اثرات تمرینات هوازی و عصاره زعفران بر بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و Caspase-3 در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر آلزایمری

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۸

فاضل بازیار[۱]، رامین شعبانی [۲*]، علیرضا علمیه

۱. دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران ۲. استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران ۳. دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: با توجه به شیوع بیماری آلزایمر که رایج‌ترین شکل زوال عقل است و عدم وجود درمان قطعی برای آن، هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره زعفران بر بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و Caspase-3 در موش‌های نر آلزایمری بود.

روش کار: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۸ موش نر بالغ به صورت تصادفی به ۶ گروه کنترل، آلزایمر، آلزایمر و ورزش هوازی، آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره، آلزایمر و عصاره و همچنین گروه کنترل و ورزش هوازی تقسیم شدند. مدل آلزایمر با تزریق آمیلوئید بتا ۴۲-۱ در هیپوکمپ ایجاد شد. تمرینات هوازی شامل ۳ جلسه تمرین در هفته به مدت ۸ هفته انجام شد. تعیین میزان بیان ژن‌های موردنظر از روش Real Time PCR استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی تام هن استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد بعد از ۸ هفته تمرین هوازی بیان ژن Bax در گروه‌های مداخله نسبت به گروه آلزایمر کاهش معنی‌دار یافت ($p<۰/۰۵$). همچنین Caspase-3 در گروه آلزایمر و ورزش هوازی و گروه آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره نسبت به گروه آلزایمر کاهش معنی‌دار داشتند ($p<۰/۰۵$). بیان ژن Bcl-2 در گروه آلزایمر و ورزش هوازی و گروه آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره نسبت به گروه آلزایمر افزایش معنی‌داری را نشان دادند ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مصرف عصاره زعفران موجب تغییر در بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز در موش صحرایی نر آلزایمری می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: تمرینات هوازی زعفران، Bcl-2، Caspase-3، آلزایمر

* **نویسنده مسئول:** استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

ایمیل: dr.ramin.shabani@gmail.com **تلفن:** ۰۹۱۱۲۳۲۴۷۹۶ **نمابر:** ۰۱۳۳۳۴۴۷۰۶۰

مقدمه

بیماری آلزایمر یک نوع اختلال عملکرد مغز است که به تدریج حافظه و توانایی‌های ذهنی دیگر مانند تفکر، استدلال و قضاوت فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. برای اولین بار این بیماری علاج‌ناپذیر توسط یک روان‌پزشک آلمانی به نام آلویز آلزایمر در سال ۱۹۰۶ میلادی معرفی شد. عمدتاً این بیماری در افراد بالای ۶۵ سال بروز می‌کند. در حال حاضر بیش از ۳۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا هستند (۱). احتمال بروز این بیماری بعد از سن ۶۵ سالگی هر ۵ سال ۲ برابر می‌گردد (۲).

علت بیماری آلزایمر، تجمع غیرطبیعی پروتئینی به نام آمیلوئید بتا[1] در خارج سلول‌های عصبی و پروتئین تائو[2] در داخل این سلول‌ها می‌باشد، که باعث ایجاد اختلال در ارتباطات شبکه نورونی و تخریب نورون‌ها می‌گردد. تجمع بزرگتر آمیلوئید های بتا را پلاک‌های آمیلوئیدی[3] می‌نامند. تجمع غیرطبیعی پروتئین تائو در داخل سلول‌های عصبی، کلافه‌های نوروفیبریلاری[4] می‌گویند (۳, ۴). پژوهشگران بر این باورند که از عوامل اثرگذار بر بیماری آلزایمر شامل افزایش سن، ژنتیک و جنسیت هستند (۵). همچنین از علائم بیماری آلزایمر شامل از دست دادن حافظه، تغییرات شخصیتی، افسردگی، اضطراب سایر اختلالات ذهنی می‌باشد (۶).

آپوپتوز یا مرگ سلولی فرآیندهای شیمیایی پیچیده‌ای هستند که در داخل سلول رخ می‌دهد که از مهم‌ترین آن‌ها فعال شدن آنزیم‌های سیتوزولی با عنوان کاسپازها می‌باشد (۷). کاسپازها، پروتئازهای وابسته به سیستئین می‌باشند که باعث شکستن مولکول هدف از محل کربوکسیل آسپارتات می‌شوند. کاسپازها در سیتوپلاسم به‌صورت فرم غیرفعال پروکاسپاز[5] وجود دارند که تحت فرآیند پروتئولیز زیموژن به فرم فعال تبدیل می‌گردند. یکی از مهم‌ترین روش‌های بررسی آپوپتوز، بررسی تغییرات کاسپاز ۳ و پروکاسپاز می‌باشد. تنظیم افزایشی پروتئین پرو آپوپتوتیک Bax[6] مکانیسمی در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است. افزایش بیان Bax بر روی نفوذپذیری غشای میتوکندری اثرگذار است و منجر به فعال شدن کاسپازها می‌شود که درنهایت متعاقب آن اجزای سلولی تجزیه می‌گردند. از طرفی، یکی از ژن‌های کلیدی برای تنظیم کاهشی Bax، Bcl-2[7] می‌باشد که قدرت مهار مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را دارد. در صورت بیان بیش‌ازحد Bcl-2، فعالیت کاسپاز تضعیف می‌شود که یک ارتباط احتمالی بین این عوامل ایجاد می‌گردد (۸).

مطالعات نشان داده‌اند که عدم فعالیت بدنی از رایج‌ترین عوامل خطر در بیماری آلزایمر می‌باشد (۹). افزایش فعالیت جسمانی به‌طور بالقوه از طریق آثار آن بر نشانگر زیستی آمیلوئید بتا در مغز باعث کاهش خطر اختلال ادراکی و شیوع زوال عقلی می‌شود (۱۰). تمرینات هوازی باعث حفاظت سلول‌های عصبی از استرس اکسیداتیو می‌گردند به صورتی که از طریق افزایش عوامل نوروتروفیکی بر نورون‌های هیپوکمپ باعث بهبود حافظه و یادگیری فضایی می‌شود (۱۱).

اخیراً توجه اکثر پژوهشگران به استفاده از مکمل‌های گیاهی و طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی معطوف شده است (۱۲). یکی از این مکمل‌های طبیعی زعفران می‌باشد که مواد و اجزای فعال تشکیل‌دهنده آن دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است (۱۳)، که نقش بسزایی در تقویت حافظه فضایی بازی می‌کند (۱۴).

با توجه به اینکه رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی، اقداماتی کم‌هزینه و امیدوارکننده برای حفاظت در برابر انواع بیماری‌ها ازجمله بیماری آلزایمر می‌باشند و همچنین با توجه به کمبود اطلاعات در رابطه با تأثیر هم‌زمان زعفران و تمرینات ورزشی بر حافظه و زوال عقل، پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرین هوازی به همراه مصرف عصاره زعفران بر بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و Caspase-3 در موش‌های نر آلزایمری انجام شد.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی با ۶ گروه به‌صورت پس‌آزمون بود. نمونه‌های تحقیق شامل ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ ۶ الی ۷ ماهه با وزن ۲۶۰ الی ۲۷۰ گرم بودند که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه، در شرایط کنترل شده با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت

[1] Amyloid beta
[2] Tau protein
[3] Amyloid plagues
[4] Neurofibrillary tangles
[5] Procaspase
[6] Bcl-2-associated X protein
[7] B-cell lymphoma-2

روشنایی، با دمای ۲۲ الی ۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت حدود ۴۵٪ نگهداری شدند. همچنین در طول دوره پژوهش حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. تمامی مراحل نگهداری و کشتار موش‌ها براساس ضوابط راهنمای مؤسسه ملی سلامت انجام شد.

نحوه القاء آلزایمر و گروه‌های‌حیوانی

در این پژوهش برای القا آلزایمر ابتدا موش‌های صحرایی توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و مورد جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند و سپس آمیلوئید بتا ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما- آلدریچ آمریکا (Sigma-Aldrich ،USA) که در آب مقطر دو بار استریل حل‌شده و به مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده بود (۱۵) توسط سرنگ همیلتون متصل به پمپ انفوزیون (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) به منطقه CA1 در هیپوکمپ با مختصات قدامی- خلفی ۳/۸، طرفی ۲/۴ و پشتی ۲/۷ میلی‌متر بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (Paxinus & Watson) تزریق شد (۱۷). در ادامه موش‌های صحرایی به ۶ گروه کنترل، آلزایمر، آلزایمر و ورزش هوازی، آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره، آلزایمر و عصاره، و همچنین گروه کنترل و ورزش هوازی تقسیم شدند.

برنامه تمرین هوازی

تمرینات هوازی شامل ۸ هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوار گردان بدون شیب (شیب صفر درجه) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در هر جلسه و سه جلسه در هفته بود. برای گرم کردن حیوانات در جلسات تمرین، ابتدا پس از قرار دادن حیوانات ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه دویدند، سپس برنامه تمرینی اجرا شد. پس از اتمام برنامه تمرینی، به‌منظور اجرای برنامه سرد کردن، سرعت دستگاه به‌طور معکوس کاهش داده شد تا سرعت دستگاه به صفر برسد. این برنامه حدود ۵ تا ۷ دقیقه ادامه داشت (۱۸).

نحوه مصرف عصاره زعفران

کلاله خشک زعفران خوراکی معروف به زعفران پوشالی قائنات جمع‌آوری شد. سپس برای آماده کردن عصاره آبی زعفران از روش خیساندن استفاده گردید. به‌این‌ترتیب که پس از ریختن کلاله‌های خشک‌شده زعفران در داخل شیشه استوانه‌ای به ازای هر یک گرم کلاله زعفران، ده میلی‌لیتر آب مقطر به ظروف اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد روی دستگاه چرخاننده به‌آرامی مخلوط شد تا استخراج به‌خوبی صورت گیرد. سپس مخلوط حلال و گیاه توسط صافی از هم جدا شد تا عصاره اولیه به دست آمد. عصاره اولیه وارد دستگاه تقطیر در خلا شده و در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد حلال آن‌ها به‌آرامی تبخیر شد و عصاره تغلیظ شده به دست آمد. محلول حاصل به مدت دو هفته در دستگاه بن-ماری با دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا حلال عصاره نیز به آرامی تبخیر شد و پودر عصاره به‌جا ماند. پودر عصاره تا زمان استفاده در فریزر و در دمای منفی بیست درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. عصاره به میزان صد میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دو میلی‌لیتر آب مقطر حل شد. سپس موش‌های صحرایی، عصاره را برای تمام روزهای هفته، یک‌بار در روز رأس ساعت ۸ صبح به مدت هشت هفته از طریق گاواژ دریافت کردند (۱۹).

جداسازی هیپوکمپ موش‌ها

۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی موش‌های صحرایی ا به مدت ۱۰- ۸ ساعت ناشتا شده و قبل از شروع بافت‌برداری وزن‌کشی انجام شد. سپس بی‌هوشی به شکل استنشاقی و با ماده‌ی کلروفورم انجام شد، پس از بیهوشی کامل و تست درد و اطمینان از عدم هوشیاری، سر حیوان توسط دستگاه گیوتین جدا و مغز کامل خارج شد. سپس با احتیاط هیپوکمپ از بقیه قسمت مغز جدا و در نیتروژن ۸۰- سانتی‌گراد منجمد و جهت ارزیابی داخل فریزر ۸۰- سلسیوس نگه‌داری شد.

اندازه‌گیری بیان ژن‌های BAX، BCL-2 و کاسپاز ۳ در هیپوکمپ به روش Real Time PCR

جهت بررسی بیان ژن، استخراج RNA در تمامی گروه‌ها، مطابق با پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، آلمان) انجام شد. مراحل سنتز cDNA پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌ها انجام گرفت، سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورداستفاده قرار گرفت.

از روش کمی Real Time-PCR برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌ها استفاده شد. طراحی پرایمرها براساس اطلاعات ژن‌های فوق در بانک ژنی NCBI انجام شد. از ژن گلیسرآلدهید-۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. با استفاده از روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (CT: Cycle Threshold)، نسبت بیان ژن‌های موردبررسی در این مطالعه، ارزیابی شدند.

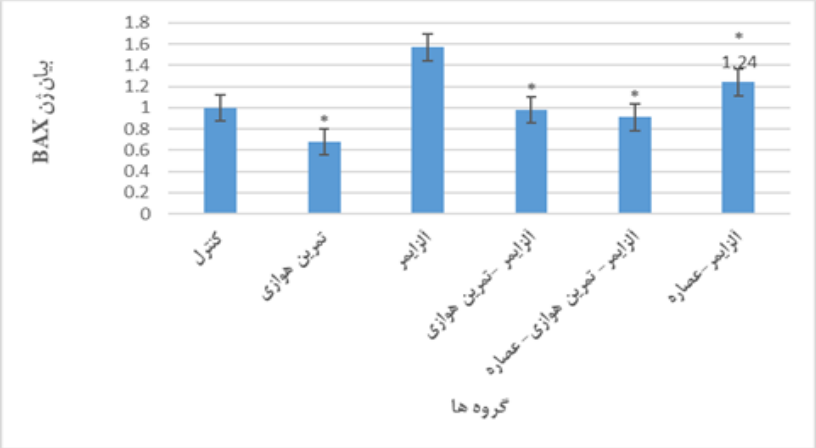
روش‌های آماری

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گرفت. برای توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف‌معیار استفاده شد. همچنین از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه جهت مقایسه گروهی استفاده گردید و سطح معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی تام هن استفاده شد.

نتایج

تغییرات بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و Caspase-3

نتایج تجزیه‌وتحلیل آماری نشان داد بیان ژن Bax در همه گروه‌ها نسبت به گروه آلزایمر کاهش یافت و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود همچنین تغییرات Bax در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان دادند ($p<۰/۰۵$) (شکل ۱).



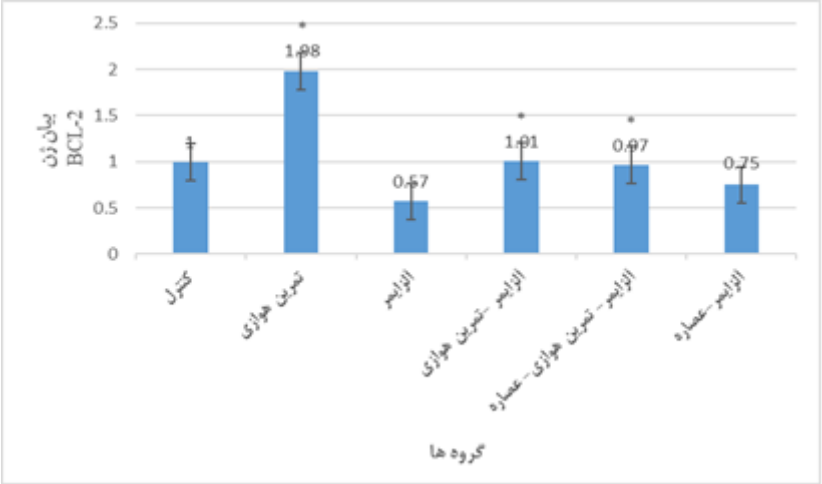
شکل ۱. مقادیرنتایج بیان ژن Bax در بافت هیپوکمپ گروه‌های مختلف پژوهش
* اختلاف آماری معنی‌دار بین مقادیر میانگین گروه‌ها با گروه آلزایمر ($p<۰/۰۵$).

نتایج تجزیه‌وتحلیل آماری کاهش معنی‌داری را در بیان ژن Bcl-2 در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و ورزش هوازی نشان داد ($p<۰/۰۵$).

گروه آلزایمر و ورزش هوازی؛ و همچنین گروه آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره افزایش معنی‌داری نسبت به گروه آلزایمر نشان دادند ($p<۰/۰۵$).

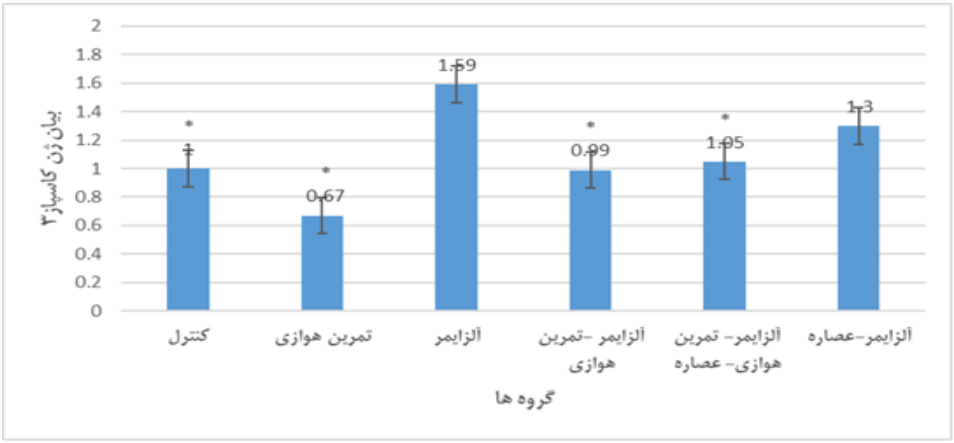
گروه آلزایمر و گروه آلزایمر و عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

همچنین گروه آلزایمر و عصاره نسبت به گروه آلزایمر و ورزش هوازی و عصاره کاهش معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۵$) (شکل ۲).



شکل ۲. مقادیرنتایج بیان ژن Bcl-2 در بافت هیپوکمپ گروه‌های مختلف پژوهش
* اختلاف آماری معنی‌دار بین مقادیر میانگین گروه‌ها با گروه آلزایمر (p<۰/۰۵).

نتایج تجزیه‌وتحلیل آماری نشان داد بیان ژن Caspase-3 در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و ورزش هوازی افزایش یافت و این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). گروه آلزایمر و عصاره افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه‌های کنترل، آلزایمر و هوازی و همچنین گروه آلزایمر و هوازی و عصاره نشان داد (p<۰/۰۵). گروه‌های آلزایمر و هوازی و همچنین گروه آلزایمر و هوازی و عصاره نسبت به گروه آلزایمر کاهش معنی‌داری را نشان دادند (p<۰/۰۵) (شکل ۳).



شکل ۳. مقادیرنتایج بیان ژن Caspase 3 در بافت هیپوکمپ گروه‌های مختلف پژوهش
* اختلاف آماری معنی‌دار بین مقادیر میانگین گروه‌ها با گروه آلزایمر (p<۰/۰۵).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۸ هفته تمرینات هوازی به همراه مصرف مکمل گیاه زعفران باعث افزایش بیان ژن ضد اپوپتوزی BCL-2 و کاهش معنی‌داری بیان ژن‌های آپوپتوزی BAX و کاسپاز۳ و همچنین نسبت BAX / BCL-2 اختلاف معنی‌دار می‌باشد.

خانواده ژن BCL-2 شامل مولکول‌های ضد آپوپتوز BCL-2 و مولکول طرفدار آپوپتوز BAX می‌باشد. خانواده BCL-2

عامل مهمی در تعیین زنده ماندن یا مرگ نورون‌ها است (۲۲). افزایش بیان Bax و کاهش بیان Bcl-2 در بیماری آلزایمر مشاهده‌شده است (۲۳، ۲۴). در مطالعه حاضر، بیان ژن BAX کاهش و بیان ژن BCL-2 افزایش یافت. ورزش هوازی بیان Bax را سرکوب کرد و بیان Bcl-2 را افزایش داد. این نتایج همچنین نشان داد که تمرینات هوازی مرگ سلولی آپوپتوز ناشی از بیماری آلزایمر را مهار می‌کند (۲۵). بر اساس پژوهش‌های موجود دو ژن BCL-2 و BAX نقش مؤثری در تعدیل یا سرعت فرآیند آپوپتوز بازی می‌کند (۳۱) و بنابراین هر عاملی که سبب تغییر نسبت BCL-2 به BAX و یا بلعکس گردد محیط را به سمت آپوپتوز یا ضد آپوپتوز سوق می‌دهد (۳۲). در حالت طبیعی، بین عوامل مهم و محرک‌های آپوپتوز تعادل برقرار است، اما همواره در موقعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی این تعادل به هم می‌خورد، که یکی از این موقعیت‌ها فعالیت بدنی می‌باشد و احتمال می‌رود، که فعالیت بدنی و ورزش خصوصاً تمرینات هوازی با اثرگذاری بر این ژن‌ها بر فرایند آپوپتوز تأثیر و باعث کاهش این فرایند گردد (۳۲، ۳۱).

در همین راستا قجری و همکاران، اثرات ۸ هفته تمرینات استقامتی باعث افزایش بیان ژن BCL-2 و کاهش بیان ژن BAX می‌گردد (۳۰).

همچنین صدیقی و همکاران در مطالعه‌ای اثرات تمرینات هوازی به برخی شاخص‌های آپوپتوزی را موردبررسی قرار دادند آنها در نتایج خود گزارش کردند که به نظر می‌رسد، تمرینات هوازی با شدت متوسط می‌تواند باعث تعدیل برخی از عوامل مؤثر بر آپوپتوز گردد (۳۱).

همچنین نتایج داده‌های مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن کاسپاز-۳ در گروه‌های آلزایمر و عصاره، آلزایمر و هوازی و همچنین گروه آلزایمر و هوازی و عصاره نسبت به گروه آلزایمر کاهش یافت که فقط در گروه‌های ورزش هوازی نسبت به آلزایمر اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار بود. بنابراین تمرینات هوازی اثرات بیشتری نسبت به عصاره را نشان دادند.

کاسپاز-۳ یکی از اعضای خانواده کاسپاز است که به‌طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و به‌عنوان مجری اصلی در آپوپتوز نقش دارد (۲۰). علاوه بر این، کاسپاز-۳ در مراحل اولیه آپوپتوز تنظیم و فعال می‌شود (۲۱). ورزش هوازی بیان کاسپاز-۳ را در موش‌های صحرایی آلزایمری سرکوب کرد، و نشان داد که ورزش هوازی مرگ سلولی آپوپتوز ناشی از آلزایمر را مهار می‌کند. در راستای همین نتایج کاواک و همکاران، لی و همکاران و کاظمی و همکاران در پژوهش‌هایی بیان کردند که تمرینات هوازی باعث کاهش بیان ژن BAX و کاسپاز ۳ و افزایش بیان ژن BCL-2 می‌گردد و درنتیجه از فرایند آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۳۱، ۳۲).

همچنین عصاره گیاه زعفران که دارای مصارف فراوان در طب سنتی می‌باشد. این گیاه، منبع غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله فلاونوئیدها، پروتئین‌ها، ویتامین‌ها (ریبوفلاوین و تیامین) آمینواسیدها، منیرال‌ها، صمغ‌ها و همچنین کارتنوییدها (سافرال، کروسین) می‌باشد (۳۳). صادقی و همکاران اثرات ضد آپوپتوزی زعفران را موردبررسی قراردادند، آنها در نتایج خود بیان کردند که مصرف غلظت ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر باعث افزایش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی و کاهش ژن‌های آپوپتوزی می‌باشد (۳۴). سازوکارهای بسیاری در رابطه با تأثیرات ورزش، زعفران و مواد تشکیل‌دهنده زعفران در بهبود حافظه و آلزایمر ذکرشده است. با بررسی مطالعات مختلف احتمالاً زعفران از مسیر افزایش پلاستیسیتی، اثرات آنتی‌اکسیدانی و افزایش بیان گیرنده نروتروفین‌ها و ورزش می‌توانند موجب جلوگیری از تحلیل عصبی در این سلول‌ها گردند (۲۶-۲۸).

علاوه بر این پژوهشگران معتقدند ورزش‌های استقامتی و طولانی‌مدت همراه با مصرف آنتی‌اکسیدان‌هایی چون عصاره زعفران اثرات تعاملی در کاهش آسیب‌های اکسایشی در ناحیه پیش حرکتی مغز موش‌های صحرایی متعاقب یک جلسه فعالیت ورزشی شدید دارد (۲۹).

نتیجه گیری

نتایج حاضر نشان داد که ورزش هوازی همراه با مصرف عصاره زعفران از طریق سرکوب آپوپتوز، باعث کاهش در Bax و کاسپاز ۳ و افزایش در Bcl-2 می‌شود. با توجه به این اثرات، ممکن است ورزش هوازی همراه با مصرف عصاره زعفران به‌عنوان یک استراتژی مفید در بیماری آلزایمر پیشنهاد شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی مصوب گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد

اسلامی واحد رشت است و بدین‌وسیله از همه عزیزان و اساتید گرانقدر که در اجرای این طرح یاری رساندند سپاسگزاری می‌نماییم. این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت با کد IR.IAU.RASHT.REC.1401.043 به تصویب رسیده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Pasand Mojdeh H, Alipour F, Borhani Haghighi M. Alzheimer's disease: background, current and future aspects. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016;4(3):70-80. (in Persian)
2. Mohammadzadeh E, Alipour F, Khallaghi B. Evaluation of spatial memory impairment after intracerebroventricular streptozocin injection in adult rats. Shefaye Khatam. 2014;2(1):40-5. (in Persian)
3. Anand R, Gill KD, Mahdi AA. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. Neuropharmacology. 2014;76:27-50.
4. Alipour F, Oryan S, Sharifzadeh M, Karimzadeh F, Kafami L, Irannejad H, et al. The neuroprotective effect of a triazine derivative in an Alzheimer's rat model. Acta Medica Iranica.2015:8-16.
5. Parsa N. Alzheimer’s disease: A medical challenge of 21st century. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2011;14(2):100-8. (in Persian)
6. Peri A, Serio M. Neuroprotective effects of the Alzheimer’s disease-related gene seladin-1. Journal of Molecular Endocrinology. 2008;41(5):251-61. (in Persian).
7. Roth KA. Caspases, apoptosis, and Alzheimer disease: causation, correlation, and confusion. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology. 2001;60(9):829-38.
8. Breitner J, Gau B, Welsh K, Plassman B, McDonald W, Helms M, et al. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. Neurology. 1994; 44(2):227
9. Reinsberger C. Of running mice and exercising humans-the quest for mechanisms and biomarkers of exercise induced neurogenesis and plasticity. German Journal of Sports Medicine/Deutsche Zeitschrift fur Sportmedizin.2015;66(2).
10. Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. Annals of Internal Medicine. 2006;144.37-81.
11. Radak Z, Suzuki K, Higuchi M, Balogh L, Boldogh I, Koltai E. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. Free Radical Biology and Medicine. 2016;98:187-96.
12. Asgharzadeh S, Bigdeli M. Medicinal herbs effective in the treatment of the Alzheimer’s disease. Journal of Babol University of Medical Sciences. 2015;17(3):51-9.(in Persian).
13. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. Journal of Communication Engineering. 2014;3(1)108-27. (in Persian).
14. Kiasalari Z, Khalili M, Ghanbarian L. The effect of aqueous Crocus sativus L.(saffron) extract on learning and memory in male streptozotocin-induced diabetic rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2012;19(95). (in Persian).
15. Dall'Igna OP, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A2a receptor antagonists prevent β-amyloid (25–35)-induced cognitive deficits in mice. Experimental Neurology. 2007;203(1):241-5.
16. Aydın E, Türkez H, Keleş MS. The effect of carvacrol on healthy neurons and N2a cancer cells:some,biochemical,anticancerogenicity,and,genotoxicitystudies.Cytotechnology.2014;66(1):14.57.
17. Eslimi Esfehani D, Oryan S, Khosravi M, Valizadegan F. Effect of fennel extract on the improvement of memory disorders in beta amyloid alzheimer model of male wistar rats. Journal of Ilam University of Medical Sciences.2019;27(1):1-12. (in Persian).
18. Tahvili F, Ahmadi M. The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 17 and 18 in Alzheimer’s Rats by Trimethyltin Chloride. complementary Medicine Journal. 2020;10(2):148-59.(in Persian).
19. Khosravi A, Khosravi P, Daneshyar S, Valipour Dehnou V. Effect of aerobic exercise combined with saffron extract supplementation on serum levels of tumor necrosis factor-α and C-reactive protein in rats following an aerobic exercise until exhaustion. Complementary Medicine Journal.2022;11(4):358-71.(in Persian).

20. Jin JJ, Ko IG, Kim SE, Shin MS, Kim SH, Jee YS. Swimming exercise ameliorates multiple sclerosis-induced impairment of short-term memory by suppressing apoptosis in the hippocampus of rats. Journal of Exercise Rehabilitation. 2014;10(2):69.
21. Kang EB, Kwon IS, Koo JH, Kim EJ, Kim CH, Lee J, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death and inflammation during Aβ-induced ER stress by regulating unfolded protein response in aged presenilin 2 mutant mice. Apoptosis. 2013;18(11):1332-47.
22. Cory S, Huang D, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. Oncogene. 2003;22(53):8590-607.
23. Song J, Hur BE, Bokara KK, Yang W, Cho HJ, Park KA, et al. Agmatine improves cognitive dysfunction and prevents cell death in a streptozotocin-induced Alzheimer rat model. Yonsei Medical Journal. 2014;55(3):688-99.
24. Um HS, Kang EB, Koo JH, Kim HT, Kim EJ, Yang CH, et al. Treadmill exercise represses neuronal cell death in an aged transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Neuroscience Research. 2011;69(2):161-73.
25. Baek SS, Kim SH. Treadmill exercise ameliorates symptoms of Alzheimer disease through suppressing microglial activation-induced apoptosis in rats. Journal of Exercise Rehabilitation. 2016;12(6):526.
26. Kianbakht S. A systematic review on pharmacology of saffron and its active constituents. Journal of Medicinal Plants. 2008;7(28):1-27.
27. Hosseinzadeh H, Ziaei T. Effects of Crocus sativus stigma extract and its constituents, crocin and safranal, on intact memory and scopolamine-induced learning deficits in rats performing the Morris water maze task. Journal of Medicinal Plants. 2006;5(19):40-50.
28. Irandoust K, Taheri M, Sadeghi A. The effect of exercise (swimming and running) on motor function, learning and spatial memory in elder male wistar rats. Journal of Motor Learning and movement. 2014;6(2):259-70.
29. Mirzaei B, Mehrabani J, Rasoulian B. The interaction effects of aerobic training and Saffron extracts consumption on anti-oxidant defense system of heart and brain premotor cortex of young male rats following an acute bout of exhaustive endurance exercise. Sport Physiology. 2015;7(25):109-30.

The Effects of Endurance Training and Saffron Extract on the Expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 Genes in the Hippocampal Tissue of Alzheimer's Male Rats

Received: 24 Jan 2022 Accepted: 19 Mar 2023

Fazel Bazyar[1], Ramin Shabani[2*], Alireza Elmieh[3]

1. Ph.D. Candidate of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran 2. Associate Professor, Faculty of Humanities, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran 3. Assistant Professor, Faculty of Humanities, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Abstract

Introduction: Considering the prevalence of Alzheimer's disease, which is the most common form of dementia, and the lack of a definitive treatment for it, the purpose of this study is to investigate the effect of exercise training with the consumption of saffron extract on the expression of Bax, Bcl-2, and Caspase-3 genes in male rats with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: In this experimental study, 48 adult male rats were randomly divided into 6 groups: control, Alzheimer, Alzheimer and endurance training, Alzheimer and endurance training and extract, Alzheimer and extract, and the control and endurance training group. The Alzheimer's model was created by injecting amyloid beta 42-1 into the CA1 region of the hippocampus. Aerobic exercises, including 3 training sessions per week, were performed on alternate days for 8 weeks. The Real-Time PCR method was used to determine the expression level of the desired genes. Two-way analysis of variance and Tomhane's post hoc test were used to analyze the data.

Results: The results showed that after 8 weeks of aerobic training, the Bax gene expression in the intervention groups significantly decreased compared to the Alzheimer's group ($p<0.05$). Also, Caspase-3 in Alzheimer and endurance training, and Alzheimer and endurance training and extract group had a significant decrease compared to Alzheimer's group ($p<0.05$). Bcl-2 gene expression in Alzheimer and endurance training, and Alzheimer and endurance training and extract showed a significant increase compared to Alzheimer's group ($p<0.05$).

Conclusion: It seems that aerobic exercise and consumption of saffron extract improve the factors involved in apoptosis in Alzheimer's male mice.

Keywords: Exercise, Saffron extract, Bcl-2, Caspase-3, Alzheimer

***Corresponding Author:** Associate Professor, Faculty of Humanities, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Email: dr.ramin.shabani@gmail.com **Tel**: +989112324796 **Fax**: +981333447060