

## Effect of Endurance Exercise Training and Gallic Acid on Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ in an Animal Model of Alzheimer's Disease

Yunes Bazyar<sup>1</sup>, Samaneh Rafiei<sup>1</sup>, Ali Hosseini<sup>1</sup>, Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Exercise Physiology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

<sup>2</sup>Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

### Article Info:

Received: 27 Mar 2015

Accepted: 29 Apr 2015

## ABSTRACT

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is a non-refundable gradual neuro-degenerative disorder, in which the neurons, especially the ones in the memory zone, are damaged and cause increase in the level of cytokines, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). In the present study, we investigated the effect of endurance exercise training and chronic administration of Gallic acid (GA) on the TNF- $\alpha$  level in rat hippocampus in the Trimethyltin (TMT)-treated model of AD. **Materials and Methods:** Seventy female Sprague Dawley rats were divided into seven groups: 1. Control, 2. AD, 3. GA50, 4. GA100, 5. Exercise, 6. Exercise+GA50, and 7. Exercise+GA100. In order to induce AD, Trimethyltin (8mg/kg) was injected intraperitoneally to the rats in groups 2-7. Rats in the groups 5, 6, and 7 carried out an eight-week exercise program on a motorized treadmill (15-20 m/min, 0% inclination for 15-30 min/day, and 5 days/week). Animals of the groups 3 and 6 were treated by 50 mg/kg of GA and animals of groups 4 and 7 were treated by 100 mg/kg of the GA daily, for 2 weeks. Then, the TNF- $\alpha$  level in the hippocampus were measured. **Results:** The results indicated that the TNF- $\alpha$  level in the hippocampus was decreased in all test groups compared to the AD group. **Conclusion:** Our findings indicate that endurance exercise training, GA consumption, and both administration of GA and co-treatment with training have immunomodulatory effects and could be used to inhibit the cytokine release after TMT intoxication.

### Key words:

1. Alzheimer Disease
2. Exercise
3. Gallic Acid
4. Hippocampus

\* **Corresponding Author:** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: amin.edalatmanesh@gmail.com

## اثر تمرین ورزشی استقامتی و اسید گالیک بر فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در یک مدل حیوانی بیماری آلزایمر

یونس بازیار<sup>۱</sup>، سمانه رفیعی<sup>۱</sup>، علی حسینی<sup>۱</sup>، محمد امین عدالت منش<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران  
<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

### اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۹ اردیبهشت ۹۴

تاریخ دریافت: ۷ فروردین ۹۴

### چکیده

**مقدمه:** بیماری آلزایمر یک اختلال تخریب‌کننده عصبی غیرقابل بازگشت تدریجی است که در آن نورون‌ها به‌ویژه آن‌هایی که در منطقه حافظه هستند، آسیب می‌بینند و سبب افزایش سطح سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا می‌گردد. در مطالعه حاضر، ما اثر تمرین ورزشی استقامتی و تجویز مزمن اسید گالیک را بر سطح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در هیپوکامپ موش صحرایی در مدل بیماری آلزایمر در معرض قرار گرفته با تری متیل تین بررسی کردیم. **مواد و روش‌ها:** ۷۰ سر موش صحرایی ماده نژاد اسپراگ داوولی به هفت گروه تقسیم شدند: ۱. کنترل ۲. بیماری آلزایمر ۳. اسید گالیک ۵۰ ۴. اسید گالیک ۱۰۰ ۵. تمرین ۶. تمرین و اسید گالیک ۵۰ ۷. تمرین و اسید گالیک ۱۰۰. به‌منظور القاء بیماری آلزایمر، تری متیل تین (۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت درون صفاقی به موش‌های صحرایی به گروه‌های ۲ تا ۷ تزریق گردید. موش‌های صحرایی در گروه‌های ۵، ۶ و ۷ یک برنامه ورزشی هشت هفته‌ای را روی یک تردمیل متحرک (با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه، شیب ۰٪ به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته) انجام دادند. حیوانات گروه‌های ۳ و ۶ در معرض ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اسید گالیک و حیوانات گروه‌های ۴ و ۷ در معرض ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن اسید گالیک به‌صورت روزانه به مدت دو هفته قرار گرفتند. سپس سطح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** یافته‌ها نشان دادند که سطح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در هیپوکامپ در تمام گروه‌های آزمایش در مقایسه با گروه بیماری آلزایمر کاهش یافت. **نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما نشان دادند که تمرین ورزشی استقامتی، مصرف اسید گالیک و به‌کارگیری هم اسید گالیک و هم درمان مشترک با تمرین اثرات تعدیل‌گر ایمنی دارد و می‌تواند برای مهار آزادسازی سایتوکاین پس از مسمومیت با تری متیل تین استفاده گردد.

### کلید واژه‌ها:

۱. بیماری آلزایمر
۲. ورزش
۳. اسید گالیک
۴. هیپوکامپ

\* نویسنده مسئول: محمد امین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: amin.edalatmanesh@gmail.com

## مقدمه

سلول‌ها می‌شود (۱۰). مهم‌ترین عامل دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد، آنتی‌اکسیدان‌ها هستند (۱۲).

اسید گالیک یکی از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌فنولی در گیاهان است (۱۳). اسید گالیک یک آنتی‌اکسیدان قوی است که دارای فعالیت‌های ضد جهش‌زایی و ضد سرطان‌زایی می‌باشد (۱۴). تأثیرات حفاظت عصبی بسیاری از پلی‌فنول‌ها از جمله اسید گالیک بر توانایی آن‌ها در نفوذ به سد خونی-مغزی (BBB)<sup>۶</sup> تکیه می‌کند (۱۴). همچنین بیان شده که درمان با اسید گالیک صدمات ناشی از استرس اکسیداتیو بر مغز موش‌های صحرایی را به دلیل ویژگی آنتی‌اکسیدانی آن بهبود می‌بخشد (۱۳).

پژوهش‌ها نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی اثرات ضد التهاب بر دستگاه ایمنی دارند؛ به این صورت که شش ماه تمرین منظم باعث کاهش سایتوکاین TNF- $\alpha$  می‌شود (۱۶، ۱۵). در مورد اثر دوره‌های بلندمدت تمرین استقامتی بر سطح استراحتی TNF- $\alpha$  یافته‌های متفاوتی شامل افزایش (۱۷)، عدم تغییر (۱۸) و کاهش (۲۰، ۱۹) این سایتوکاین پیش التهابی گزارش شده است. همچنین گزارش شده که تمرین ترکیبی هوازی و مقاومتی می‌تواند سطح TNF- $\alpha$  را کاهش دهد (۲۱).

با وجود این بررسی‌ها، تاکنون پژوهشی در مورد تأثیر فعالیت منظم بدنی به همراه مصرف اسید گالیک و همچنین اثرات تعاملی این دو بر سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر مشاهده نشده است. از این‌رو هدف از پژوهش حاضر مطالعه تأثیر ۸ هفته تمرین دویدن روی ترمیم و مصرف اسید گالیک بر سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ موش‌های صحرایی ماده مبتلا به بیماری آلزایمر می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

## حیوانات

در این پژوهش از ۷۰ سر موش صحرایی ماده نژاد اسپراگ داولی<sup>۷</sup> با میانگین وزن  $250 \pm 10$  گرم که از انستیتو پاستور شیراز خریداری شدند، استفاده گردید. پس از انتقال حیوانات به آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی ترمیم، موش‌ها به صورت تصادفی به هفت گروه (در هر گروه ۱۰ سر موش صحرایی) شامل گروه‌های (۱) کنترل، (۲) آلزایمری، (۳) اسید گالیک ۵۰، (۴) اسید گالیک ۱۰۰، (۵) تمرین، (۶) تمرین و اسید گالیک ۵۰ و (۷) تمرین و اسید گالیک ۱۰۰ تقسیم شدند. تمام حیوانات در طی دوره پژوهش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی و روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش، غذای استاندارد با توجه به وزن کشتی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داده شد. همچنین آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در دسترس قرار داده شد. کلیه مراحل کار با حیوانات، طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظارت

بیماری آلزایمر یک اختلال مغزی پیش‌رونده است که به‌طور تدریجی باعث از بین رفتن حافظه، توانایی آموختن، استدلال کردن، قضاوت کردن، برقراری رابطه با دیگران و انجام فعالیت‌های روزانه می‌شود. این بیماری به لحاظ فیزیولوژیکی به‌وسیله یک آتروفی بارز در قشر مغز و از دست دادن نورون‌های قشری و زیر قشری مشخص می‌گردد (۱). از آنجایی که بزرگ‌ترین عامل خطر برای بروز بیماری آلزایمر، سن افراد می‌باشد، لذا افزایش سریع میانگین سنی جمعیت جهانی، ممکن است منجر به افزایش چشمگیری در شیوع این بیماری طی دهه آینده گردد و اثراتی که این مسئله بر روی سیستم سلامت جهانی می‌گذارد، بسیار ویران‌کننده خواهد بود. لذا شناسایی فرایندهای درگیر در این بیماری و فراهم نمودن روش‌های درمانی جدید، بسیار حائز اهمیت خواهند بود (۲). در بیماری آلزایمر تجمع پپتید بتا آمیلوئید باعث فعال شدن میکروگلیا<sup>۵</sup> و تجمع آستروسیت‌ها می‌شود که این امر نیز موجب القاء بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی و در نتیجه افزایش آسیب به مغز از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو<sup>۳</sup> می‌شود (۳).

سایتوکاین‌ها بر اساس ساختار و عملشان به انواع وسیعی از اینترلوکین‌ها، اینترفرون‌ها، عامل نکروز دهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ )<sup>۴</sup>، فاکتورهای رشد و کموکاین‌ها گروه‌بندی می‌شوند (۴). سایتوکاین‌ها به صورت پیش التهابی و ضد التهابی نیز تقسیم‌بندی می‌گردند. TNF- $\alpha$  جزء سایتوکاین‌های پیش التهابی است (۵) که در پاسخ به آسیب در سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی دارد (۶). اگرچه حضور و فعالیت سایتوکاین‌ها در مغز بیش از یک دهه است که کشف شده، با این حال نقش آن‌ها در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی عملکردهای مغزی همچنان مورد بحث و تردید قرار دارد. بررسی‌های اولیه نقش سایتوکاین‌ها در مغز، نشان از بیان و عملکرد آن‌ها در پاسخ به عفونت، تروما، ایسکمی، ضربه و یا سایر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی<sup>۴</sup> دارد (۷).

از جمله بیماری‌های تحلیل برنده عصبی می‌توان به بیماری آلزایمر که مربوط به دوران سالمندی است اشاره کرد (۸). افزایش سطح TNF- $\alpha$  در افراد دچار نقص شناختی متوسط، عامل ابتلای آنان به بیماری آلزایمر است (۶). پدیده تقویت طولانی مدت (LTP)<sup>۵</sup> سبب افزایش طولانی مدت کیفیت سیناپسی در مغز می‌گردد و از این‌رو، نقش مهمی در تشکیل فرایند حافظه و یادگیری دارد. سطوح پاتولوژیک TNF- $\alpha$  سبب مهار LTP در هیپوکامپ (مرکز یادگیری و حافظه در مغز) موش‌های صحرایی می‌گردد (۹).

یکی از شناخته‌ترین علل بسیاری از بیماری‌ها مانند آلزایمر و پارکینسون، استرس اکسیداتیو است که به‌وسیله رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود (۱۰). استرس اکسیداتیو عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌باشد (۱۱). مهم‌ترین اثرات تخریبی رادیکال‌های آزاد، شروع روند پراکسیداسیون لیپید است که منجر به تخریب غشای

<sup>1</sup> Microglia

<sup>2</sup> Oxidative stress

<sup>3</sup> Tumor necrosis factor alpha

<sup>4</sup> Neurodegenerative disease

<sup>5</sup> Long term potentiation

<sup>6</sup> Blood brain barrier

<sup>7</sup> Sprague Dawley

## آنالیز آماری

کمیتۀ اخلاقی دانشگاه انجام شد.

## القاء مدل و تیمارها

به منظور القاء بیماری آلزایمر، نوروتوکسین تری متیل تین (TMT)<sup>۸</sup> به صورت درون صفاقی و تک‌دوز به میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به گروه‌های ۲ تا ۷، تزریق گردید. همچنین محلول اسید گالیک با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان با کمک حلال (نرمال سالین) آماده شده و به صورت درون صفاقی به حیوان تزریق گردید. به منظور بررسی اثرات بهبود دهنده، حیوانات گروه‌های ۳ و ۶ در معرض ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن اسید گالیک و حیوانات گروه‌های ۴ و ۷ در معرض ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن اسید گالیک به صورت روزانه به مدت دو هفته قرار گرفتند.

## تمرین استقامتی

دستورالعمل تمرین استقامتی شامل هشت هفته دویدن فزاینده روی دستگاه تردمیل بدون شیب با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۳۰-۱۵ دقیقه در هر روز و پنج روز پیوسته در هفته بود. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار و حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی، موش‌ها هر روز به مدت ۱۰-۵ دقیقه با سرعت ۸-۵ متر بر دقیقه بر روی تردمیل راه رفتند. در مرحله اضافه بار، موش‌ها ابتدا ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه روی تردمیل راه رفتند و به تدریج در طول مدت ۲ هفته، شدت و مدت فعالیت افزایش یافت تا به میزان نهایی ۳۰ دقیقه و سرعت ۲۰ متر در دقیقه (معادل ۵۰ تا ۵۵ در حداکثر اکسیژن مصرفی) در مرحله حفظ یا تثبیت رسید. همچنین در هر جلسه تمرینی ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد (۲۲).

## خون‌گیری و الیزا

همۀ حیوانات مورد مطالعه با استفاده از شیوۀ مناسب آسان کشی و به کمک گیوتین قربانی شدند. در این پژوهش سعی شد تا همۀ موش‌های صحرایی در کمترین زمان ممکن و با حداقل درد و آزار قربانی شوند. پس از اتمام تمرین استقامتی در هفته هشتم خون‌گیری به‌طور مستقیم از قلب به عمل آمد. موش‌های صحرایی درحالی‌که سیر بودند (۴ ساعت قبل از قربانی شدن، غذا از قفس برداشته شد اما به آب دسترسی داشتند) با تزریق درون صفاقی ماده بیهوشی، ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند.

برای اندازه‌گیری سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ، ابتدا بافت هیپوکامپ جدا شده از مغز حیوان به روش انجماد سریع به کمک نیتروژن مایع کریستاله و پس از پودر شدن در هاون چینی توسط فسفات بافر سالین (PBS)<sup>۹</sup> هموژنیزه شد و پس از سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ و زمان ۱۰ دقیقه، محلول رویی برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای اندازه‌گیری سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ در آزمایشگاه از روش الیزا استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش داده شدند. از آزمون کلوموگروف اسمیرنوف<sup>۱۰</sup> به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. همچنین برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. تمامی آزمون‌های آماری در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  اجرا شدند.

## یافته‌ها

نتایج توصیفی آزمودنی‌ها نشان داد که بر اثر تمرین، اسید گالیک و ترکیب این دو سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ کاهش یافت. همچنین به دنبال بررسی سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ، نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بین گروه آلزایمری (۸/۱۳  $\pm$  ۸۰/۱۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه کنترل (۲۷/۰۵  $\pm$  ۲۸/۸۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌دار وجود دارد ( $P < 0.001$ ). نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان داد که گروه اسید گالیک ۵۰ (۱۲/۸۸  $\pm$  ۵۰/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و گروه تمرین (۱۶/۲۷  $\pm$  ۵۳/۴۳ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار داشتند ( $P < 0.01$ ) و همچنین گروه اسید گالیک ۱۰۰ (۱۷/۹۷  $\pm$  ۴۹/۴۲ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ ) - (نمودار ۱).

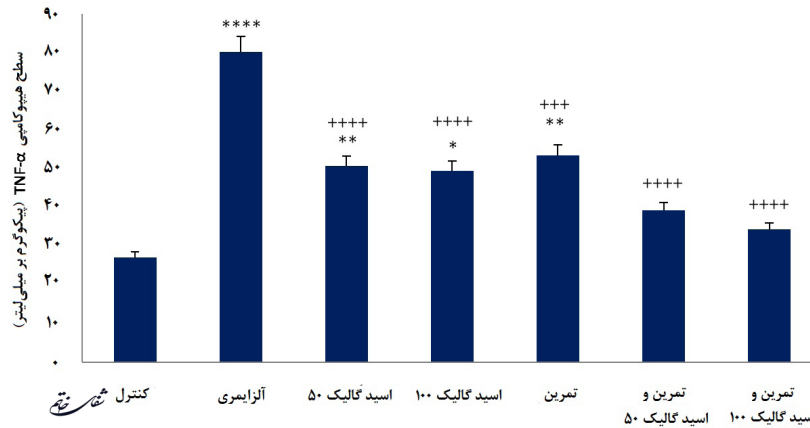
به دنبال بررسی مقایسه‌ای بین گروه آلزایمری و گروه‌های تیمار نتایج حاصل نشان داد که گروه‌های تیمار شامل گروه‌های اسید گالیک ۵۰، اسید گالیک ۱۰۰، تمرین و اسید گالیک ۵۰ (۴۰/۲۳  $\pm$  ۱۳/۷۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و تمرین و اسید گالیک ۱۰۰ (۳۹/۱۹  $\pm$  ۱۹/۶۴ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری با گروه آلزایمری داشت ( $P < 0.001$ ) و همچنین گروه تمرین با گروه آلزایمری اختلاف معنی‌دار را نشان می‌دهند ( $F(6, 63) = 14.83, P < 0.001$ ).

## بحث و نتیجه‌گیری

سایتوکاین TNF- $\alpha$  به‌عنوان یک عامل التهابی مطرح بوده و منبع اصلی تولید آن، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژها است و یکی از مهم‌ترین واسطه‌های دفاع میزبان علیه عفونت‌های ویروسی و باکتریایی به‌حساب می‌آید (۲۳). مشخص شده است که در مبتلایان به بیماری آلزایمر، افزایش سطح TNF- $\alpha$ ، تولید پپتید بتا آمیلوئید را افزایش می‌دهد (۲۴). سطح استراحتی شاخص التهابی TNF- $\alpha$  با چاقی و سبک زندگی غیرفعال رابطه دارد (۲۳).

تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تأثیر اسید گالیک و اثرات تعاملی تمرین ورزشی و اسید گالیک بر سطح TNF- $\alpha$  صورت نگرفته است. مطالعه حاضر برای نخستین بار به دنبال بررسی این اثرات بر سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ در موش‌های صحرایی ماده مبتلا به آلزایمر صورت گرفته است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سطح TNF- $\alpha$  در هیپوکامپ موش‌های صحرایی

<sup>8</sup> Trimethyltin<sup>9</sup> Phosphate buffered saline<sup>10</sup> Kolmogorov-Smirnov test



نمودار ۱- تغییرات سطح TNF-α در هیپوکامپ در گروه‌های تحقیق. \* اختلاف معنی‌دار در سطح  $P < 0.05$ ، \*\* اختلاف معنی‌دار در سطح  $P < 0.01$ ، \*\*\* اختلاف معنی‌دار در سطح  $P < 0.001$ ، \*\*\*\* اختلاف معنی‌دار در سطح  $P < 0.0001$ . \*: اختلاف معنی‌دار گروه‌ها نسبت به گروه کنترل و +: اختلاف معنی‌دار گروه‌های تیمار نسبت به گروه آزایمری.

باعث کاهش معنی‌دار سطوح TNF-α در عضلات اسکلتی افراد پیر (۷۵ سال) شد، آن‌ها اظهار داشتند که TNF-α در تحلیل عضلانی مرتبط با افزایش سن شرکت می‌کند و اجرای تمرین‌های مقاومتی می‌تواند با کاهش بیان ژنی TNF-α در عضله اسکلتی، این فرایند را کاهش دهد (۱۸).

کونرادز<sup>۱۶</sup> و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که تمرین ترکیبی استقامتی و مقاومتی تأثیری بر مقدار پلاسمایی TNF-α و IL-6 ندارد (۲۶). یو<sup>۱۷</sup> و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که انجام تمرینات هوازی، تأثیری بر میزان TNF-α ندارد در حالی که گیرنده‌اش را کاهش می‌دهد (۲۷). دلیل ناهمسو بودن این تحقیق می‌تواند به علت تولید موقتی و نیمه عمر کوتاه TNF-α باشد زیرا که کاهش در گیرنده‌اش می‌تواند عملکرد واقعی تری از TNF-α را بروز دهد.

بنابراین با توجه به نتایج حاضر می‌توان این‌چنین برداشت کرد که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ترکیبات پلی فنول طبیعی به‌ویژه اسید گالیک با ویژگی‌های حفاظت‌کننده عصبی و تعدیل‌گر ایمنی خود می‌تواند افزایش سطح سایتوکاین پیش التهابی TNF-α را در مدل مسمومیت ناشی از تری متیل تین به‌عنوان الگویی از بیماری آلزایمر کاهش دهد. همچنین تمرینات استقامتی و نیز اثر تعاملی تمرینات استقامتی و تجویز اسید گالیک نیز می‌تواند سطح این سایتوکاین را در هیپوکامپ کاهش و سبب تعدیل ایمنی در بیماری آلزایمر گردد.

درمان شده با اسید گالیک در گروه‌های اسید گالیک ۵۰ و اسید گالیک ۱۰۰ به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه آزایمری کاهش یافته است. همچنین در گروه‌های تمرین، تمرین و اسید گالیک ۵۰، تمرین و اسید گالیک ۱۰۰ نیز کاهش معنی‌داری نسبت به گروه آزایمری مشاهده شد که در نهایت بیشترین کاهش معنی‌دار نسبت به گروه آزایمری در موش‌های صحرایی گروه تمرین و اسید گالیک ۱۰۰ مشاهده گردید. نتایج این پژوهش گویای اثرات سودمندی تمرین هوازی به همراه دریافت اسید گالیک بر کاهش عامل التهابی TNF-α در مدل حیوانی بیماری آلزایمر است. اما در زمینه اثرات تمرینات ورزشی بر سطح TNF-α مطالعاتی انجام گرفته است.

همسو با مطالعه حاضر، لینکه<sup>۱۱</sup> و همکاران (۲۰۰۵) کاهش معنی‌داری را در میزان TNF-α پس از ۶ ماه تمرین استقامتی در بیماران نارسایی قلبی به دست آوردند (۱۹). تسوکی<sup>۱۲</sup> و همکاران (۲۰۰۰) نیز پس از اجرای ۵ ماه تمرین هوازی با شدت متوسط، کاهش معنی‌داری را در مقدار TNF-α در سرم آزمودنی‌ها مشاهده نمودند (۲۰). ریان<sup>۱۳</sup> و همکاران (۲۰۰۴) بیان کردند که یک برنامه کاهش وزن و تمرین (هوازی و مقاومتی)، باعث کاهش غلظت‌های IL-6<sup>۱۴</sup> و گیرنده‌های TNF-α می‌شود (۲۵). گریو<sup>۱۵</sup> و همکاران (۲۰۰۱) بیان کردند که اجرای یک برنامه شش ماهه (سه ماه انعطاف‌پذیری و سه ماه تمرین مقاومتی فراینده)،

## منابع

- Burns JM, Cronk BB. Cardiorespiratory fitness and brain atrophy in early Alzheimer's disease. *Neurology*. 2008; 71(3): 210-6.
- Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler Gk, Arrghi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007; 3(3): 186-91.
- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. *Clin Chim Acta*. 2006; 364: 91-112.
- Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013; 47(9): 828-39.

<sup>11</sup> Linke

<sup>12</sup> Tsukui

<sup>13</sup> Ryan

<sup>13</sup> Interleukin 6

<sup>14</sup> Greiwe

<sup>15</sup> Conraads

<sup>16</sup> You

5. Smith LL, Amwar A, Fragen M. Cytokine and cell adhesion molecules associated with high-intensity eccentric exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 82: 61-7.
6. Tarkowski E, Blennow K, Wallin A, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor- $\alpha$ , a local neuroprotective agent, in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Clin Immunol.* 1999; 19(4): 223-30.
7. Pickering M, Cumiskey D, O'Connor JJ. Actions of TNF- $\alpha$  on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system. *Exp Physiol.* 2005; 90: 663-70.
8. Jee YS, Ko IG, Sung YH, Lee JW, Kim YS, Kim SE. Effects of treadmill exercise on memory and c-Fos expression in the hippocampus of the rats' with intracerebroventricular injection of streptozotocin. *Neurosci Lett.* 2008; 443(3): 188-92.
9. Butler MP, O'Connor JJ, Moynagh PN. Dissection of tumor-necrosis factor- $\alpha$  inhibition of long-term potentiation (LTP) reveals a p38 mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism which maps to early-but not late-phase LTP. *Neuroscience.* 2004; 124: 319-26.
10. Asghari N, Aliakbari M, Dadkhah A. The effects of group logotherapy on decreasing the degree of depression in female olds. *MEJDS.* 2012; 11(2): 31-8.
11. Mohajeri D, Doostar Y. Antioxidant effect of extract of the grape seed in streptozotocin induced diabetic rats. *ZJRMS.* 2009; 12(1): 9-14.
12. Koksai E, Gulcin I. Antioxidant activity of cauliflower. *Turk J Agric.* 2008; 32: 65-78.
13. Mansouri TM, Farbood Y, Sarkaki A. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food Chem.* 2013; 138: 1028-33.
14. Farbood Y, Sarkaki A, Hashemi Sh. The effects of gallic acid on pain and memory following transient global ischemia/ reperfusion in wistar rats. *Avicenna J.* 2013; 25: 1-12.
15. Fleg JL. Physical activity as anti inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Prev Cardiol.* 2005; 8 (1): 8-10.
16. Gleesen M, McDonald WA, Crips AW, Pyne DB, Clancy RL, Fisher PA. The effect on immunity of long-term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102(10): 210-6.
17. Scheett TP, Nemet D, Stoppani J, Maresh CM, Newcomb R, Cooper DM. The effect of endurance-type exercise training on growth mediators and inflammatory cytokines in pre-pubertal and early pubertal males. *Pediatr Res.* 2002; 52: 491-7.
18. Greiwe JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. *FASEB J.* 2001; 15(2): 475-82.
19. Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation.* 2005; 111: 1763-70.
20. Tsukui S, Kanda T, Nara M, Nishino M, Kondo T, Kobayashi I. Moderate-intensity regular exercise decreases serum tumor necrosis factor- $\alpha$  and HbA1c levels in healthy women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; 24: 1207-11.
21. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20: 608-17.
22. Ooyama K, Wu J, Nosaka N, Aoyama T, Kasai M. Combined intervention of medium-chain triacylglycerol diet and exercise reduces body fat mass and enhance energy expenditure in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008; 54(2): 136-41
23. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA.* 2003; 289: 1799-804.
24. Blasko I, Marx F, Steiner E, Hartmann T, Grubeck-Loebenstein B. TNF $\alpha$  plus IFN $\gamma$  induce the production of Alzheimer beta amyloid peptides and decrease the secretion of APPs. *FASEB J.* 1999; 13(1): 63-8.
25. Ryan AS, Nicklas BJ. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1699-705.
26. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF- $\alpha$  receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2002; 23(23): 1854-60.
27. You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal woman. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 4: 1739-46.