimer's disease with Endurance training and receiving 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 into mice. Endurance training was done for 12 weeks and 5 days a week in a special pool for mice. 48 hours after the last training session, a blood sample was taken. Serum levels of SIRT3, SIRT4 and AMPK were evaluated by ELISA method. The data were analyzed by one-way ANOVA method along with Tukey's post hoc test at a significance level of $P < 0.05$.

Results: The results of this research showed that 12 weeks of endurance training increased the levels of SIRT3 ($P < 0.002$), SIRT4 ($P < 0.001$) and AMPK ($P < 0.031$) compared to the Alzheimer group. In addition, adding sumac to the endurance training program had a significant effect on SIRT3 ($P < 0.001$), SIRT4 ($P < 0.001$) and AMPK ($P < 0.0001$).

Conclusion: Our results suggest that endurance training is associated with improved levels of sirtuin 3, sirtuin 4, and adenosine monophosphate kinase in Alzheimer's mice, and that supplementation with the antioxidant compound sumac potentiates these responses. Therefore, it appears that endurance training combined with sumac supplementation may be beneficial in reducing Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease, endurance training, sumac supplementation, sirtuin 3 and 4, adenosine monophosphate kinase