ارزیابی اثرات سینرژیک تمرینات هوازی و عصاره زعفران بر میزان تجمع آمیلوئید بتا و عملکرد شناختی در موش‌های صحرایی آلزایمری القا شده

دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۱۷

فاضل بازیار[1*]، رامین شعبانی[2]

۱. دکترای فیزیولوژی ورزشی، اداره کل ورزش و جوانان استان گیلان، رشت، ایران ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری آلزایمر، یکی از چالش‌های جدی برای جامعه علمی و پزشکی است. این اختلال پیشرونده باعث تضعیف شدید عملکرد مغز و اختلال در تفکر و حافظه می‌شود و تاکنون درمان قطعی برای آن یافت نشده است. هدف ما در این مقاله، بررسی تأثیر ترکیبی تمرینات هوازی و مصرف عصاره زعفران بر حافظه فضایی و میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ مدل‌های حیوانی مبتلا به آلزایمر است.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۳۲ سر موش صحرایی نر بالغ به شکل تصادفی در چهار گروه آلزایمری شامل کنترل، تمرینات هوازی، تمرینات هوازی + عصاره و عصاره تقسیم شدند. برای ایجاد مدل آلزایمر، آمیلوئید بتا ۴۲-۱ به هیپوکامپ تزریق شد. موش‌های صحرایی گروه عصاره و گروه تمرین، عصاره را به میزان صد میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه یک مرحله راس ساعت ۸ صبح به مدت ۷ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته از طریق گاواژ دریافت کردند. تمرینات هوازی به مدت ۱۲ هفته و شامل ۳ جلسه در هفته انجام گردید. برای ارزیابی حافظه فضایی از آزمون ماز شعاعی، اندازه‌گیری پروتئین آمیلوئید بتا با روش الایزا و برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه بهره گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که پس از ۱۲ هفته تمرینات هوازی همراه با مصرف عصاره زعفران، عملکرد حافظه فضایی در گروه‌های مداخله در مقایسه با گروه کنترل به صورت معناداری افزایش یافته است ($p<۰/۰۵$). همچنین، میزان تجمع آمیلوئید بتا در گروه‌هایی که تمرینات هوازی، تمرینات هوازی به همراه عصاره، و تنها عصاره دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تمرینات هوازی همراه با مصرف عصاره زعفران به بهبود عملکرد حافظه فضایی کمک کرده و منجر به کاهش تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به آلزایمر می‌شود.

کلیدواژه‌ها: تمرینات هوازی، زعفران، آلزایمر، حافظه فضایی، آمیلوئیدبتا

* **نویسنده مسئول:** دکترای فیزیولوژی ورزشی، اداره کل ورزش و جوانان استان گیلان، رشت، ایران

ایمیل: Fazelbazyar@yahoo.com **تلفن:** ۰۱۳۳۴۶۷۲۴۶۶ **نمابر:** ۰۱۳۳۴۶۷۲۴۶۶

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو، مزمن و پیش رونده عصبی است که اختلالات عمیق عملکردهای حافظه و شناختی همراه بوده و همچنین از علل بسیار شایع دمانس می‌باشد که در افراد سالمند دیده می‌شود (۱). این بیماری با تخریب تدریجی سلول‌های مغزی و کاهش عملکرد شناختی همراه می‌باشد که از جمله خصوصیات بالینی این بیماری شامل افت عملکردهای شناختی، اختلال در فعالیت‌های عادی روزمره و تغییر در اعمال رفتاری فرد می‌شود (۲). دلایل متفاوتی برای به وجود آمدن آلزایمر وجود دارد از جمله، وجود استرس اکسیداتیو، رسوب پلاک-های آمیلوئید خارج سلولی بتا [1](Aß)، تشکیل گره‌های عصبی الیاف داخل سلولی[2] مسمومیت عصبی، جهش در ژن‌ها ، التهاب عصبی و آپوپتوز[3]است (۳).

دو دلیل اصلی این بیماری به صورت وسیع مورد بررسی قرار گرفته است. عامل اول، تجمع پپتید آمیلوئید بتا (۴) و عامل دوم، تجمع پروتئین‌های فسفریله تائو[4]می‌باشد (۴, ۵). برای درمان موفقیت‌آمیز آن، این احتمال وجود دارد که نیاز به کاهش هر دو عامل باشد. مدل موش‌های صحرایی آلزایمری برای بررسی روش‌های درمانی جدید با این امید که این یافته‌ها قابل تعمیم به انسان باشد بسیار مفید خواهد بود (۴). آمیلوئید بتا یک پروتئین ۳۶ تا ۴۳ پپتیدی و سازنده اصلی پلاک‌های آمیلوئید است که در مغز مبتلایان به بیماری آلزایمر یافت می‌شود. این پپتیدها از پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید-بتا (APP) اصل می‌شوند که توسط آنزیم‌های بتا سکرتاز[5] و گاما سکرتاز[6] تجزیه شده و آمیلوئید بتا به‌دست می‌آید (۶). تجمع مولکول‌های آمیلوئید بتا، نوعی الیگومر محلولِ انعطاف‌پذیر تشکیل می‌دهد که به شکل‌های گوناگون یافت می‌شوند. امروزه عقیده بر آن است که برخی اُلیگومرهای مخرب یا چین‌خورده (که به آنها بذر یا ریزدانه می‌گویند) مولکولی دیگر آمیلوئید بتا را نیز وادار به چین خوردن نادرست وادار می‌کنند و یک واکنش زنجیروار پدیدار می‌گردد که مشابه آن چیزی است که در عفونت‌های پریونی دیده می‌شود (۷). این اُلیگومرها برای یاخته‌های عصبی سمی هستند. یکی دیگر از پروتئین‌های دخیل در ایجاد بیماری آلزایمر هم که پروتئین تاو نام دارد، اُلیگومرهای بد چین خورده شبه پریونی تشکیل می‌دهد و حتی شواهدی وجود دارد که آمیلوئید بتای بد چین خورده قادر است پروتئین تاو را وادار به تاشدن و چین خوردگی نادرست کند (۸). آمیلوئید بتا سازنده اصلی پلاک‌های آمیلوئید است که به‌صورت رسوب‌های خارج‌سلولی در مغز مبتلایان به بیماری آلزایمر دیده می‌شود. همچنین می‌تواند باعث ایجاد رسوب در رگ‌های مغز در جریان آنژیوپاتی مغزی آمیلوئید می‌گردد. پلاک‌های آمیلوئید متشکل از کلافه‌ای از رشته‌های منظم است که به آنها فیبریل‌های آمیلوئید می‌گویند. این نوع تاشدگی پروتئین در پپتیدهای دیگری همچون پریون‌ها دیده می‌شوند که مسئول ایجاد بیماری‌های ناشی از تاشدگی نادرست پروتئین هستند (۹).

در سال‌های اخیر نتایج پژوهش‌ها بیان کردند که افزایش آمیلوئید بتا باعث کاهش سلول‌های عصبی و اختلال در حافظه می‌شود و سرکوب بیان آن منجر به بهبود در حافظه و افزایش تعداد اتصالات سیناپسی می‌گردد (۵). در حال حاضر هیچ درمان قطعی برای آلزایمر وجود ندارد و راهکارهایی دارو درمانی تنها بر نشانه‌ها و علایم بیماری متمرکز هستند که غالبا نتایج رضایت بخشی در پی نداشته‌اند (۱۰، ۱۱) از طرفی، پژوهش‌ها نشان داده-اند که افراد با تمرینات ورزشی و فعالیت‌های بدنی کمتر در طول دوره زندگی، بیشتر در معرض بیماری آلزایمر و در مقایسه با افراد فعال به میزان ابتلای دو برابری دارند (۱۰، ۱۲). تمرینات ورزشی تغییرپذیری سیناپسی را افزایش می‌دهند و موجب بهبود سیستم آنتی اکسیدانی، بهبود سیگنالینگ، شکل پذیری و انتقال سیناپسی و کاهش آپوپتوز می‌گردد (۱۳). در این بین تمرینات هوازی با سازوکارهایی چون افزایش سطوح BDNF به عنوان میانجی‌گر اثرهای سیناپسی، اتصالات عصبی و پلاستیسیتی در مغز موجب افزایش حافظه و یادگیری می‌شوند. همچنین ورزش از طریق تکثیر سلول‌ها در هیپوکامپ و مهار آپوپتوز در شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ و افزایش فضای سیناپسی در قسمت‌های مختلف مغز موجب بهبود عملکرد سلول‌های عصبی می‌گردد.

اطلاعات بدست آمده از یافته‌های پژوهشی نشان داد، فعالیت-های ورزشی باعث افزایش عملکرد شناختی افراد در دوران

[1] Amyloid beta
[2] Neurofibrillary tangles
[3] Apoptos
[4] Tauo
[5] Beta secretase 1
[6] Gamma secretase

سالمندی می‌گردد این درحالی است که برخی دیگر از پژوهشگران اعتقاد به تاثیر کم فعالیت بدنی و ورزش بر این عملکرد را دارند (۱۴). افزایش تحرک بدنی باعث افزایش فعالیت مغز به خصوص در ناحیه هیپوکامپ می‌شود و در نتیجه آثار ثانویه بیماری آلزایمر را کاهش می‌دهد (۱۵). بر اساس نتایج پژوهش‌ها، فعالیت ورزشی منظم در پیشگیری از مسیرهای تخریبی و التهاب عصبی، به خصوص در هیپوکامپ، مفید است. همچنین مشخص شده است که فعالیت ورزشی منظم آثار اثبات شده‌ای بر بهبود عملکرد شناختی، افزایش بیان عوامل رشد مغز و عصب‌زایی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، کاهش استرس اکسیداتیو و به تعویق افتادن مسیر بیماری عصبی دارد، ضمن اینکه به طور بالقوه، باعث کندتر شدن سرعت پیشرفت بیماری آلزایمر می‌شود (۱۶). شیوا خرم شاهی و همکاران در پژوهشی تاثیر ۸ هفته تمرین اختیاری بر روی میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ، موش‌های صحرایی نر ویستار را مورد بررسی قرار دادند. آنها در نتایج خود بیان کردند که تمرینات ورزشی باعث کاهش میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ موش صحرایی می‌گردد (۱۷). از سوی دیگر داروهایی وجود دارند که برای جلوگیری از پیشرفت این بیماری مورد استفاده قرار می‌گیرند، این داروها اثرات کمی در درمان و یا اینکه دارای عوارض متعدد جانبی جانبی می‌باشد (۱۸). به همین دلیل استفاده از گیاهان دارویی به دلیل توانایی آنها در اعمال آنها در اثرگذاری محافظت نورونی از مسیر کنترل استیل کولین استراز و یا از طریق مهار فشار اکسایشی مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱۸). از این بین، گیاه زعفران[1]دارای اثرات آنتی اکسیدانی می‌باشد (۱۹). نتایج برخی تحقیقات نشان دادند که زعفران به عنوان یک ماده آنتی‌اکسیدانی نقش بسزایی در تقویت حافظه دارد. با مد نظر قرار دادن فواید گیاه زعفران بر روی بیماری آلزایمر و اثرات مفید ورزش بر بهبود علایم عصب شناسی هنوز نکات مبهم زیادی در این زمینه وجود دارد و بررسی این موارد حداقل در مدل حیوانی می‌تواند کمک کند تا شاید پیشرفتی در جهت بهبود این اختلال برداشت. بنابراین مطالعه حاضر قصد دارد به بررسی تمرینات هوازی به همراه مصرف عصاره گیاه زعفران بر حافظه فضایی و میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر آلزایمری القا شده بپردازد.

روش کار

این پژوهش از نوع تجربی با ۴ گروه که به ازای هر گروه ۸ سر موش به صورت پس آزمون بود. گروه‌ها شامل ۴ گروه موش-های آلزایمری، کنترل، آلزایمر تمرینات هوازی، تمرینات هوازی + عصاره و عصاره با وزن ۲۸۰ الی ۲۹۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. حیوانات پس از انتقال به حیوان خانه ویرا آرمانیان در رشت با شرایط کنترل شده با سیکل ۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی، با دمای ۲۲ الی ۲۴ درجه سانتیگراد و رطوبت حدود ۵۰ الی ۶۰٪ نگهداری شدند، در طول دوره پژوهش حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند. همچنین نکات اخلاقی نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق دستورالعمل موسسه ملی سلامت برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تمام مدت کار رعایت شد، این حیوانات در قفس-های مخصوص به مدت دو هفته جهت سازگاری با محیط جدید قرار داده شدند (۲۰).

نحوه القاء آلزایمر

برای القای بیماری آلزایمر از آمیلوئید بتا ۴۲-۱ خریداری شده از شرکت سیگما-آلدریچ آمریکا[2]که در آب مقطر دو بار استریل حل شده و به مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده بود، استفاده گردید حیوانات توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و پس از قرار گرفتن در دستگاه استریوتاکس، تراشیدن موهای روی سر و ایجاد یک برش ساجیتال، درز برگما و لامبدا کاملاً مشخص شد. در ادامه جمجمه به آرامی با مته سوراخ گردید. برای تزریق آمیلوئید بتا به وسیله سرنگ همیلتون[3]از طریق سوراخ‌های ایجاد شده درون مغز و با عمق محاسبه شده، ۲ میکرولیتر آمیلوئید بتا به صورت دوطرفه و به آرامی تزریق گردید. به منظور جذب کامل دارو، تزریق به مدت ۶۰ ثانیه طول کشید. شایان ذکر است که سوزن به مدت ۲ دقیقه در محل باقی ماند (۲۱، ۲۲).

طرز تهیه عصاره آبی گیاه زعفران

کلاله خشک گیاه زعفران خوراکی معروف به زعفران پوشالی قائنات تهیه شد. سپس برای آماده کردن عصاره آبی زعفران از

[1] Crocus satioussl

[2] Sigma-Aldrich

[3] Hamilton

روش خیساندن استفاده گردید. به این ترتیب که پس از ریختن کلاله‌های خشک شده زعفران در داخل شیشه استوانه‌ای به ازای هر یک گرم کلاله زعفران، ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر به ظروف اضافه شد و به مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد روی دستگاه چرخاننده به آرامی مخلوط شد تا استخراج به خوبی صورت گیرد. سپس مخلوط حلال و گیاه توسط صافی از هم جدا شد تا عصاره اولیه بدست آید. عصاره اولیه وارد دستگاه تقطیر در خلا شده و در دمای ۸۰ درجه سانتیگراد حلال آنها به آرامی تبخیر شد و عصاره تلغیظ شده به دست آید. محلول حاصل به مدت دو هفته در دستگاه بن ماری با دمای ۵۵ درجه سانتیگراد قرار گرفت تا حلال عصاره نیز به آرامی تبخیر شده و پودر عصاره به جا بماند (۲۳).

تجویز عصاره

موش‌های صحرایی گروه عصاره و گروه تمرین، عصاره را به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه یک وهله راس ساعت ۸ صبح به مدت ۷ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته از طریق گاواژ دریافت کردند.

آزمون ماز شعاعی ۸ بازویی[1] برای ارزیابی حافظه

این دستگاه دارای ۸ بازوی کاملا یکسان به صورت شعاعی از یک صفحه مرکزی کوچک تر دایره‌ای شکل با قطر ۲۵ سانتی‌متر منشعب می‌شود و ارتفاع آن از زمین، حدود ۶۰ سانتی‌متر است. طول بازو ۵۰ سانتی‌متر، عرض آن ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع دیواره‌ها ۱۳ سانتی‌متر است. به دلیل نور گریزی موش‌های صحرایی، رنگ قفس و دستگاه تیره و کدر در نظر گرفته شد، ابتدا یک روز قبل از آموزش و آزمون، غذا به طور کامل از دسترس موش‌های صحرایی خارج شد. در روز آموزش، موش‌های صحرایی به آزمایشگاه منتقل و با ماز آشنا شدند. به این ترتیب که در یکی از بازوهای ماز، غذا به عنوان پاداش قرار داده شدند. به منظور اجرای فرآیندهای یادگیری و حافظه در روز اول، بدون اینکه زمان اندازه‌گیری شود، موش صحرایی در محفظه مرکزی ماز رها شد. و به محض پیدا کردن غذا، به آن اجازه داده شد تا مقداری از غذا را بخورد. هدف از این مرحله اولا این بود که حیوان یاد بگیرد که در یک بازوی ماز غذا وجود دارد و ثانیا به خاطر بسپارد که غذا در کدام ماز قرار دارد. در روز دوم آزمون، غذا در همان بازوی مشخص قرار داده شد و موش صحرایی در مرکز ماز رها گردید و به آن اجازه داده شد تا دنبال غذا بگردد. مدت زمان صرف شده برای یافتن غذا، توسط کرنومتر اندازه‌گیری شد و اگر موش صحرایی در مدت زمان ۱۰ دقیقه غذا را پیدا نمی‌کردد، از ماز خارج می‌شد. در آزمون ماز شعاعی هرچه مدت زمان یافتن غذا کمتر بود نشانه دهنده‌ی حافظه بهتر بود.

برنامه تمرین هوازی

شامل ۸ هفته دویدن فزاینده روی دستگاه نوار گردان بدون شیب (شیب صفر درجه) با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر 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، به منظور اجرای برنامه سرد کردن، سرعت دستگاه به طور معکوس کاهش داده شد تا سرعت دستگاه به صفر برسد. این برنامه حدود ۵ تا ۷ دقیقه ادامه داشت (۲۴).

بافت برداری

۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی موش‌های صحرایی به مدت ۸ الی ۱۰ ساعت ناشتا شده و قبل شروع بافت‌برداری وزن‌کشی انجام شد. سپس بی‌هوشی به شکل استنشاقی و با ماده-ی کلروفورم انجام شد. پس از بی‌هوشی کامل و تست درد و اطمینان از عدم هوشیاری، به منظور جمع‌آوری نمونه‌ها، سر حیوان از ناحیه گردن توسط گیوتین مخصوص جدا شد. ابتدا، با استفاده از تیغ جراحی، جمجمه شکافته شد و مغز با احتیاط خارج گردید. سپس، مغز سالم توسط تیغ جراحی از وسط به دو نیم تقسیم شد و با توجه به مختصات هیپوکامپ به کمک اطلس پاک سینوس، هیپوکامپ از دستگاه لمبیک جدا گردید. سپس، نمونه‌های هیپوکامپ جمع‌آوری شده و برای اندازه‌گیری بعدی در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد (۲۵). پس از جدا کردن، نمونه‌ها به مدت ۲۴ الی ۷۲ ساعت در محلول فرمالین[2] ۱۰ درصد (به منظور نگهداری سلول‌ها و بافت بدن در حالت مشابه و نزدیک به حالت زنده) قرار گرفتند. سپس نمونه‌ها توسط الکل اتیلیک[3] آب‌گیری شدند. پس از آب‌گیری، نمونه‌ها در زایلول قرار گرفتند تا بتوان از

[1] Radial arm maze

[2] Formalin

[3] Alcohol ethylic

پارافین برای سخت شدن و آماده سازی بافت‌ها برای قالب‌گیری و برش بافتی استفاده شد (۲۶).

نحوه سنجش آمیلوئید بتا به روش رنگ‌آمیزی

ابتدا لام‌ها دپارافینه شد و مراحل آب‌دهی صورت پذیرفت. سپس به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه، محلول تیوفلاوین یک درصد شرکت (T1892-Sigma) در تاریک بر روی لام‌ها ریخته شد. سپس لام‌ها با اتانول ۸۰٪ برای دو مرتبه و هر مرتبه سه دقیقه شستشو داده شد و به مدت سه دقیقه در اتانول ۹۵٪ قرار داده شدند. پس از آن، نمونه‌ها با آب مقطر شستشو داده شدند و محلول گلیسرول و بافر فسفات سالین بر روی نمونه‌ها ریخته شد، به منظور عکسبرداری فلورسنت با میکروسکوپ Olympus بر روی لام‌ها قرار داده شد (۲۶).

تجزیه و تحلیل داده‌ها

برای توصیف داده‌ها از آمار توصیفی و برای تجزیه تحلیل داده‌ها از آمار استنباطی استفاده گردید. برای نرمال بودن جامعه از آزمون شاپیروویلک استفاده و طبق نتایج بدست آمده تمام داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردار بودند. جهت مقایسه نتایج آزمایش‌های مورد نظر از آنالیز واریانس یک طرفه با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج

به منظور مشاهده وزن آزمودنی‌ها، وزن‌کشی در زمان ورود آزمودنی‌ها به تحقیق، انجام شد. میانگین و انحراف معیار تغییرات وزن گروه‌ها در طول هشت هفته در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱. تغییرات وزن موش‌های صحرایی

متغیر	کنترل	تمرینات هوازی	عصاره، تمرینات هوازی	عصاره
وزن هفته اول تمرین (گرم)	۲۸۰/۵±۱۲/۳	۲۷۵/۳±۹/۷	۲۸۸/۲±۷/۸	۲۸۲/۳±۹/۷
وزن هفته ۱۲ تمرین (گرم)	۲۹۰/۷±۱۶/۵	۲۷۳/۴±۱۰/۹	۲۸۰/۰±۵/۴	۲۸۹/۴±۹/۹

با توجه به نتایج بدست آمده، تغییرات وزن در همه گروه‌ها وجود داشته به عبارتی در گروه‌های کنترل و عصاره افزایش داشته که در گروه کنترل این افزایش وزن بیشتر می‌باشد.

اما در گروه‌های تمرینات هوازی و گروه تمرینات هوازی و عصاره تغییرات وزن با کاهش همراه بود که این کاهش وزن در گروه تمرینات هوازی، عصاره نسبت به گروه تمرینات هوازی بیشتر می‌باشد.

به منظور بررسی داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها استفاده گردید.

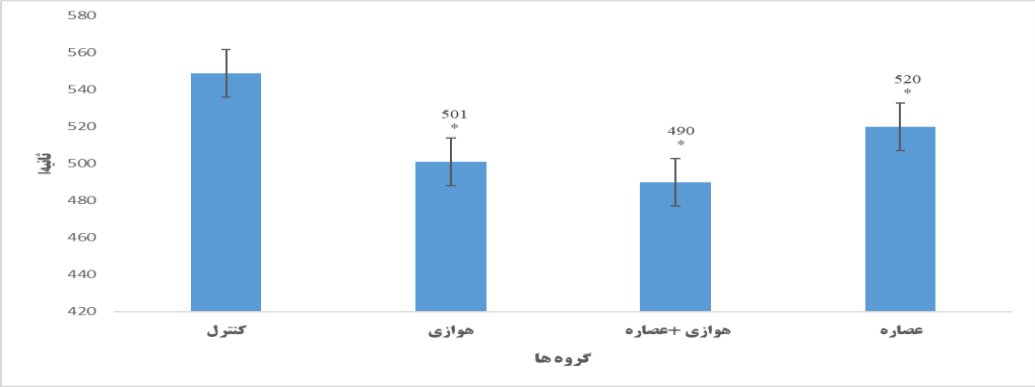
نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (آزمون ولچ در حالت نابرابری واریانس‌ها) نشان داد که بین گروه‌های پژوهش اختلاف معنی‌داری وجود داشت و لذا برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تام هن در حالت نابرابری واریانس‌ها استفاده گردید.

جدول ۲. نتایج آزمون آنالیز واریانس

ANOVA نتایج آزمون ولچ	آماره آزمون	درجه آزادی ۱	درجه آزادی ۲	معنی‌داری آزمون
آمیلوئید بتا (پیکوگرم بر میلی گرم بافت)	۰/۹۳۸	۷	۱۲/۸۹	۰/۰۰۲*
حافظه فضایی(ثانیه)	۰/۶۹۹	۷	۱۲۱/۸۷	۰/۰۰۱*

جدول ۳. نتایج آزمون تعقیبی تام هن

گروه‌ها		اختلاف میانگین حافظه فضایی	معنی‌داری	اختلاف میانگین آمیلوئید بتا	معنی‌داری
کنترل	تمرینات هوازی	-۰/۰۲۱۰	۰/۰۰۱*	-۰/۲۱۸	۰/۰۰۱*
	تمرینات هوازی عصاره	۰/۰۲۵	۰/۰۱۲*	۰/۱۲۴	۰/۰۳۳*
	عصاره	۰/۰۲۰۷	۰/۰۲۳*	۰/۲۳۹	۰/۰۰۲*
تمرینات هوازی	تمرینات هوازی و عصاره	-۰/۱۴۰	۰/۰۱۰*	۱/۷۶۰	۰/۲۵۴
	عصاره	-۰/۱۴۸	۰/۰۰۱*	-۰/۰۶۱	۰/۰۰۱*
تمرینات هوازی و عصاره	عصاره	-۰/۰۲۶۶	۰/۰۰۱*	-۰/۲۳۳	۰/۰۰۳*



شکل ۱. اختلاف میانگین حافظه فضایی نسبت به گروه کنترل در گروه های تحقیق

* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۵)



شکل ۲. اختلاف میانگین میزان تجمع آمیلوئید بتا نسبت به گروه کنترل در گروه های تحقیق

* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۵)

با توجه به یافته‌های بدست آمده از نتایج مطالعه حاضر در تغییرات میزان حافظه فضایی در گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌داری در بین گروه کنترل با گروه تمرینات هوازی، گروه تمرینات هوازی و عصاره و گروه عصاره وجود دارد. بعبارتی تمرینات هوازی، تمرینات هوازی بهمراه مصرف عصاره و مصرف عصاره باعث بهبود حافظه فضایی می‌گردد. لازم بذکر است میزان اثرگذاری در گروه موش‌های صحرایی که تمرینات هوازی بهمراه عصاره بیشتر از سایر گروه‌ها بود و این اختلاف در همه گروه‌ها وجود داشت.

با توجه به یافته‌های بدست آمده از نتایج مطالعه حاضر در تغییرات میزان تجمع آمیلوئید بتا در گروه‌های مورد بررسی اختلاف معنی‌داری در بین گروه کنترل با گروه تمرینات هوازی، گروه تمرینات هوازی و عصاره و همچنین گروه عصاره وجود داشت، یعنی به عبارتی می‌توان گفت که تمرینات هوازی باعث کاهش میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ می‌گردد. این در حالی است که این اختلاف در گروه موش‌های صحرایی که تمرینات هوازی با گروه موش‌های صحرایی که تمرینات هوازی به همراه عصاره گیاه زعفران معنی‌دار نمی‌باشد، در واقع می‌توان گفت که اختلاف وجود دارد ولی این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد و برابر نتایج بدست آمده کاهش میزان تجمع آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ گروه موش‌های صحرایی آلزایمری که تمرینات ورزشی به همراه مصرف عصاره گیاه زعفران از همه گروه‌ها کمتر بود.

بحث

اگر چه امروزه استفاده از داروها و یا مواد حمایت کننده از اعصاب امری بسیار مهم شمرده می‌شود (۲۷) و تمرینات ورزشی نیز یک ابزار بسیار مفید برای تحریک عروقی در اندام-های مختلف می‌باشد (۲۸) در همین راستا عصاره گیاه زعفران بعنوان یک مکمل دارویی با اثر ضد افسردگی و اثرات درمانی در کاهش اضطراب و سلامت روانی طی یک کارآزمایی بالینی ثابت شده است (۲۹).

بر اساس یافته های این مطالعه ۸ هفته تمرینات هوازی به همراه مصرف عصاره گیاه زعفران در موش‌های صحرایی آلزایمری القا شده در گروه کنترل به طور معنی‌داری دارای زمان تاخیر و درصد تناوب کمتری نسبت به گروه‌های دیگر داشتند، این درحالی بود که موش‌های صحرایی که تمرینات هوازی و مکمل بطور همزمان استفاده کردند عملکرد بهتری نسبت به سایر گروه‌ها داشتند (۳۰).

مطالعات گذشته بیان کردند که کمبود انرژی در مغز با اختلالات عملکرد ادراکی همراه است، زیرا عملکرد سلول‌های مغزی همچون یادگیری و حافظه وابسته به متابولیسم انرژی سلولی هستند و کاهش انرژی در دسترس می‌تواند منجر به اختلال در تولید پروتئین‌های پیش ساز آمیلیود و پروتئین تائو و بنابراین موجب تجمع آنها در مغز می‌شود (۳۱). طی دهه‌های اخیر تاثیر فعالیت بدنی، به ویژه تمرینات هوازی در بهبود عملکرد شناخت و حافظه بعنوان راهکار پیشگیرانه از زوال عقل در افراد سالم و افراد با بیماری‌های مرتبط با زوال عقل مثل آلزایمر به خوبی به اثبات رسیده است (۳۲).

در مطالعه‌ای اثبات شد که ۸ هفته تمرینات ورزشی عملکرد حافظه و یادگیری فضایی را در موش‌های صحرایی آلزایمری را بهبود می‌بخشند آنها بیان کردند که به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی یک استراتژیک غیر دارویی امیدوار کننده برای جلوگیری از زوال عقل در بیماری آلزایمر باشد (۳۳).

در این بین زعفران و مواد موثر آن، بر روی حیوانات با حافظه سالم اثر تقویتی ندارد ولی می‌تواند باعث کاهش اثرات تخریبی بر روی حافظه شود. مطالعات گذشته اذهان داشتند که عصاره گیاه زعفران، فرایند یادگیری و حافظه موش را تحت تاثیر قرار می‌دهد و باعث کاهش اختلالات حافظه به میزان قابل توجهی می‌گردد (۳۴).

شواهدی متعددی وجود دارد که بیماری‌های استحاله‌ای عصبی سیستم اعصاب مرکزی شامل آلزایمر و پارکینسون در اثر آسیب سلولی ناشی از فعالیت‌های رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شوند و عصاره گیاه زعفران حاوی کاروتنوئیدهای فراوانی است که اثرات آنتی اکسیدانی قوی هستند و می‌توانند سلول-های عصبی سیستم اعصاب مرکزی را در برابر آسیب محافظت کند (۳۵). مطالعات دیگر بیان کردند که عصاره گیاه زعفران و مواد موثره آن کروسین می‌تواند انواع خاصی از اختلالات حافظه را با مکانیسم‌های مختلف بهبود بخشد. بر اساس شواهد، میکروگلیاها و آستروسیت‌ها پروتئین Aß ترشح می‌کنند، پلاک-های پیری متشکل از پپتیدهای Aß می‌باشند. که نقش اصلی آن در بیماری زایی آلزایمر به طور گسترده‌ای ثابت شده است. به طور ویژه رسوب Aß در پلاک‌های خارج سلول باعث اختلال سیناپسی، آپوپتوز سلول عصبی و کاهش حافظه می‌گردد. هر چند سازکار ایجاد کننده سمیت ناشی از Aß نامشخص است،

اما بطور کلی گسترده‌ای ثابت شده است که تجمع پپتید Aß در مغز باعث القای استرس اکسایشی و التهاب عصبی می‌گردد. شواهد حاکی است که Aß و رسوب آن در مغز همراه با تشکیل NFT یک مشخصه پاتولوژیک کلیدی در بیماری آلزایمر است (۳۶، ۳۷).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سطح آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی گروه تمرینات هوازی و عصاره، موش‌های صحرایی گروه تمرینات هوازی و موش‌های صحرایی گروه عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش داشته و این اختلاف معنی‌دار می‌باشد، اما این اختلاف در موش‌های صحرایی گروه تمرینات هوازی و عصاره با گروه تمرینات هوازی معنی‌دار نمی-باشد ولی در گروه موش‌های صحرایی تمرینات هوازی و عصاره تجمع آمیلوئید بتا کمتر مشاهده شد.

در تائید این یافته‌ها کانگ و چو و شعبانی و همکاران در نتایج خود بیان کردند که فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند باعث بهبود در عملکرد در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌گردد (۳۸-۴۰) آنها در نتایج خود بیان کردند که حجم بالای فعالیت ورزشی باعث کاهش میزان از دست رفتن نرون‌ها و کاهش سطح آمیلوئید بتا در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی آلزایمری می‌گردد (۳۸). در مطالعه‌ای دیگر Ohia-Nwoko و همکاران اثرات ۱۲ هفته تمرینات هوازی بر آسیب شناسی آمیلوئید بتا در موش آلزایمری پرداختند و بر اساس یافته‌های آنان تمرینات هوازی باعث بهبود حرکت عمومی و فعالیت شناسایی و همچنین کاهش معنی‌دار آمیلود بتا در بافت هیپوکامپ می‌گردد (۴۱). سازکارهای مربوط به تغییرات ناشی از تمرین در مغز، تعادلی بین تولید و پاکسازی یا تخریب آن می‌باشد. تمرینات ورزشی می‌تواند متابولیسم پروتئین پیش ساز آمیلوئید AAP و آبشار Aß را در راستای کاهش تولید Aß میانجی‌گری کند. در نتیجه، این موضوع می‌تواند یادگیری و حافظه را در حیوانات تمرین کرده تحت تاثیر قرار دهد. در همین زمینه باکه و همکاران اظهار کردند که ورزش ممکن است افزایش دهنده تجزیه APP[1] باشد (۴۲). از آن جایی که فعالیت ورزشی بسیاری از فرآورده‌های ژنی را هم سطح mRNA[2] و هم سطح پروتئین تعدیل می‌کند، القا کننده تغییرات آناتومیکی عصبی– شمیایی و الکتروفیزیولوژریکی افزایش دهنده‌ی شکل‌پذیری نورونی می‌باشد. این احتمال وجود دارد که چندین مسیر ممکن است برای تنظیم سطح آمیلوئید به طور مستقیم و یا بطور غیر مستقیم فعال باشد. یک احتمال این است که ورزش می‌تواند فعالیت پروتئازم را بطور مثبت تنظیم کند و در نتیجه می‌تواند تخریب قطعات پروتئولیتیکی APP را در پی داشته باشد. احتمال دوم این است که ورزش به طور مستقیم متابولیسم APP را با استفاده از افزایش فعالیت نورونی تعدیل می‌کند. از طرف دیگر، فعالیت کولینرژیک با ورزش افزایش می‌یابد و تنظیم سیستم کولینرژیک در اثر ورزش در شکل پذیری نورونی ناشی از دخالت دارد.

مطالعات نشان دادند که تمام افراد به ویژه افراد سالخورده، با انجام تمرینات منظم و هوازی باعث بهبود عملکرد حافظه، یادگیری و عملکرد اجرایی می‌شود (۴۱). در مجموع می‌توان گفت، پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی مانند بررسی مقادیر متفاوت عصاره گیاه زعفران و شدت و مدت متناوب تمرینات هوازی بود، هرچند بسیاری از پژوهشگران استفاده از داروهای مختلف برای درمان آلزایمر را پیشنهاد داده‌اند، اما عموما هرکدام دارای اثرات جانبی می‌باشد، بنابراین به نظر می‌رسد استفاده از عصاره گیاه زعفران و فعالیت ورزشی و تمرینات هوازی بعنوان روش‌های مکمل، در کنار درمان دارویی در نمونه‌های حیوانی مجددا مورد مطالعه قرار گیرد تا در صورت کسب نتایج مثبت و تکرار نتایج این مطالعه کارآزمایی بالینی بتواند مورد استفاده بیماران آلزایمری قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته های این مطالعه، تمرینات هوازی و مصرف عصاره زعفران باعث افزایش کارایی حافظه فضایی نسبت به گروه کنترل می گردد. و همچنین نتایج مطالعه بیانگراین است که تمرینات هوازی و مصرف عصاره زعفران باعث کاهش میزان تجمع آمیلوئد بتا در بافت هیپو کامپ در قیاس با گروه کنترل، موش‌های صحرایی نر آلزایمری القا شده می باشد.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر بر گرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی مصوب گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت است و بدین وسیله از همه عزیزان و اساتید گرانقدر که در اجرای این طرح یاری رساندند سپاسگزاری می نماییم.

[1] Amyloid precursor protein
[2] messenger ribonucleic acid

حمایت مالی
حمایت مالی برای انجام این پژوهش دریافت نشده است.

تعارض منافع
هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی
این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت با کد IR.IAU.RASHT.REC.1401.043 به تصویب رسیده است.

مشارکت نویسندگان
هر دو نویسنده در نگارش این مقاله مشارکت داشتند.

References
1. Amani M. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2017;16(4):452-63. (in Persian)
2. Armstrong RA. β-Amyloid (Aβ) deposition in elderly non-demented patients and patients with Alzheimer's disease. Neuroscience letters. 1994;178(1):59-62.
3. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. Science. 1995;267(5203):1445-9.
4. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro KA, Ellis L, LaFerla FM. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-β and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. Journal of Neuroscience. 2007;27(16):4385-95.
5. Tepper K, Biernat J, Kumar S, Wegmann S, Timm T, Hübschmann S, et al. Oligomer formation of tau protein hyperphosphorylated in cells. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(49):34389-407.
6. Zhang Y, Chen H, Li R, Sterling K, Song W. Amyloid β-based therapy for Alzheimer's disease: Challenges, successes, and future. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2023;8(1):248.
7. Chowdhury S, Chowdhury NS. Novel anti-amyloid-beta (Aβ) monoclonal antibody lecanemab for Alzheimer's disease: A systematic review. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2023;37:03946320231209839.
8. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease and other tauopathies. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(21):12841.
9. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, et al. The amyloid-β pathway in Alzheimer's disease. Molecular Psychiatry. 2021;26(10):5481-503.
10. Khadijeh E, Siyamak Rr, Said Se, Seyed Mehdi V. The effect of strength training on memory and spatial learning in Alzheimer's rats treated with beta-amyloid. Medical Scholar. 2016;24(3):9-18.
11. Lukiw WJ. Amyloid beta (Aβ) peptide modulators and other current treatment strategies for Alzheimer's disease (AD). Expert Opinion on Emerging Drugs. 2012;17(1):43-60.
12. Karceski S. Preventing Alzheimer disease with exercise? About Alzheimer disease. Neurology. 2012;78(17):e110-e2.
13. Ruiz-Gonzalez D, Hernandez-Martinez A, Valenzuela PL, Morales JS, Soriano-Maldonado A. Effects of physical exercise on plasma brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;128:394-405.
14. Farina N, Rusted J, Tabet N. The effect of exercise interventions on cognitive outcome in Alzheimer's disease: a systematic review. International Psychogeriatrics. 2014;26(1):9-18.
15. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, DeFina LF, Keebler MW, Didehbani N, Lu H. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. Frontiers in Aging Neuroscience. 2013;5:75.
16. Voss MW, Prakash RS, Erickson KI, Basak C, Chaddock L, Kim JS, et al. Plasticity of brain networks in a randomized intervention trial of exercise training in older adults. Frontiers in Aging Neuroscience. 2010;2:1803.
17. Kordi SKM, Shabkhiz F, Gaeini AA. fect of voluntary exercise in enriched environment on AGE expression, amyloid beta accumulation, and rate of death cell in hippocampus Wistar rats with type III diabetes. Applied Studies of Biological Sciences in Sports. 2024;12(29):22-35.
18. 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.
19. Milajerdi A, Mahmoudi M. Review on the effects of saffron extract and its constituents on factors related to nervous system, cardiovascular and gastrointestinal diseases. JCE. 2014;3(1):108-27.

20. Shamsi M, Alireza E, Shabani R. Strength-endurance exercises combined with olive oil consumption on motor function and oxidative stress level in the brain of male parkinsonian rats. Journal of Jiroft University of Medical Sciences. 2022;9(2):926-37. (in Persian)
21. 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)
22. Noshadi E, Arshi A, Mahmoudi E, Jamshidian H, Dehghani-Samani M, Hashemzehi R, Fadaei M. A review of mitochondrial biogenesis and cellular response. The Scientific Journal of Iranian Blood Transfusion Organization. 2019;16(2):149-59. (in Persian)
23. Rameshrad M, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Saffron and its derivatives, crocin, crocetin and safranal: a patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2018;28(2):147-65.
24. 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.
25. Hosseinzadeh S, Dabidi Roshan V, Pourasghar M. Effects of intermittent aerobic training on passive avoidance test (shuttle box) and stress markers in the dorsal hippocampus of wistar rats exposed to administration of homocysteine. Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences. 2013;7(1):37-44.
26. Barton SM, To E, Rogers BP, Whitmore C, Uppal M, Matsubara JA, Pham W. Inhalable thioflavin S for the detection of amyloid beta deposits in the retina. Molecules. 2021;26(4):835.
27. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues J-F. Intake of flavonoids and risk of dementia. European Journal of Epidemiology. 2000;16(4):357-63.
28. Ding Q, Vaynman S, Souda P, Whitelegge JP, Gomez-Pinilla F. Exercise affects energy metabolism and neural plasticity-related proteins in the hippocampus as revealed by proteomic analysis. European Journal of Neuroscience. 2006;24(5):1265-76.
29. Khalili Na, Kiasalari Z, Rahtami B, Ekhlasi M, Aziazi Y, Heydari HR. The effect of aqueous saffron extract on memory loss caused by intraventricular injection of streptozotocin in male rats. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2010;18(72):85-93. (in Persian)
30. Bazyar Halimehjani F, Shabani R. Aerobic exercises along with the consumption of saffron extract on spatial memory and the amount of tau accumulation in the hippocampal tissue of male Alzheimer's rats. Metabolism and Exercise. 2023;13(1). (in Persian)
31. Wenk GL. An hypothesis on the role of glucose in the mechanism of action of cognitive enhancers. Psychopharmacology. 1989;99:431-8.
32. Dao AT, Zagaar MA, Levine AT, Salim S, Eriksen JL, Alkadhi KA. Treadmill exercise prevents learning and memory impairment in Alzheimer's disease-like pathology. Current Alzheimer Research. 2013;10(5):507-15.
33. Toomey J. Narrative capacity. North Carolina Law Review. 2021;100:1073.
34. Zhang Y, Shoyama Y, Sugiura M, Saito H. Effects of Crocus sativus L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 1994;17(2):217-21.
35. Howes MJR, Perry NS, Houghton PJ. Plants with traditional uses and activities, relevant to the management of Alzheimer's disease and other cognitive disorders. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2003;17(1):1-18.
36. Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, Amini H, Fallah-Pour H, Jamshidi AH, Khani M. Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives. 2005;19(2):148-51.
37. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science. 2002;297(5580):353-6.
38. Leckie RL, Manuck SB, Bhattacharjee N, Muldoon MF, Flory JM, Erickson KI. Omega-3 fatty acids moderate effects of physical activity on cognitive function. Neuropsychologia. 2014;59:103-11.
39. Cho J, Shin M-K, Kim D, Lee I, Kim S, Kang H. Treadmill running reverses cognitive declines due to Alzheimer disease. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2015;47(9):1814-24.
40. Bazyar F, Shabani R, Elmiyeh A. 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. Journal of Jiroft University of Medical Sciences. 2023;9(4):1151-9. (in Persian)

41. Ohia-Nwoko O, Montazari S, Lau Y-S, Eriksen JL. Long-term treadmill exercise attenuates tau pathology in P301S tau transgenic mice. Molecular Neurodegeneration. 2014;9:1-17.
42. Busche MA, Chen X, Henning HA, Reichwald J, Staufenbiel M, Sakmann B, Konnerth A. Critical role of soluble amyloid-β for early hippocampal hyperactivity in a mouse model of Alzheimer's disease. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(22):8740-5.

Synergistic Evaluation of Aerobic Exercises and Saffron Extract on the amount of Amyloid Beta Accumulation and Cognitive Function in Induced Alzheimer's Rats

Received: 30 Dec 2024 Accepted: 6 Apr 2025

Fazel Baziar[1*], Ramin Shabani[2]
1. PhD in Exercise Physiology, General Directorate of Sports and Youth of Gilan Province, Rasht, Iran 2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease is one of the serious challenges for the scientific and medical community. This progressive disorder severely weakens brain function and disrupts thinking and memory, and no definitive treatment has been found for it yet. Much research has been done to find ways to improve and compensate for the effects of this disease. Our aim in this article is to investigate the combined effect of aerobic exercises and consumption of saffron extract on spatial memory and the amount of beta-amyloid accumulation in the hippocampal tissue of animal models with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 adult male rats were randomly divided into four Alzheimer's groups including control, aerobic exercise, aerobic exercise + extract, and extract. To create an Alzheimer's model, amyloid beta 42-1 was injected into the hippocampus. Rats in the extract and exercise groups received the extract at a rate of 100 mg per kilogram of body weight, once a day at 8 am, for 12 weeks via gavage. Aerobic exercise was performed for 12 weeks, including 3 sessions per week. To assess spatial memory, the radial maze test was used, and amyloid beta protein was measured by Elisa.One-way analysis of variance was used to analyze the data.

Results: The results showed that after 12 weeks of aerobic exercises with the consumption of saffron extract, spatial memory performance in the intervention groups increased significantly compared to the control group ($p<0.05$). Also, the amount of amyloid-beta accumulation in the groups that received aerobic exercise, aerobic exercise with extract, and only extract was significantly reduced compared to the control group ($p\leq0.05$).

Conclusion: It seems that aerobic exercises and the consumption of saffron extract help improving the performance of spatial memory and lead to the reduction of beta-amyloid accumulation in the hippocampal tissue of male rats with Alzheimer's disease.

Keywords: Aerobic exercises, Saffron, Alzheimer's, Spatial memory, Amyloid beta

***Corresponding Author:** PhD in Exercise Physiology, General Directorate of Sports and Youth of Gilan Province, Rasht, Iran
Email: fazelbazyar@yahoo.com **Tel:** +98 9118060400 **Fax:** +98 9118060400