

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرینات استقامتی در شیب مثبت و منفی همراه با مصرف ژل رویال بر غلظت هیپوکامپی پروتئین کربونیل و آستانه تحمل درد موش‌های صحرائی آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین

حمید موسی‌زاده، نعمت‌اله نعمتی*، طاهره باقرپور

گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

*مسئول مکاتبات: nnemati258@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۲۹

چکیده

افزایش استرس اکسیداتیو موجب آسیب نورونی و بروز دردهای مزمن در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌شوند. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات استقامتی در شیب مثبت (PST) و منفی (NST) همراه با ژل رویال (RJ) بر غلظت هیپوکامپی پروتئین کربونیل (PC) و آستانه تحمل درد (PT) موش‌های صحرائی آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین (TMT) انجام شد. در این مطالعه تجربی ۴۹ سر موش صحرائی آلزایمری شده با تزریق درون صفاقی ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم نورتوکسین TMT به طور تصادفی به گروه‌های هفت‌تایی شامل: ۱- AD، ۲- شم (نرمال‌سالین) (Sh)، ۳- PST، ۴- NST، ۵- PST+RJ، ۶- NST+RJ و ۷- RJ تقسیم شدند. جهت بررسی اثر بیماری آلزایمر بر متغیرهای تحقیق ۷ سر موش صحرائی در گروه کنترل سالم (C) قرار گرفتند. PST (با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در شیب مثبت، ۱۵٪+) و NST (با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در شیب منفی ۱۵٪-) به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته، هر جلسه ۶۰ دقیقه انجام شد. مصرف RJ (حل شده در نرمال-سالین) به مدت هشت هفته ۱۰۰ mg/kg/day بصورت صفاقی انجام شد. برای بررسی تفاوت بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS 22 انجام شد ($p \leq 0/05$). NST موجب کاهش سطوح هیپوکامپی PC ($p = 0/001$) و PT گردید، همچنین PST موجب کاهش PT ($p = 0/001$) و PC ($p = 0/001$) در موش‌های صحرائی مبتلا به بیماری آلزایمر گردید. همچنین PT در گروه PST+RJ به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p = 0/001$). سطوح هیپوکامپی PC در گروه NST+RJ پایین‌تر از گروه PST+RJ بود ($p = 0/001$). به نظر می‌رسد NST به تنهایی و همراه با RJ دارای اثرات کاهنده استرس اکسیداتیو و ضد دردی می‌باشند، هر چند تعامل PST و RJ اثرات ضد دردی داشت، ولی مطالعات بیشتری در زمینه اثرات کاهنده‌ی استرس اکسیداتیو متعاقب PST و مصرف RJ احساس می‌شود.

کلمات کلیدی: تمرین، ژل رویال، پروتئین کربونیل، آستانه تحمل درد، آلزایمر.

مقدمه

بیماری آلزایمر (AD) یکی از اصلی‌ترین علل زوال عقل است تعداد زیادی را در سراسر جهان درگیر خود کرده و به یک مسئله بهداشت جهانی شناخته می‌شود (۲۵). اختلال در عملکرد میکروگلیاها،

مغز (BDNF) و عامل رشد عصبی (NGF) مردان چاق گردید (۲۲). هشت هفته تمرینات ترکیبی موجب افزایش سطوح سرمی SOD و CAT و کاهش MDA در مردان سالمند دیابتی گردید (۳). ۱۰ هفته تمرین استقامتی موجب افزایش مدت زمان تحمل درد در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت گردید (۹). با این وجود یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی و بی‌هوازی موجب افزایش استرس اکسیداتیو در بدن گردید (۴). همچنین یک هفته تمرین تناوبی شدید با شدت ۱۳۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی موجب کاهش SOD گردید و تغییر معنی‌داری در سطوح H_2O_2 مشاهده نشد، اگرچه این تمرینات موجب افزایش سطوح BDNF در بافت هیپوکامپ موش‌های آزمایشگاهی گردید (۱۰). به نظر می‌رسد نوع انقباض عضلانی هنگام ورزش سازگاری‌های متفاوتی در سیستم عصبی مرکزی و درد ایجاد می‌کند، به گونه‌ای که تمرین در شیب مثبت (PST) به مدت چهار هفته موجب افزایش تحمل درد گردید، در حالی که تمرین در شیب منفی (NST) اثر معنی‌داری بر آستانه تحمل درد (PT) موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر نداشت (۱۳). با توجه به تناقض در نتایج تاثیر تمرین بر استرس اکسیداتیو و PT، اخیراً توجه محققین به استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در کنار فعالیت‌های ورزشی جلب شده است. از این میان ژل رویال (RJ) ماده تولید شده توسط غدد هیپوفارینژال زنبور کارگر گونه‌ی *Apis mellifera L* با اثرات آنتی‌اکسیدانی، محافظت نورونی و ضد آلرژی دارای اثرات درمانی فراوانی است. RJ حاوی مقدار زیادی ۱۰-هیدروکسی-۲-دکانوئیک است که می‌تواند نقش نوروتروفینی داشته باشد و موجب افزایش بیان BDNF و GDNF گردد (۱۳). مصرف طولانی مدت RJ منجر افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، SOD و CAT، بهبود حافظه و یادگیری در بیماران مبتلا به

افزایش سیتوکین پیش‌التهابی، بیماری عروق مغز، نقص عملکرد میتوکندریایی از عوامل پاتوفیزیولوژی این بیماری هستند که با افزایش مالون دی‌آلدئید (MDA)، هیدروژن پراکساید (H_2O_2) و پروتئین کربونیل (PC) وجود می‌آیند، افزایش استرس اکسیداتیو از نظر نوروپاتولوژی با افزایش آمیلوئید بتا ($A\beta$) و فیبرله شدن نورون‌ها همراه است و موجب هایپرفسفریله شدن پروتئین تائو و آسیب سیناپسی می‌گردد (۲۵، ۲۴). همچنین افزایش دردهای مزمن در بیماران مبتلا به آلزایمر به عنوان یک مسئله مهم در کاهش کیفیت زندگی آنها تلقی می‌شود که با آسیب نورونی، اختلالات شناختی در این بیماران مرتبط هستند (۵). محققین نشان داده‌اند افزایش اکسیداسیون لیپیدهایی غشاء سلول عصبی و DNA با سندروم خستگی مزمن، اختلال خواب و دردهای عضلانی آزاردهنده در بیماران مبتلا به آلزایمر مرتبط است (۱۹). به عبارتی PC در نتیجه‌ی کربونیل شدن پروتئین‌ها، نوروترانسمیترها و ارگانل‌های سلولی وجود می‌آید و موجب نقص در مکانیسم‌های کنترل درد می‌شوند (۱۱). از این رو یافتن مداخله‌های غیر تهاجمی و کم‌هزینه که منجر به کاهش استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی شوند می‌توانند به بهبود کیفیت زندگی و کاهش درد در این بیماران شوند (۱۸). فعالیت‌های ورزشی وابسته به نوع و شدت موجب سازگاری‌هایی مناسبی در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند، به نظر می‌رسد افزایش رادیکال‌های آزاد طی فعالیت‌های ورزشی موجب تحریک سیستم آنتی‌اکسیدانی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در بیماری‌های پارکینسون و آلزایمر گردند (۲۳). در این راستا، هشت هفته تمرین استقامتی با شدت ۷۰ درصد ضربان قلب بیشینه موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها، کاهش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، افزایش عامل نوروتروفیک مشتق از

آزایمر می‌گردد (۱۷) و اثرات کاهنده استرس اکسیداتیو، افزایش آنتی‌اکسیدانی و بهبود عملکرد شناختی در سلول‌های عصبی داشت (۲۶). با توجه به آسیب‌های فردی و اجتماعی جبران‌ناپذیر ناشی از این بیماری و محدودیت اطلاعات در زمینه‌ی اثر همزمان تمرینات ورزشی بر استرس اکسیداتیو و درد، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات PST و NST همراه با RJ بر غلظت هیپوکامپی PC و PT موش‌های صحرایی آزایمری شده با تری‌متیل‌تین (TMT) انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی و از نوع بنیادی ۵۶ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو-داولی با سن تقریبی ۸ هفته تهیه و به مدت یک هفته جهت سازگاری در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی مرودشت در شرایط استاندارد در قفس‌های پلی-کربنات شفاف با قابلیت اتو کلاو، دمای مطلوب (۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی حدود ۵۵ تا ۶۵ درصد، چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در ادامه در روز هشتم، تعداد ۴۹ سر موش صحرایی تحت تزریق درون صفاقی ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم نوروتوکسین TMT قرار گرفتند (۱۲). یک هفته پس از تزریق TMT جهت اطمینان از القا آزایمر آزمون شاتل باکس و Y ماز انجام شد، پس از ۲۴ ساعت که از تأثیر کامل TMT بر هیپوکامپ اطمینان حاصل شد، موش‌های صحرایی مبتلا به آزایمر به طور تصادفی به گروه‌های هفت سری شامل: ۱- کنترل مبتلا به آزایمر (ADC)، ۲- شم (نرمال‌سالین) (Sh)، ۳- PST، ۴- NST، ۵- PST+RJ، ۶- NST+RJ و ۷- RJ تقسیم شدند. همچنین جهت بررسی اثر بیماری آزایمر بر متغیرهای تحقیق ۷ سر

موش صحرایی در گروه کنترل سالم (C) قرار گرفتند. گروه‌های تمرین به مدت یک هفته سه جلسه در هفته جهت آموزش با تمرین با نوار گردان به سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه و به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بر نوار گردان دویدند. پس از آن موش‌های صحرایی گروه-های PST (با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در شیب مثبت، ۱۵٪+) و NST (با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه در شیب منفی ۱۵٪-) هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه تمرینات استقامتی مورد نظر را انجام دادند (۱۶). گروه‌های RJ به مدت هشت هفته ۱۰۰ mg/kg/day RJ را بصورت صفاقی دریافت نمودند (۱). در ادامه ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی PT موش‌های صحرایی با استفاده از دستگاه هات پلنت ارزیابی شد. و یک روز پس از آن موش‌های صحرایی به وسیله کتامین و زایلوزین بی‌هوش شدند و پس از اطمینان کامل از بی‌هوشی بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی توسط متخصصین آزمایشگاه استخراج و بلافاصله در کرایوتیوپ‌های ویژه نگهداری بافت قرار داده شد و در دمای ۷۰- نگهداری شد.

تمرین PST و NST: جهت انجام تمرینات در ابتدا موش‌های صحرایی ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوار گردان با شیب صفر جهت گرم کردن دویدند و در ادامه گروه‌های تمرینی تمرینات در شیب (۱۵٪+ و ۱۵٪-) با سرعت ۱۵ سانتی متر بر ثانیه در هفته اول آغاز نمودند و هر هفته ۵ سانتی متر بر ثانیه به سرعت نوار گردان افزوده شد. در پایان هر جلسه تمرین مجدداً موش‌های صحرایی ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوار گردان با شیب صفر به سرد کردن پرداختند. تمرینات به گونه‌ای بود که موش‌های صحرایی در مجموع با احتساب زمان‌های گرم کردن و سرد کردن یک ساعت تمرین کردند (۱۸).

نسخه ۲۲ و سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

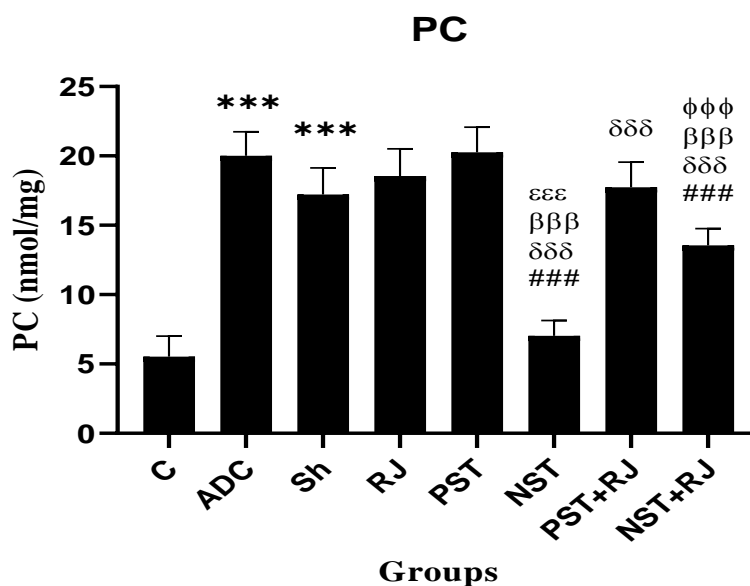
نتایج

در ابتدا سطوح PC و PT در گروه‌های تحقیق به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد سطوح PC ($P=0/001$) و PT ($P=0/001$) در گروه‌های تحقیق تفاوت معنی‌داری با هم دارند. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح PC در گروه ADC به طور معنی‌داری بالاتر از گروه C بود ($P=0/001$)، همچنین تفاوت معنی‌داری در گروه ADC در مقایسه با Sh مشاهده نشد ($P=0/053$)، با این وجود در گروه NST ($P=0/001$) و NST+RJ ($P=0/001$) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه ADC بود. همچنین در گروه‌های NST ($P=0/001$)، PST+RJ ($P=0/001$) و NST+RJ ($P=0/001$) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه RJ بود. سطوح PC در گروه‌های NST ($P=0/001$) و NST+RJ ($P=0/001$) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه PST بود و در گروه NST به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه‌های PST+RJ ($P=0/001$) بود. همچنین سطوح PC در گروه NST+RJ به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه PST+RJ بود (شکل ۱). PT در گروه ADC به طور معنی‌داری کمتر از گروه C بود ($P=0/001$)، همچنین تفاوت معنی‌داری در گروه ADC و Sh مشاهده نشد ($P=0/96$)، ولی سطوح PT در گروه‌های PST ($P=0/001$)، NST ($P=0/001$)، PST+RJ ($P=0/001$) و NST+RJ ($P=0/001$) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه ADC بود. همچنین در گروه‌های PST ($P=0/001$)، NST ($P=0/001$) و NST+RJ ($P=0/001$) به طور معنی‌داری بالاتر از گروه RJ بود (شکل ۲).

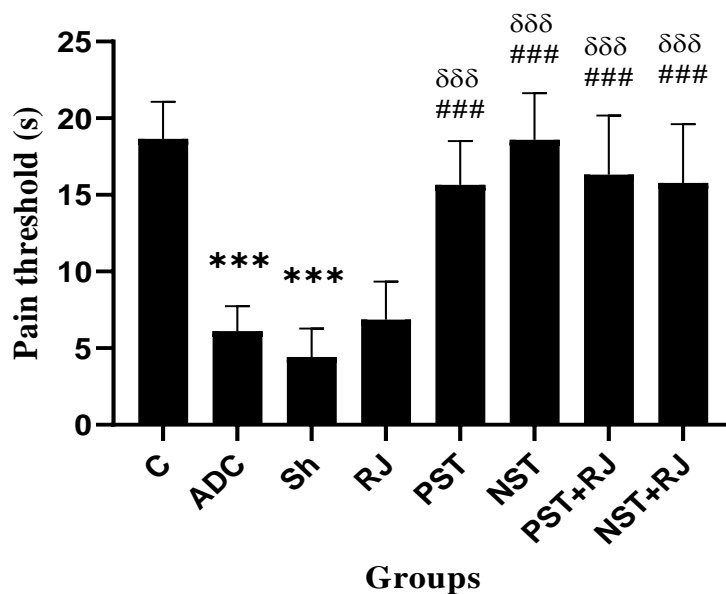
آزمون آستانه تحمل درد (PT): دستگاه صفحه داغ که وسیله‌ای جهت سنجش درد حاد ناشی از حرارت می‌باشد مورد استفاده قرار گرفت. در این دستگاه صفحه گرم شونده‌ای وجود دارد که توسط جریان الکتریکی و تحت کنترل دقیق ترموستات قرار می‌گیرد. در گروه‌های مورد مطالعه در ابتدا موش‌های صحرایی یک روز قبل از آزمون درد به مدت ۳ دقیقه بر روی صفحه داغ خاموش جهت آشناسازی با محیط قرار گرفتند. و در روز آزمون موش‌های صحرایی بر روی صفحه داغ با دمای $52/8$ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و فاصله زمانی بین قرار گرفتن موش بر روی دستگاه تا اولین زمان واکنش حیوان شامل: بلند کردن پا، پرش حیوان و لرزش پای حیوان همزمان با بلند کردن آن به عنوان مدت زمان رسیدن به آستانه درد در نظر گرفته شد و این زمان به وسیله کورنومتر اندازه‌گیری و ثبت گردید و به منظور جلوگیری از آسیب بافتی، آزمون برای هر موش صحرایی بیش از ۶۰ ثانیه طول نمی‌کشید (۲۰).

روش اندازه‌گیری PC: کربونیل‌های متصل به پروتئین توسط ROS تولید می‌شوند و نشان دهنده اکسیداسیون پروتئین جهانی هستند. محلول‌های شیمیایی سلول تهیه و سانتریفیوژ شدند و مواد رویی با ۲،۴ دی‌نیتروفنیل هیدرازین مخلوط شدند. تعیین با توجه به دستورالعمل‌های سازنده (Kiazist، ایران) و کمیت اسپکتروفتومتری مجموعه پروتئین هیدروزون در ۳۷۵ نانومتر انجام شد. محتوای کربونیل سپس به غلظت پروتئین استاندارد شد و به صورت نانومول در هر میلی‌گرم پروتئین بیان شد.

تجزیه و تحلیل یافته‌ها: جهت بررسی طبیعی بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد، و برای بررسی تفاوت بین گروهی از آزمون آنالیز واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل یافته‌ها در نرم‌افزار SPSS



نمودار ۱- سطوح PC در گروه‌های تحقیق. *** $(P=0/001)$ افزایش معنی‌دار نسبت به گروه C. ### $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه ADC. $\delta\delta\delta$ $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه RJ. $\beta\beta\beta$ $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه PST. $\epsilon\epsilon\epsilon$ $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه‌های PST+RJ و NST+RJ. $\phi\phi\phi$ $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه PST+RJ.



نمودار ۲- سطوح آستانه تحمل درد در گروه‌های تحقیق. *** $(P=0/001)$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه C. ### $(P=0/001)$ افزایش معنی‌دار نسبت به گروه ADC. $\delta\delta\delta$ $(P=0/001)$ افزایش معنی‌دار نسبت به گروه RJ.

بحث

افزایش داد (۱۰). به نظر می‌رسد حین افزایش گونه-های فعال اکسیژن و کربونیل‌اسیون غیر قابل برگشت پروتئین‌ها یک سری باقیمانده‌های سیستئین وجود دارند که با اکسیداسیون تیول‌های پروتئینی، گلوتاتیون و دی‌سولفیدهای وابسته بوجود می‌آیند و با اندازه-گیری سطوح PC مشخص نمی‌شوند، از این رو به نظر می‌رسد بررسی شاخص گلوتاتیون شاخصی بسیار مهمتر جهت ارزیابی حالت ردوکس-استرس اکسیداتیو باشد (۱۰). علاوه بر این محققین عنوان کردند ۶ هفته تمرین استقامتی با شدت ۲۷ m/min موجب افزایش سطوح H_2O_2 ، عامل نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF- α)، BDNF و GDNF در بافت مغز موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۲). همچنین چهار هفته تمرین PST موجب افزایش PT در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر گردید ولی چهار هفته تمرین NST اثر معنی‌داری بر آن نداشت (۱۴). با توجه به طول دوره این تحقیق افزایش PT متعاقب تمرین PST نقش زمان را در سازگاری‌های ناشی از فعالیت‌های ورزشی عنوان کرد. همچنین با توجه به افزایش روند استرس اکسیداتیو متعاقب بیماری آلزایمر به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی طولانی مدت که ظرفیت تولید استرس اکسیداتیو کمتر در هر جلسه تمرین داشته باشند، مطلوب تر به نظر می‌رسند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد هشت هفته مصرف RJ اثر معنی‌داری بر کاهش سطوح هیپوکامپی PC و افزایش PT در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر نداشت. پروتئین‌های مشتق از RJ با شرکت در ساختمان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب افزایش فعالیت آنها می‌گردند، همچنین RJ موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، سطوح آنیون اکسید، هیدروژن پراکساید و شاخص‌های آسیب DNA می‌گردد و از این مسیر منجر به مهار آسیب به پروتئین‌های

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین NST موجب کاهش سطوح PC در بافت هیپوکامپ و افزایش PT موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر گردید، با این وجود تمرین در شیب مثبت فقط PT را افزایش داد و اثر معنی‌داری بر سطوح هیپوکامپی PC در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر نداشت. فعالیت‌های ورزشی با مکانیسم افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و فعال‌سازی پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی به مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از فعالیت ورزشی و بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو منجر می‌شوند (۲۲)، همچنین فعالیت ورزشی با بهبود آنزیم‌های سوخت و سازی فسفریلاسیون اکسایشی، افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش اکسیداسیون پروتئین‌ها به افزایش پلاستیسیته نورونی، افزایش بیان عوامل رونویسی هسته‌ای و افزایش بیان گیرنده‌های کنترل‌کننده‌ی درد در سیستم عصبی مرکزی می‌شوند (۱۴)، (۲۲، ۲۳). محققین بر این عقیده‌اند تمرینات ورزشی وابسته به طول دوره تمرین و تعداد ساعت‌های تمرین در هفته منجر به سازگاری‌های متفاوتی در نورون می‌شوند، مطالعه‌ای نشان داد تمرینات ورزشی کوتاه مدت و بلند مدت با افزایش استرس اکسیداتیو به کاهش سطوح BDNF منجر شود و از این مسیر به کاهش توان بازسازی نورون‌ها و DNA می‌شوند (۸). در این راستا، مطالعه‌ای نشان داد یک دوره تمرین استقامتی طولانی مدت برای ۱۵۰ دقیقه در هفته در جوانان و میانسالان موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و MDA گردید، ولی سطوح BDNF و کاتپسین B را کاهش داد (۸). همچنین یک هفته تمرینات تناوبی شدید با شدت ۱۳۰ درصد حداکثر سرعت دویدن موجب کاهش SOD میتوکندریایی گردید، و تغییر معنی‌داری در سطوح H_2O_2 هیپوکامپی بوجود نیاورد، گرچه این تمرینات سطوح BDNF را

آنتی‌اکسیدان‌ها و بیان آنها (۲۲)، بهبود متابولیسم، کاهش اکسیداسیون پروتئین‌ها به افزایش پلاستیسیته نورونی، نوروتروفین‌ها، فعالیت بیولوژی نورون و افزایش بیان گیرنده‌های کنترل‌کننده درد منجر می‌شوند (۸، ۱۴، ۲۲، ۲۳) و مصرف RJ منجر به پاکسازی استرس اکسیداتیو، افزایش سنتز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و فعالیت آنها، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، سطوح آنیون اکسید، هیدروژن پراکساید و شاخص‌های آسیب DNA به افزایش سطوح نیتریک اکساید، فعال‌سازی مسیرهای نوروزن، افزایش پروتئین‌های رونویسی هسته‌ای، بهبود پلاستیسیته نورونی و افزایش بیان گیرنده‌های کنترل درد می‌گردد (۱۳، ۱۵)، از این‌رو به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی در تعامل با یک آنتی‌اکسیدان بتواند به طور سینرژیستی عمل کند و اثرات مطلوبی بر سیستم عصبی مرکزی داشته باشد. مطالعه‌ای یافت نشد که به تاثیر تمرین استقامتی در شیب‌های متفاوت بر سطوح استرس اکسیداتیو هیپوکامپی پرداخته باشد، علاوه بر این اثر تعاملی این دو مداخله هنوز به طور کامل شناخته نشده است، اما مطالعات پیشین نشان دادند، ۴ هفته تمرین و RJ اثر تعاملی در افزایش PT در موش-های صحرایی AD نداشت (۱۴). تمرین اختیاری و اجباری همراه با RJ منجر به بهبود حافظه موش‌های صحرایی AD گردید (۷). تمرین استقامتی و RJ منجر به کاهش بیان پروتئین واکنش‌گر-C عضلانی موش-های صحرایی AD گردید (۲۰). آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی و همچنین تعادل آنها با استرس اکسیداتیو مکانیسم چند عاملی است، به نظر می‌رسد از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم اندازه‌گیری شاخص‌های دیگر باشد، از این‌رو پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی این متغیرهای بافتی همراه با بررسی‌های پاتولوژی بافتی جهت ارزیابی میزان تغییرات استرس اکسیداتیو استفاده شوند.

رونویسی هسته‌ای در نورون‌های بخش‌های مختلف هیپوکامپ می‌گردد (۱۳). اما از آنجا که بیماری آلزایمر نوعی اختلال متابولیکی و اکسایشی در سیستم عصبی مرکزی ایجاد می‌کند، موجب آپوپتوز نورونی می‌گردد (۲۴). ولی RJ ماده‌ای است که با پیوند به رادیکال‌های آزاد قابلیت خوبی در پاکسازی استرس اکسیداتیو و پیشگیری از آسیب‌های ناشی از آن دارد، علاوه بر این با افزایش سطوح نیتریک اکساید، مسیرهای نوروزن فعال شده و به بهبود پلاستیسیته نورونی می‌گردد (۱۵)، اما معنی‌دار نبودن اثرات RJ بر سطوح PC و PT در این مطالعه را می‌توان به دوز مصرفی و طول دوره مصرف نیز نسبت داد، به گونه‌ای که در مطالعه‌ای مصرف ۲۱ روز RJ به میزان ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش بازسازی دندریت‌های نورون گردید ولی موجب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام در مقایسه با گروه مورفین گردید (۱۵). علاوه بر سیستم آنتی‌اکسیدانی به آنزیم‌ها و واکنش‌های فراوانی مانند آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی وابسته است. برای مثال مصرف RJ با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و SOD گردید، ولی سطوح GPX را کاهش داد (۶). همچنین مصرف ۴ هفته RJ با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز اثر معنی‌داری بر کاهش سردرد و کمر درد زنان یائسه ژاپنی نداشت، ولی پس از ۱۲ هفته مصرف این مقدار RJ موجب کاهش امتیاز سردرد و کمر در آنها شد (۲).

نتایج نشان داد NST+RJ موجب کاهش سطوح هیپوکامپی PC و افزایش PT در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر گردید. همچنین PT در گروه PST+RJ به طور معنی‌داری کاهش یافت. ولی PST+RJ اثر معنی‌داری بر سطوح PC هیپوکامپی نداشت. بررسی‌ها نشان داد تمرینات ورزشی وابسته به نوع، شدت و طول دوره با مکانیسم افزایش ظرفیت

7. Deh Bozorgi A, Behboudi L, Hosseini S A, Haj Rasoli M. Effect of Voluntary and Forced Training with Royal Jelly Consumption on Learning and Spatial Memory of Rat Model of Alzheimer's Disease, *Jundishapur J Chronic Dis Care*, 9(1): e97261.

8. De la Rosa A., Solana E., Corpas R., Bartrés-Faz D., Pallàs M., Vina, J., Gomez-Cabrera M.C. 2019. Long-term exercise training improves memory in middle-aged men and modulates peripheral levels of BDNF and Cathepsin B. *Scientific Reports*, 9(1): 1-11.

9. Delavar R., Heidarianpour A. 2016. The effect of aerobic exercise training on plasma apelin levels and pain threshold in T1DM rats. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(9): e31737.

10. Dos Santos J.R., Bortolanza M., Ferrari G.D., Lanfredi G.P., do Nascimento G.C., Azzolini A.E.C.S., Alberici L.C. 2020. One-Week High-Intensity Interval Training Increases Hippocampal Plasticity and Mitochondrial Content without Changes in Redox State. *Antioxidants*, 9(5): 445.

11. Fan R., Schrott L.M., Snelling S., Felty J., Graham D., McGauly P.L., Korneeva, N.L. 2020. Carbonyl-protein content increases in brain and blood of female rats after chronic oxycodone treatment. *BMC neuroscience*, 21(1): 4.

12. Foadoddini M., Afzalpour M.E., Taheri Chadorneshin H., Abtahi-Eivary S. 2018. Effect of Intensive Exercise Training and Vitamin E Supplementation on the Content of Rat Brain-Driven Neurotrophic Factors. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 20(2): e57298.

13. Guardia de Souza E Silva T., do Val de Paulo M., da Silva J., da Silva Alves A., Britto L., Xavier G.F., Lopes Sandoval M.R. 2020. Oral treatment with royal jelly improves memory and presents neuroprotective effects on icv-STZ rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Heliyon*, 6(2): e03281.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد NST به تنهایی و همراه با RJ دارای اثرات کاهنده استرس اکسیداتیو و ضد درد می‌باشند، هرچند تعامل PST و RJ اثرات ضد درد داشت، ولی مطالعات بیشتری در زمینه اثرات کاهنده‌ی استرس اکسیداتیو متعاقب PST و مصرف RJ احساس می‌شود.

منابع

1. Arzi A, Houshmand G, Goudarzi M, Khadem Haghghighian H, Rashidi Nooshabadi M. 2015. Comparison of the Analgesic Effects of Royal Jelly with Morphine and Aspirin in Rats Using the Formalin. *Journal of Babol University of Medical Science*, 17(2): 50-56

2. Asama T., Matsuzaki H., Fukushima S., Tatefuji T., Hashimoto K., Takeda T. 2018. Royal jelly supplementation improves menopausal symptoms such as backache, low back pain, and anxiety in postmenopausal Japanese women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018: 4868412.

3. Azamian Jazi A, Shokouhi R. 2016. The Effect of an Eight Week Combined Exercise Training on Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*, 24(8): 667-678.

4. Bloomer R.J. 2008. Effect of exercise on oxidative stress biomarkers. *Advances in Clinical Chemistry*, 46: 1-50.

5. Cao S., Fisher D.W., Yu T., Dong H. 2019. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1): 1-11.

6. Caixeta D.C., Teixeira R.R., Peixoto, L.G., Machado H.L., Baptista N.B., de Souza A.V., Espindola, F.S. 2018. Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress. *PLoS One*, 13(1): e0191889.

21. Rabiei, Z., Alibabaei, Z., Rafieian-Kopaei, M. 2015. Determining the Antioxidant properties of chamomile and investigating the effects of chamomile ethanol extract on motor coordination disorders in rats. *Journal of Babol University of Medical Science*, 17(4): 44-50.
22. Roh, H.T., So W.Y. 2017. The effects of aerobic exercise training on oxidant-antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood-brain barrier function in obese and non-obese men. *Journal of sport and health science*, 6(4): 447-453.
23. Simioni C., Zauli G., Martelli A.M., Vitale M., Sacchetti G., Gonelli A., Neri L.M. 2018. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24): 17181-17198.
24. Song X., Wang T., Guo L., Jin Y., Wang J., Yin G., Zeng L. 2020. In Vitro and in Vivo anti-ache and antioxidative effects of *Schisandra chinensis* extract: A potential candidate for Alzheimer's disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020: 2804849.
25. Ton A.M.M., Campagnaro B.P., Alves G. A., Aires R., Côco L.Z., Arpini C.M., Vasquez E.C. 2020. Oxidative stress and dementia in Alzheimer's patients: effects of synbiotic supplementation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020: 2638703.
26. You M., Pan Y., Liu Y., Chen Y., Wu Y., Si J., Hu F. 2018. Royal jelly alleviates cognitive deficits and β -amyloid accumulation in APP/PS1 mouse model via activation of the cAMP/PKA/CREB/BDNF pathway and inhibition of neuronal apoptosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10: 428.
14. Hosseini S.A., Salehi O.R., Farzanegi P., Farkhaie F., Darvishpour A.R. 2020. Interactive effects of endurance training and royal jelly consumption on motor balance and pain threshold in animal model of the Alzheimer disease. *Archives of Neuroscience*, 7(2): e91857.
15. Jalili C., Roshankhah S., Mohammadi M.M., Salahshoor M.R. 2019. Effects of royal jelly on the prefrontal cortex in a rat-morphine toxicity model. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 6(2):73-78.
16. Kang, Y. S., Kim, C. H., & Kim, J. S. (2017). The effects of downhill and uphill exercise training on osteogenesis-related factors in ovariectomy-induced bone loss. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry*, 21(3): 1-10.
17. Kocot J., Kielczykowska M., Luchowska-Kocot D., Kurzepa J., Musik, I. 2018. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018:7074209.
18. Lee D.Z., Chung J.M., Chung K., Kang, M.G. 2012. Reactive oxygen species (ROS) modulate AMPA receptor phosphorylation and cell-surface localization in concert with pain-related behavior. *Pain*, 153(9), 1905-1915.
19. Mecocci, P., Boccardi, V., Cecchetti, R., Bastiani, P., Scamosci, M., Ruggiero, C., Baroni, M. 2018. A long journey into aging, brain aging, and Alzheimer's disease following the oxidative stress tracks. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3): 1319-1335.
20. Noura M, Arshadi S., Zafari A., Banaeyfar A. Effect of endurance training with royal jelly on CRP gene expression in muscle tissue of rats with Alzheimer's disease. *Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies*, 7(1): e99754.

