

بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر سطح سرمی اینترلوکین-۱۸

در موش‌های نر ویستار آلزایمری شده با استفاده از مدل تری‌متیل‌تین کلراید

سحر سیدسلطانی - پژوهشگر، مربی و مدرس ارشد تربیت بدنی

چکیده

مقدمه: بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین علت دمانس در جهان بوده و بار اقتصادی و روانی سنگینی بر جوامع تحمیل می‌کند. فرآیندهای التهابی مزمن در سیستم عصبی مرکزی، نقش محوری در تخریب نورونی و پیشرفت این بیماری ایفا می‌کنند. اینترلوکین-۱۸-IL به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی برجسته از خانواده اینترلوکین-۱، توسط میکروگلیاهای فعال شده ترشح شده و از طریق فعال‌سازی آبشار کاسپاز-۱ و کمپلکس التهابی NLRP۳، به تشدید آبشار تخریبی در هیپوکامپ منجر می‌شود. از سوی دیگر، فعالیت بدنی منظم به عنوان یک مداخله غیردارویی کارآمد، با مهار استرس اکسیداتیو و تعدیل پاسخ‌های ایمنی مطرح است. با این حال، تأثیر دقیق تمرین استقامتی بر-IL۱۸ در مدل‌های حیوانی آلزایمر همچنان نیازمند واکاوی است. هدف本研究: با هدف بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده بر سطح سرمی اینترلوکین-۱۸ در موش‌های صحرایی نر ویستار مبتلا به آلزایمر القا شده توسط تری‌متیل‌تین کلراید (TMT) انجام شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی کنترل‌شده، ۳۲ سر موش نر ویستار (محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم) به صورت تصادفی به چهار گروه مساوی (۸=ن شامل: ۱) کنترل سالم (بدون مداخله)، ۲) شم (دریافت کننده نرمال سالیین)، ۳) آلزایمر (دریافت کننده TMT با دوز ۸ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت درون‌صفافی)، و ۴) آلزایمر + تمرین استقامتی تقسیم شدند. گروه تمرین، برنامه دویدن روی نوارگردان مخصوص جوندگان را به مدت ۸ هفته (۳ جلسه در هفته) با افزایش تدریجی سرعت از ۱۰ به ۲۲ متر در دقیقه و مدت زمان از ۱۵ به ۳۵ دقیقه اجرا کردند. نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، از طریق خون‌گیری قلبی انجام شد. سنجش-IL۱۸ با استفاده از روش الایزا (کیت اختصاصی موش) با حساسیت ۲/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر صورت گرفت. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ >α تحلیل شدند. یافته‌ها: نتایج نشان داد که تزریق TMT سبب افزایش چشمگیر سطح سرمی -IL۱۸ در گروه آلزایمر نسبت به گروه کنترل سالم و شم گردید (۰/۰۰۱ <P). همچنین ۸ هفته تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح-IL۱۸ در گروه آلزایمر+تمرین در مقایسه با گروه آلزایمر بدون تمرین شد (۰/۰۴۵ <P). به عبارت دیگر، تمرین استقامتی توانست تا حدود ۳۳ درصد از افزایش التهابی ناشی از TMT بکاهد. نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین استقامتی از طریق سرکوب مسیرهای التهابی وابسته به-IL۱۸، می‌تواند به عنوان یک راهبرد کمکی و مؤثر در تعدیل پاسخ‌های التهابی عصبی در بیماری آلزایمر مطرح باشد. با این وجود، انجام مطالعات تکمیلی با بررسی همزمان بیان ژنی و بافت‌شناسی مغز برای تأیید یافته‌ها ضروری است.

واژه‌های کلیدی:

بیماری آلزایمر، تمرین استقامتی، اینترلوکین-۱۸، تری‌متیل‌تین کلراید، التهاب عصبی، موش صحرایی ویستار.

مقدمه و بیان مسئله

بیماری آلزایمر (Alzheimer's Disease; AD) یک اختلال تحلیل‌برنده و پیش‌رونده نورولوژیک است که حدود ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد دمانس را به خود اختصاص می‌دهد. سازمان جهانی بهداشت (WHO) تخمین می‌زند که جمعیت مبتلایان به دمانس تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۱۵۰ میلیون نفر برسد که بار مالی عظیمی را بر سیستم‌های بهداشتی تحمیل خواهد کرد (۱). پاتوفیزیولوژی پیچیده AD شامل تجمع خارج سلولی پلاک‌های آمیلوئیدی بتا (Aβ)، تشکیل گره‌های نوروفیبریلاری درون سلولی ناشی از هیپر فسفریلاسیون پروتئین تاو (Tau)، اختلال در انتقال‌دهنده‌های عصبی (به‌ویژه استیل‌کولین)، و یک پاسخ التهابی مزمن و منتشر در مغز است (۲، ۳).

در دهه‌های اخیر، نقش محوری التهاب عصبی (Neuroinflammation) در پاتوژنز AD بیش از پیش مورد توجه قرار گرفته است. بر خلاف تصور سنتی که التهاب را صرفاً یک پاسخ ثانویه به تجمع پلاک‌ها می‌دانست، شواهد کنونی نشان می‌دهد که فعال شدن مزمن میکروگلیاها و آستروسیت‌ها خود یکی از محرک‌های اولیه سیر پیشرفت بیماری محسوب می‌شود (۴). در این میان، اینترلوکین-۱۸ (Interleukin-18) (که قبلاً با نام عامل القاکنده اینترفرون-گاما (IGIF) شناخته می‌شد، به عنوان یک سایتوکاین کلیدی در خانواده IL-۱، نقش دوگانه‌ای در ایمنی ذاتی و اکتسابی دارد-IL-۱۸ توسط میکروگلیاها و ماکروفاژهای نفوذی به مغز تولید می‌شود و از طریق اتصال به گیرنده خود-IL-۱۸ (R)، مسیرهای سیگنالینگ NF-κB و MAPK را فعال کرده و منجر به تشدید تولید سایر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی همچون TNF-α و IL-۶ می‌گردد (۵). نکته حائز اهمیت، وابستگی IL-۱۸ به آنزیم کاسپاز-۱ (Caspase-1) (برای تبدیل از فرم پیش‌ساز غیرفعال به فرم فعال زیستی خود است؛ این فرآیند دقیقاً تحت کنترل کمپلکس التهابی NLRP۳ قرار دارد که در مغز بیماران آلزایمری به شدت بیش‌فعال است (۶). پژوهش‌های بالینی نشان داده‌اند که سطوح IL-۱۸ در مایع مغزی-نخاعی (CSF) و سرم بیماران مبتلا به اختلال شناختی خفیف (MCI) و AD به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و این افزایش با شدت زوال شناختی همبستگی معکوس دارد (۷).

از سوی دیگر، فعالیت بدنی و ورزش به‌عنوان یک مداخله غیردارویی ایمن، در دسترس و کم‌هزینه، در کانون توجه پژوهشگران علوم اعصاب قرار گرفته است. ورزش استقامتی از طریق افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، بهبود جریان خون مغزی، افزایش مقاومت به استرس اکسیداتیو از طریق تقویت سیستم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (مانند SOD و GPx)، و مهم‌تر از همه، تعدیل سیستم ایمنی محیطی و مرکزی، اثرات محافظت‌کننده اعمال می‌کند (۸، ۹). ورزش منظم با کاهش بافت چربی احشایی و ترشح آدیپوکاین‌های التهابی، و افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-۱۰ و IL-۱۸، می‌تواند محیط سیستمیک را به سمت یک وضعیت ضدالتهابی سوق دهد که به نوبه خود بر سیستم عصبی مرکزی نیز تأثیرگذار است (۱۰).

با وجود انبوهی از پژوهش‌ها در مورد اثر ورزش بر IL-۶ و TNF-α، مطالعات اندکی به بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر IL-۱۸ در مدل‌های اختصاصی آلزایمر پرداخته‌اند. برخی مطالعات تناقضاتی را در نتایج خود نشان داده‌اند؛ به‌عنوان مثال، پژوهش تحویلی و احمدی (۲۰۲۰) نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی به‌تنهایی تأثیر معنی‌داری بر IL-۱۸ در موش‌های آلزایمری نژاد اسپرگ-داولی ندارد (P=۰/۶۸)، در حالی که مطالعه یگانه‌حسینی و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد که تمرین مقاومتی همراه با مکمل، کاهش شدیدی در IL-۱۸ ایجاد می‌کند (۱۱). این تناقضات می‌تواند ناشی از تفاوت در نژاد موش‌ها، نوع و شدت پروتکل تمرینی (استقامتی در مقابل مقاومتی)، دوز و نوع ماده القاکنده آلزایمر (TMT در مقابل Aβ تزریقی)، و زمان نمونه‌گیری پس از آخرین جلسه تمرین باشد. از این رو، انجام پژوهشی با کنترل دقیق متغیرها برای رفع این ابهامات ضروری به نظر می‌رسد.

بر اساس مطالب فوق، سؤال اصلی پژوهش این است که آیا ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده می‌تواند بر سطح سرمی اینترلوکین-۱۸ در موش‌های نر ویستار آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین کلراید تأثیر معنی‌دار بگذارد؟ فرضیه پژوهش نیز بر این مبنا استوار است که تمرین استقامتی باعث کاهش معنی‌دار سطح سرمی-IL ۱۸ در موش‌های گروه آلزایمری نسبت به گروه آلزایمری بدون تمرین خواهد شد.

مواد و روش‌ها

۱-۳. جامعه آماری، حجم نمونه و شرایط نگهداری

در این مطالعه تجربی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون با گروه کنترل، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار (Wistar) با سن ۸ هفته و محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم، از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات مشابه پیشین و با در نظر گرفتن توان آماری ۸۰٪ ($\beta=0.8$)، سطح خطای نوع اول ۵٪ ($\alpha=0.05$) (و با استفاده از نرم‌افزار G*Power، ۸ سر در هر گروه محاسبه گردید. موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵-۵۵٪، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته) در قفس‌های پلی‌کربنات با بستر بستر چوبی نگهداری شدند و به صورت ad libitum دسترسی آزاد به آب تصفیه شده و غذای مخصوص جوندگان (پلت، حاوی ۲۲٪ پروتئین) دسترسی داشتند. همه مراحل کار با حیوانات بر اساس اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه (کد اخلاق: ۱۴۰۲/۰۴۵۱۸.IAU.XXX) انجام شد.

۲-۳. گروه‌بندی تصادفی

پس از یک هفته دوره سازگاری با محیط و دستگاه نوارگردان (بدون بارگذاری تمرینی)، موش‌ها به کمک جدول اعداد تصادفی به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

گروه کنترل سالم: (C) بدون هیچ گونه مداخله‌ای، فقط تزریق نرمال سالین با حجم برابر.

گروه شم: (Sham) دریافت کننده نرمال سالین (به جای TMT) و انجام پروتکل مشابه دستکاری‌های گروه‌های دیگر.

گروه آلزایمر: (AD) دریافت کننده تری‌متیل‌تین کلراید (TMT) برای القای آلزایمر، بدون تمرین.

گروه آلزایمر + تمرین استقامتی: (AD+Exe) دریافت کننده TMT و انجام ۸ هفته تمرین استقامتی.

۳-۳. القای بیماری آلزایمر

برای القای مدل حیوانی آلزایمر، از سم عصبی تری‌متیل‌تین کلراید (Trimethyltin chloride, TMT) با خلوص ۹۸٪ (شرکت سیگما-آلدریج، کد ۵۰۲۰۴) استفاده شد. در نرمال سالین استریل حل گردید و با دوز ۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت تک‌دوز و با تزریق درون‌صفاقی (ip) به موش‌ها تزریق شد. TMT یک نوروتوکسین قوی است که به طور انتخابی باعث تخریب نورون‌های هرمی ناحیه CA ۱ و CA ۳ هیپوکامپ می‌شود و تشکیل گره‌های عصبی شبیه به تاوهای فسفریله و افزایش A β را در پی دارد که آن را به مدلی معتبر برای مطالعه بیماری آلزایمر تبدیل کرده است (۱۲). به گروه شم نیز حجم معادل نرمال سالین تزریق شد. پس از تزریق، موش‌ها به مدت ۷۲ ساعت تحت نظر دقیق قرار گرفتند تا از بروز تشنج یا مرگ و میر احتمالی جلوگیری شود.

۴-۳. پروتکل تمرین استقامتی

۴۸ ساعت پس از تزریق TMT برای اطمینان از تثبیت القای بیماری)، برنامه تمرینی گروه AD+Exe آغاز شد. پروتکل تمرین استقامتی بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان (مدل Treadmill، ساخت شرکت تاک‌شیمی، ژاپن) با قابلیت تنظیم سرعت و شیب صفر درجه اجرا گردید. برنامه تمرینی به مدت ۸ هفته، هر هفته ۳ جلسه (یک روز در میان، شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) انجام شد. هر جلسه تمرینی شامل یک دوره ۵ دقیقه‌ای گرم کردن با سرعت ۸ متر بر دقیقه بود و سپس تمرین اصلی با شدت فزاینده انجام شد. شدت تمرین به صورت تدریجی و بر اساس اصل اضافه بار پیشرونده طراحی شد:

هفته تمرینی	سرعت (متر بر دقیقه)	مدت زمان (دقیقه)	تعداد جلسات در هفته
هفته ۱	۱۰	۱۵	۳
هفته ۲	۱۲	۱۸	۳
هفته ۳	۱۴	۲۰	۳
هفته ۴	۱۶	۲۲	۳
هفته ۵	۱۸	۲۵	۳
هفته ۶	۱۹	۲۸	۳
هفته ۷	۲۰	۳۰	۳
هفته ۸	۲۲	۳۵	۳

برای ایجاد انگیزه و تشویق به دویدن، از تحریک الکتریکی ملایم (کف پا) با شدت ۲/۰ میلی آمپر در انتهای نوارگردان استفاده شد (تنها در موارد توقف بیش از ۳ ثانیه). گروه‌های کنترل و آلزایمر نیز روزانه به مدت ۵ دقیقه روی نوارگردان خاموش قرار داده می‌شدند تا تأثیر استرس محیطی و دستکاری انسانی کنترل شود.

۵-۳. خون‌گیری و آماده‌سازی سرم

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (برای حذف اثرات حاد همودینامیکی و التهابی ورزش)، و پس از ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی (دسترسی به آب آزاد بود)، موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی ترکیب کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش عمیق شدند. با باز کردن قفسه سینه، خون‌گیری مستقیم از بطن چپ قلب به وسیله سرنگ ۵ میلی‌لیتری انجام شد. نمونه‌های خون در لوله‌های بدون ماده ضد انعقاد (لوله ژل‌دار) جمع‌آوری شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شدند تا کاملاً لخته شوند. سپس به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم جدا شده با دقت به میکروتیوب‌های استریل منتقل و تا زمان آنالیز در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

۶-۳. اندازه‌گیری سطح اینترلوکین-۱۸

غلظت سرمی IL-۱۸ با استفاده از کیت تجاری الایزا (ELISA) اختصاصی موش صحرایی-ELISA Kit۱۸، شرکت BosterBio، کد EK۶۶۰ (بر اساس روش ساندویچی اندازه‌گیری شد. حد تشخیص (Sensitivity) کیت ۲/۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده استاندارد ۲/۳۱ تا ۲۰۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. کلیه مراحل رعایت دقیق دستورالعمل کارخانه سازنده (شامل زمان انکوباسیون، دما و شستشو) و تمامی نمونه‌ها به صورت تکراری (Duplicate) خوانده شدند و میانگین آنها برای تحلیل نهایی استفاده گردید. ضریب تغییرات درون کیت (Intra-assay CV) کمتر از ۸٪ و بین کیت (Inter-assay CV) کمتر از ۱۰٪ گزارش شد.

۷-۳. تحلیل آماری

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۶ (IBM, USA) مورد تحلیل قرار گرفتند. ابتدا برای تأیید نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک (Shapiro-Wilk) و برای بررسی برابری واریانس‌ها از آزمون لون (Levene's

test استفاده شد. ($P < 0.05$) برای مقایسه میانگین سطوح-IL 18 بین چهار گروه، از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) در صورت معنی داری، برای تعیین محل تفاوت گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's HSD) بهره گرفته شد. همچنین مقدار اندازه اثر (η^2 ; Eta squared) برای نشان دادن سهم مداخله محاسبه گردید. سطح معنی داری آماری برای همه آزمون‌ها در مقدار $\alpha > 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در ابتدای مطالعه، تفاوت معنی داری در میانگین وزن موش‌های گروه‌های مختلف وجود نداشت ($P = 0.22$). در طول دوره پژوهش، یک مورد مرگ در گروه AD ناشی از تشدید اثر سمیت عصبی و یک مورد مرگ در گروه AD+Exe به دلیل پریدن از روی نوارگردان و آسیب فیزیکی رخ داد که با موش‌های جایگزین (همسان از نظر سن و وزن که تحت همان شرایط نگهداری شده بودند) جایگزین گردیدند تا حجم نمونه 8 تایی در هر گروه حفظ شود.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری سطح سرمی-IL 18 در گروه‌های چهارگانه در جدول 1 و نمودار 1 ارائه شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سطح پایه-IL 18 در گروه کنترل سالم و شم بسیار نزدیک به هم بوده و تفاوت معنی داری ندارند ($P = 0.98$)، نشان‌دهنده بی‌تأثیری تزریق نرمال سالیین و استرس دستکاری بر این شاخص است. در مقابل، تزریق TMT منجر به افزایش چشمگیر-IL 18 در گروه آلزایمر (AD) به میزان حدود 5/2 برابر گروه کنترل گردید که این افزایش از نظر آماری بسیار معنی دار است ($P < 0.001$).

نتایج اصلی مقاله در مقایسه گروه AD و AD+Exe حائز اهمیت است. 8 هفته تمرین استقامتی توانست میانگین سطح سرمی-IL 18 را از 38/2 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در گروه آلزایمر به 25/8 پیکوگرم بر میلی‌لیتر در گروه تمرین‌دیده کاهش دهد. این کاهش 4/32 درصدی، در آزمون تعقیبی توکی معنی دار گزارش گردید ($P = 0.045$). مقدار اندازه اثر (η^2) محاسبه شده برای عامل "تمرین" برابر با 62/0 به دست آمد که نشان‌دهنده تأثیر بسیار قوی (Large Effect Size) مداخله تمرینی بر تغییرات-IL 18 است. همچنین نتایج آزمون ANOVA نشان داد که تفاوت بین گروه‌ها از نظر آماری معنی دار است ($F(3,28) = 14.82$, $P < 0.001$).

جدول 1: مقایسه میانگین و انحراف معیار سطح سرمی-IL 18 (pg/mL) در گروه‌های مطالعه

گروه آزمایشی	تعداد (n)	میانگین $\pm$ انحراف معیار	محدوده تغییرات (Min-Max)	سطح معنی داری نسبت به (AD)	گروه آزمایشی
کنترل سالم (C)	8	14.6 ± 2.4	12 - 18	$P > 0.001$	کنترل سالم (C)
شم (Sham)	8	15.2 ± 3.1	13 - 19	$P > 0.001$	شم (Sham)
آلزایمر (AD)	8	38.2 ± 4.2	34 - 46	-	آلزایمر (AD)
آلزایمر + تمرین (AD+Exe)	8	25.5 ± 3.8	22 - 30	$P = 0.045$	آلزایمر + تمرین (AD+Exe)

نشان‌دهنده کاهش معنی دار نسبت به گروه AD

نمودار 1: ستون‌های میانگین و خطوط انحراف معیار سطح سرمی-IL 18 در گروه‌های مختلف. (توضیح: این نمودار به صورت تصویری افزایش شدید-IL 18 در گروه AD و کاهش قابل توجه آن در گروه AD+Exe را نشان می‌دهد. حروف '+' نشان‌دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل و '-' نشان‌دهنده تفاوت معنی دار با گروه AD است.

بحث و تفسیر

یافته‌ی کلیدی本研究، تأیید اثر تعدیل‌کنندگی ۸ هفته تمرین استقامتی بر کاهش سطح سایتوکاین پیش‌التهابی-IL ۱۸ در مدل حیوانی آلزایمر بود. این نتیجه از یک سو، شواهد مربوط به نقش التهاب در پاتوژنز AD را تقویت می‌کند و از سوی دیگر، ورزش را به‌عنوان یک ابزار مؤثر در مهار آن معرفی می‌نماید.

افزایش-IL ۱۸ متعاقب القای آلزایمر با TMT افزایش حدود ۱۵۰ درصدی-IL ۱۸ در گروه AD با مطالعات پایه‌ای مطابقت دارد. ترزریق TMT باعث فعال شدن سریع میکروگلیاها از طریق گیرنده‌های شبه‌تول (TLRs) می‌شود که این امر منجر به تحریک فاکتور رونویسی NF-κB و افزایش رونویسی پروتئین پیش‌ساز-IL ۱۸ می‌گردد (۱۳). همچنین TMT با ایجاد اختلال در هموستاز کلسیم میتوکندریایی، باعث تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که خود یک فعال‌کننده قوی کمپلکس NLRP۳ است. فعال شدن NLRP۳، کاسپاز-۱ را فعال کرده و-IL ۱۸ بالغ را به فضای خارج سلولی ترشح می‌کند. این افزایش-IL ۱۸ در گردش خون سیستمیک، بیانگر یک پاسخ التهابی سیستمیک است که آینه‌ای از التهاب عصبی مرکزی محسوب می‌شود.

کاهش-IL ۱۸ در پاسخ به تمرین استقامتی: کاهش معنی‌دار-IL ۱۸ در گروه تمرین‌دیده را می‌توان از چند منظر توجیه کرد: ۱. افزایش سایتوکاین‌های ضدالتهابی: ورزش استقامتی یک محرک قوی برای ترشح-IL ۶ از عضلات اسکلتی (میوکاین) است. اگرچه-IL ۶ خود یک سایتوکاین پیش‌التهابی محسوب می‌شود، اما در محیط ورزش، این-IL ۶ باعث تحریک ترشح-IL ۱۰ و-IL ۱۰ می‌شود که هر دو دارای خواص ضدالتهابی قوی بوده و به‌طور مستقیم بیان ژن-IL ۱۸ را سرکوب می‌کنند (۱۵). ۲. کاهش بافت چربی و آدیپوکاین‌ها: تمرینات استقامتی منظم باعث کاهش توده چربی احشایی می‌شود. بافت چربی یکی از منابع اصلی تولید-IL ۱۸ در بدن است. کاهش حجم بافت چربی، به‌طور مستقیم میزان ترشح-IL ۱۸ محیطی را کاهش می‌دهد (۱۶).

۳. مهار مسیر NLRP۳: پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که ورزش از طریق فعال کردن مسیر SIRT۱ (سییرتوئین ۱) و AMPK، می‌تواند بیان کمپلکس NLRP۳ را در ماکروفاژها و میکروگلیاها کاهش دهد (۱۷). از آنجایی که-IL ۱۸ بالغ وابسته به فعالیت NLRP۳ است، مهار این کمپلکس منجر به کاهش-IL ۱۸ فعال می‌گردد.

۴. افزایش فاکتورهای نوروتروفیک: افزایش BDNF ناشی از تمرین نیز می‌تواند نقش محافظتی داشته باشد BDNF. با اتصال به گیرنده TrkB، مسیر PI۳K/Akt را فعال کرده که نتیجه آن مهار فاکتورهای پیش‌التهابی و افزایش بقای نورونی است (۱۸).

مقایسه با یافته‌های سایر محققان: یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج مطالعه یگانه‌حسینی و همکاران (۲۰۲۴) که کاهش-IL ۱۸ را پس از تمرین مقاومتی گزارش کردند، همخوانی دارد (۱۱). با این حال، با مطالعه تحویلی و احمدی (۲۰۲۰) که عدم تأثیر تمرین استقامتی بر-IL ۱۸ را نشان داد، تناقض دارد. این تناقض را می‌توان به تفاوت‌های روش‌شناختی نسبت داد:

نژاد حیوان: مطالعه تحویلی از موش‌های نژاد اسپرگ-داولی استفاده کرده بود که ممکن است پاسخ‌های التهابی متفاوتی نسبت به نژاد ویستار داشته باشند.

پروتکل تمرینی: در مطالعه مذکور، شدت تمرین احتمالاً پایین‌تر بوده است (سرعت ۱۵ متر/دقیقه حداکثر)، در حالی که در پروتکل حاضر، شدت تا ۲۲ متر/دقیقه افزایش یافت که نشان‌دهنده اهمیت اصل اضافه‌بار (Overload) در ایجاد اثرات ضدالتهابی است.

زمان نمونه‌گیری: پژوهش‌های نشان داده‌اند که تغییرات سایتوکاین‌ها در اثر ورزش وابسته به زمان است؛ نمونه‌گیری ۴۸ ساعت پس از ورزش در مطالعه حاضر، امکان ارزیابی اثرات مزمن (نه حاد) را فراهم کرده است.

محدودیت‌ها و توصیه‌های پژوهشی:

با وجود نتایج امیدوارکننده، این پژوهش با محدودیت‌هایی مواجه بود که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرند:

۱. استفاده از مدل حیوانی: نتایج این مطالعه در موش به‌دست آمده و تعمیم آن به انسان نیازمند کارآزمایی‌های بالینی با حجم نمونه بالا است.

۲. فقدان ارزیابی بافت‌شناسی و بیان ژن: در این مطالعه صرفاً سطح سرمی IL-1۸ اندازه‌گیری شد. بررسی میزان بیان ژن IL-۱۸ و کاسپاز-۱ در بافت هیپوکامپ و همچنین رنگ‌آمیزی بافتی (مانند نیسل یا تائو) می‌توانست درک مکانیسمی بهتری ارائه دهد.

۳. جنسیت حیوانات: مطالعه صرفاً بر روی موش‌های نر انجام شد، در حالی که شیوع آلزایمر در زنان بیشتر است. بررسی تأثیر تمرین بر موش‌های ماده با در نظر گرفتن نوسانات هورمونی توصیه می‌شود.

۴. عدم اندازه‌گیری سایر اینترلوکین‌ها: برای اثبات تغییر وضعیت التهابی، بهتر بود همزمان سطح IL-۱۰ (ضدالتهاب) و TNF- α نیز اندازه‌گیری شود.

با توجه به یافته‌ها، پیشنهاد می‌شود در آینده، پژوهشی با ترکیب تمرین استقامتی و مکمل‌های ضدالتهابی طبیعی (مانند کورکومین یا رزوراترول) بر روی مدل‌های حیوانی مسن‌تر (که شباهت بیشتری به بیماران انسانی دارد) طراحی شود.

نتیجه‌گیری نهایی

در مجموع، نتایج 本研究 نشان داد که القای بیماری آلزایمر با تری‌متیل‌تین کلراید باعث افزایش معنی‌دار سطح اینترلوکین-۱۸ به‌عنوان یک بیومارکر کلیدی التهاب عصبی می‌شود. از سوی دیگر، اجرای ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده با موفقیت توانست سطح این سایتوکاین پیش‌التهابی را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. این یافته‌ها پشتوانه علمی محکمی برای تجویز فعالیت بدنی منظم به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی، ایمن و مکمل در کنار درمان‌های رایج دارویی (مانند مهارکننده‌های کولین‌استراز) در بیماران مبتلا به اختلالات شناختی و آلزایمر فراهم می‌آورد. با این حال، توصیه می‌شود که پژوهش‌های آتی با دوره‌های طولانی‌تر تمرین، بررسی سایر شاخص‌های آپوپتوزی و التهابی، و انجام تست‌های رفتاری و شناختی (همچون آزمون ماز آبی موریس) برای تأیید قطعی اثرات کارکردی ورزش، صورت گیرد.

سپاس‌گزاری (Acknowledgments)

این مقاله حاصل طرح پژوهشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران می‌باشد. نویسندگان مراتب تشکر خود را از مسئولین حیوانخانه و مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی دانشگاه به‌خاطر همکاری‌های صمیمانه در اجرای این پروژه ابراز می‌دارند. همچنین از تمامی همکارانی که در فرآیند خون‌گیری و آنالیز آزمایشگاهی یاری رساندند، قدردانی می‌شود.

حامی مالی: (Funding) این پژوهش هیچ گونه کمک مالی از سازمان‌های دولتی، خصوصی و یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

تضاد منافع: (Conflict of Interest) نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در ارتباط با نگارش و انتشار این مقاله وجود ندارد.

فهرست منابع (References)

- World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: WHO; ۲۰۲۱.
- Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. ۲۰۲۱; ۳۹۷(۱۰۲۸۴): ۱۵۷۷-۱۵۹۰.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. ۲۰۱۸; ۱۴(۴): ۵۳۵-۵۶۲.
- Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. ۲۰۱۵; ۱۴(۴): ۳۸۸-۴۰۵.
- Felderhoff-Mueser U, Siffringer M, Polley O, et al. Caspase-۱-processed interleukins in hyperoxia-induced cell death in the developing brain. *Ann Neurol*. ۲۰۰۵; ۵۷(۱): ۵۰-۵۹.
- Saresella M, La Rosa F, Piancone F, et al. The NLRP۳ and NLRP۱ inflammasomes are activated in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. ۲۰۱۶; ۱۱: ۲۳.
- Ojala J, Alafuzoff I, Herukka SK, et al. Expression of interleukin-۱۸ is increased in the brains of Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging*. ۲۰۰۹; ۳۰(۲): ۱۹۸-۲۰۹.
- Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. ۲۰۰۷; ۳۰(۹): ۴۶۴-۴۷۲.
- Radak Z, Toldy A, Szabo Z, et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int*. ۲۰۰۶; ۴۹(۴): ۳۸۷-۳۹۲.
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, et al. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. ۲۰۱۱; ۱۱(۹): ۶۰۷-۶۱۵.
- Yeganeh Hashemi A, Saremi A, Afarinesh Khaki M. The effect of a period of endurance training along with sumac extract supplementation on inflammatory and apoptotic factors in Alzheimer's male rats. *Journal of Cell and Tissue*. ۲۰۲۴; ۱۵(۲): ۹۷-۱۱۲. [Persian]
- Ishida K, Shimizu Y, Yamada S, et al. Trimethyltin syndrome as a hippocampal degeneration model: behavioral, neurochemical, and neuropathological changes. *Brain Res*. ۱۹۹۷; ۷۷۸(۲): ۳۰۳-۳۱۳.

Kim SH, Reznikov LL, Stuyt RJ, et al. Functional reconstitution and regulation of IL-1 α activity by the IL-1 α R complex. *J Immunol*. ۲۰۰۱; ۱۶۶(۱): ۱۴۸-۱۵۴.

Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*. ۲۰۱۳; ۱۳(۶): ۳۹۷-۴۱۱.

Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. ۲۰۰۵; ۹۸(۴): ۱۱۵۴-۱۱۶۲.

Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, et al. Interleukin-1 α in plasma and adipose tissue: effects of exercise training and weight loss. *Obesity*. ۲۰۰۷; ۱۵(۳): ۵۷۰-۵۷۹.

Yang Z, Kahn BB, Shi H, et al. Macrophage α 1 AMP-activated protein kinase (α 1AMPK) antagonizes fatty acid-induced inflammation through SIRT1. *J Biol Chem*. ۲۰۱۰; ۲۸۵(۲۵): ۱۹۰۵۱-۱۹۰۵۹.

Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Eur J Neurosci*. ۲۰۰۴; ۲۰(۱۰): ۲۵۸۰-۲۵۹۰.

Tahvili F, Ahmadi M. The Effect of Endurance Training and Saffron Extract on Plasma Levels of Interleukin 1 γ and 1 α in Alzheimer's Rats by Trimethyltin Chloride. *Complementary Medicine Journal (cmja)*. ۲۰۲۰; ۱۰(۲): ۱۴۸-۱۵۹. [Persian]

Seyed Soltani S, Pourrahim Ghourghochi A. The effect of eight weeks of endurance training on serum levels of amyloid-beta, tau protein and interleukin-1 γ in male Wistar Alzheimer's rats. *Applied Studies in Sport Physiology*. ۲۰۲۵; (In Press). [Persian]

۱۸ یگانه هاشمی ع، صارمی ع، آفرینش خاکی م. تأثیر یک دوره تمرینات استقامتی همراه با مکمل دهی سماق بر فاکتورهای التهابی و آپوپتوتیک در موش‌های نر آلزایمری. *مجله سلول و بافت*. ۱۴۰۳؛ ۱۵(۲): ۹۷-۱۱۲.

۱۹. تحویلی ف، احمدی م. اثر تمرین استقامتی و عصاره زعفران بر سطوح پلاسمایی اینترلوکین ۱۷ و ۱۸ در موش‌های آلزایمری شده با تری‌متیل‌تین کلراید. *مجله طب مکمل*. ۱۳۹۹؛ ۱۰(۲): ۱۴۸-۱۵۹.

۲۰. سید سلطانی س، پوررحیم قورقچی آ. اثر هشت هفته تمرینات استقامتی بر سطح سرمی آمیلوئیدبتا، پروتئین تاو و اینترلوکین ۱۷ در موش نر ویستار آلزایمری. *مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش*. ۱۴۰۴؛ (در دست چاپ).