

## تاثیر یک دوره تمرین تداومی همراه با مکمل رزوراترول بر BDNF و GGT سرم موش های صحرائی نر

فرح نامنی<sup>۱\*</sup>، پیمان اکرمی نیا<sup>۲</sup>

۱- استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا قرچک، تهران، ایران

۲- کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا قرچک تهران، ایران

یافته / دوره بیست و یکم / شماره ۴ / زمستان ۹۸ / مسلسل ۸۲

### چکیده

دریافت مقاله: ۹۸/۸/۲ پذیرش مقاله: ۹۸/۹/۲۲

مقدمه: برنامه های تمرین تداومی روشی برای ارتقاء عملکرد ورزشی است اما می تواند موجب فشار بر دستگاه هورمونی و متابولیکی شود. رزوراترول ممکن است در بهبود تغییرات حاصل از تمرین تداومی موثر باشد. تحقیق حاضر تاثیر همزمان مصرف رزوراترول و تمرین تداومی را بر BDNF و GGT بررسی می کند.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ۲۴ موش صحرائی تهیه و در ۲ گروه (تمرین تداومی، مکمل رزوراترول+تمرین تداومی) قرار گرفتند. به گروه رزوراترول+تمرین تداومی به مدت ۸ هفته هر روز ۸ میلی گرم به ازاء هر ۱۰۰گرم وزن بدن محلول رزوراترول خورانیده شد. در پایان دوره نمونه های خون برای بررسی شاخص های BDNF و GGT اخذ و تغییرات حاصل اندازه گیری شدند. شاخص های موردنظر با نرم افزار SPSS22 و آزمون تی مستقل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: نتایج بیانگر درصد بالاتر میانگین GGT و میانگین پایین تر BDNF در گروه تمرین تداومی بود. مصرف رزوراترول موجب کاهش معنادار GGT ( $p=0/06$ ) و افزایش معنادار BDNF ( $p=0/007$ ) در گروه رزوراترول + تمرین تداومی شده بود.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد تمرین تداومی + رزوراترول در کنترل و بهبود تغییرات شاخص های BDNF و GGT موثر است و تاثیر همزمان مکمل و تمرین، تغییرات متابولیکی، عصبی و محافظتی را افزایش می دهد.

واژه های کلیدی: رزوراترول، تمرین تداومی، BDNF، GGT

\*آدرس مکاتبه: ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه تربیت بدنی.

پست الکترونیک: f.nameni@yahoo.co.uk

## مقدمه

تمرینات تداومی فعالیت‌هایی هستند که بصورت مداوم و پیوسته و بدون وهله‌های استراحتی و یا ریکاوری در بین آنها انجام می‌گردند. برهمن مینا، معمولاً شدت این تمرینات ملایم و آهسته می‌باشند. این تمرینات معمولاً هوازی و استقامتی هستند (۱). تامین نیازهای متابولیکی ورزشکاران در حین فعالیت و بازیافت، برای آمادگی و بازپروری بدن در وعده های تمرینی بعدی، نیازمند مصرف بیشتر مواد مغذی است (۲). حتی یک جلسه فعالیت ورزشی هم ممکن است موجب آسیب اکسایشی شود ولی تمرین تداومی با شدت متوسط اثرات اکسیداتیو کمتری دارد. مکمل های ورزشی با هدف کاهش آسیب های اکسایشی، رفع کمبودهای غذایی (مواد معدنی، ویتامین ها، تقویت سیستم ایمنی، مواد انرژی زا) و توسعه سطح عملکرد ورزشی (کراتین، آمینواسیدها) مورد توجه ورزشکاران می‌باشند (۳). رزوراترول یک ترکیب فنول طبیعی و مکملی است که با سنتز شیمیایی نیز تهیه و در نقش یک آنتی اکسیدان بسیار قوی و طبیعی با اثرات حفاظتی در برخی بیماری ها مانند سرطان سینه (۴) دیابت نوع ۱، پسورازیس (۵)، هانتینگتون (۶) و اختلال عملکرد قلب (۷) تاثیر دارد. سازوکار و عملکرد این ترکیب و شواهد درمانی آن از طریق کنترل اکسیداسیون، پیشگیری و درمان التهاب مزمن، فرآیند آپوپتوز و اثرات بیولوژیکی متنوع دیگر صورت می‌گیرد (۸). رزوراترول بیان UCP (uncoupling proteins) ها را در بافت آدیپوز و بیان UCP در عضلات اسکلتی را افزایش داده و با تبدیل انرژی به گرما در کنترل وزن عملکرد مؤثر خواهد داشت. مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داده است بافت هدف اصلی رزوراترول، بافت چربی است. با این وجود متابولیسم لیپید در کبد و عضلات اسکلتی نیز تحت تأثیر رزوراترول قرار می‌گیرد (۹). مطالعات نشان می‌دهد رزوراترول با کاهش آدیپوژن

و افزایش آپوپتوز فعالیت ضد چاقی دارد. توفیقی و همکاران (۱۳۹۴) در پژوهشی با عنوان اثر مکمل یاری رزوراترول و تمرین هوازی، تغییرات بافت قلب در موش های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد را بررسی کردند (۱۰،۱۱). یافته های تحقیق نشان داد ترکیب رزوراترول و تمرین ورزشی از طریق کاهش تولید سوپراکسید، پراکسیدهای چربی و فعال سازی دفاع آنتی اکسیدانی از قلب در برابر تولید استرس اکسیداتیو پس از ایسکمی محافظت می‌کند (۱۲). تاثیر تعاملی تمرین هوازی و مکمل یاری رزوراترول بر پروتئین واکنشگر C و نیمرخ متابولیکی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ توسط ملکیان و همکاران (۱۳۹۴) بررسی شد و به این نتیجه رسیدند که تمرین هوازی به همراه مکمل رزوراترول با توجه به کاهش عوامل خطرزا، روشی ارزشمند برای پیشگیری و کاهش بیماری های قلبی عروقی و ارتقای سلامت زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد (۱۲).

هاشمیان و زند (۱۳۹۳) مکانیسم های مولکولی اثرات رزوراترول در قلب و عروق را مورد تحقیق قرار دادند. نتایج تحقیق آنها نشان داد رزوراترول باعث خنثی کردن گونه های فعال اکسیداتیو و فعال ساختن Nrf2 می‌شود و از آسیب اکسیدانی جلوگیری می‌کند (۱۳).

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) پروتئینی است که سبب رشد و توسعه سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌شود. همچنین راه اندازی سیناپس های عصبی و برقراری ارتباطات نورونی نیز توسط این عامل صورت می‌گیرد. بیشترین فعالیت آن در هیپوکامپوس و بخش رویی مغز می‌باشد. اثرات احتمالی شیوه های مختلف تمرینی و فعالیت جسمانی بر مقادیر عامل نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ انسان و جانوران با تکیه بر نقش ورزش در تعدیل شکل پذیری سیناپسی مورد توجه می‌باشد (۱۴، ۱۵). گزارش شده است مقادیر BDNF هیپوکامپ رت های نر در تمرین استقامتی افزایش معنا-

اند. اما آیکا و همکاران (۲۰۰۶) هیچ تفاوت معناداری از این آنزیم در قبل با بعد از فعالیت ورزشی در بازیکنان والیبال مشاهده نکردند. البته آنها از نمونه های اداری استفاده کرده بودند (۱۸). شوندی و همکاران (۲۰۱۲) به بررسی این آنزیم در والیبالیست های نخبه پرداختند. نتایج آنها هیچ شاخص معناداری را نشان نداد (۱۹).

با توجه به این که مکانیسم دقیق تنظیم BDNF و GGT هنوز ناشناخته است، تداخل در عملکرد هورمونی و سیستم عصبی حاصل قطعی فعالیت ورزشی خواهد بود، تغییرات استرسی و هورمونی و اکسایشی ناشی از تمرین قابل توجه می باشد و حجم بزرگی از تمرینات ورزشی در سطوح مبتدی و پیشرفته وابسته به فعالیت های تناوبی می باشد، اکنون این سوال مطرح است آیا رزوراترول می تواند بر تغییرات فعالیت BDNF و GGT ناشی از تمرین تناوبی و تداومی موثر باشد؟ آیا تاثیر رزوراترول بر این تغییرات معنادار است؟ آیا این تغییرات در دوره بازیافت قابل ردیابی هستند؟

### مواد و روش ها

نمونه های پژوهش حاضر را موش های آزمایشگاهی تشکیل می دهند و به علت کنترل نمونه ها در مقابل متغیرها، روش تحقیق از نوع تجربی بود. جامعه آماری موش های صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰-۸ هفته ای با وزن  $220 \pm 20$  گرم بودند. برطبق اصول اخلاقی کار کردن با حیوانات آزمایشگاهی ۲۴ سر موش صحرایی به عنوان نمونه تحقیق تهیه و آماده شدند. شرایط محیطی با دمای  $23 \pm 2$  و رطوبت ۴۵-۵۵ درصد کنترل شد. سپس آنها به شکل تصادفی ساده در ۲ گروه ۱۲ تایی: تمرین تداومی و مکمل رزوراترول+تمرین تداومی تقسیم و در قفس های جداگانه قرار گرفتند. باتوجه به مطالعات قبلی تعداد ۱۰-۸ سر موش برای حجم نمونه قابل قبول بود اما با توجه به تلفات احتمالی ۱۲ سر موش در نظر گرفته شد. موش ها در طی مراحل تحقیق در قفس های پلی کربنات شفاف

داری نشان نداده است (۱۶). در گروه تمرین تناوبی شدید نیز، مقادیر BDNF هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل و استقامت معنادار نبوده است. در تحقیقی دیگر، نتایج تغییر معناداری را در سطوح BDNF بر اثر فعالیت ورزشی نشان نداد اما به نظر می رسد، مقادیر BDNF تاثیرپذیری بیشتری را از فعالیت ورزشی تناوبی شدید نسبت به فعالیت ورزشی استقامتی بپذیرد. رزوراترول موجب تثبیت انتقال دهنده های عصبی موثر و موجب بیان BDNF و کنترل استرس در موش شده است (۱۷). در مطالعه ای دیگر اشاره شده است که آتروفی احتمالی هیپوکامپ سلول های عصبی مغز در معرض استرس اکسیداتیو ممکن است تحت تاثیر این ترکیب قرار گیرد (۱۷).

آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT) در انتقال اسیدهای آمینه و پپتیدها از غشاء سلولی و احتمالاً در متابولیسم گلوتاتیون شرکت دارد. گلوتاتیون، فراوان ترین ماده موجود در بدن است که به آنزیم GGT نیاز دارد. گلوتاتیون، توانایی عبور از غشای سلولی و ورود به درون سلول را نداشته، بنابراین توسط GGT به اسیدهای آمینه سازنده خود تجزیه شده و پس از عبور از غشای سلولی، در درون سلول، مجدداً اسیدهای آمینه به یکدیگر پیوسته و تشکیل گلوتاتیون را می دهند. متعاقب ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش مواد اکسیدان در درون سلولها، نیاز به افزایش گلوتاتیون مشاهده می شود. همچنین تولید رادیکال های آزاد که می تواند با شدت بیشتر در افراد با کبد چرب و چاقی شکمی رخ دهد، سبب خالی شدن محتوای گلوتاتیون داخل سلولی و در نتیجه القاء فعالیت GGT و افزایش آن در داخل گردش خون می شود. اخیراً از GGT به عنوان یک مارکر در پیشگویی بیماری های قلبی عروقی، دیابت نوع II استفاده می شود (۱۶). با مکمل یاری رزوراترول ریسک فاکتورهای بیماری های قلبی و کبدی از جمله آنزیم گاماگلوتامیل ترانسفراز بهبود یافته-

## روش اجرا

پس از طی دوره تمرینی، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی، آزمودنی ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم) و زایلازین (۱ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم) به طور عمیق بی هوش شدند. در ابتدا و پایان دوره، ۲ میلی لیتر خون جهت اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی شاخص GGT و BDNF نمونه های خون از موش های صحرایی اخذ و سرم نمونه ها توسط سانتریفیوژ با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۰ درجه سانتیگراد جدا به منظور بررسی و ارزیابی تغییرات به آزمایشگاه منتقل شدند.

## اندازه گیری GGT و BDNF

بررسی تغییرات GGT کاربرد بالینی دارد (کسب اطلاعات در مورد بیماری کبدی، صفراوی، ارزیابی عملکرد کبد، شاخص حساس برای بیماری های کبدی- صفراوی و بیماری های اسکلتی است). ایزوفرم های مختلف این آنزیم ممکن است بتوانند برای هیپاتوما یا کارسینوما کولورکتال به عنوان آزمایش اختصاصی مطرح باشند، اما به دلیل حساسیت بسیار کم، هنوز ابهامات زیادی در مورد آن وجود دارد. ارزیابی افزایش یا کاهش گاما گلوتامیل ترانسفراز ممکن است در بیماری ها مشاهده شود. پایداری گاما گلوتامیل ترانسفراز در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد ۲ روز، در دمای ۴ درجه سانتیگراد ۷ روز و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد تا ۱ سال می باشد. از روش کالریمتریک-کینتیک برای اندازه گیری گاما گلوتامیل ترانسفراز استفاده می شود. روش مرجع، روش IFCC بود. در این آزمایش، از سوبسترای محلول در آب ال گاما گلوتامیل ۳-کربوکسی-۴-نیتروآنیلید استفاده شد. میزان ۵- آمینو-۲-نیتروبنزوات متناسب با میزان فعالیت آنزیم گاما گلوتامیل ترانسفراز بوده که با روش فتومتری، قابل اندازه گیری می باشد. این واکنش در  $pH=7.2$  انجام شده

در ابعاد  $15 \times 15 \times 30$  نگهداری می شدند. موش ها با توجه به اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی و کمیته اخلاق، دارای رژیم غذایی استاندارد (تهیه شده از شرکت بهپورور کرج) و دوره ۱۲ ساعته خواب و بیداری بودند. رزوراترول تهیه شده (از شرکت نوترابیو، ساخت امریکا، با درجه دارویی و خلوص حدود ۹۸ درصد) به صورت محلول (۱۰ گرم در هر لیتر) آماده شد. سپس به صورت خوراکی با سرنگ گاواژ، روزی یک بار و راس ساعت ۸/۳۰ صبح به مدت ۸ هفته، در گروه مکمل+تمرین، با دوز ۸ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به آنها خورانیده شد. در گروه تمرین برای ایجاد یکسان سازی استرس گاواژ، از سرم فیزیولوژیک استفاده شد. موش های هر دو گروه، ۲ هفته پس از تطابق و آشنایی با محیط جدید، فعالیت بر روی تردمیل را آغاز کردند. به منظور آشنایی با تردمیل (تردمیل ۵ ریلی، برند شرکت فنی مهندسی کیمیا کهربای مبین، ساخت ایران) قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته، ۴ جلسه در هفته، هر جلسه ۵ دقیقه تمرین داشتند. برنامه تمرینی اصلی پروتکل تمرین تداومی به مدت ۸ هفته، شدت تمرین به وسیله ضربان سنج (Polar/فنلاند) کنترل شد. در گروه تمرین تداومی موش ها ابتدا به مدت ۵ دقیقه با شدت تا ۶۰-۵۰ درصد سرعت بیشینه بر روی نوارگردان گرم کرده، سپس با شدت ۶۵ درصد سرعت بیشینه در هفته اول، ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم، ۷۵ درصد سرعت بیشینه از هفته سوم به بعد تمرین را انجام دادند. در پایان موش ها ۵ دقیقه سرد کردن را در شدت ۳۰ تا ۴۰ درصد سرعت بیشینه انجام می دادند. پروتکل تمرین براساس اصول علمی انجمن امریکایی طب ورزشی طراحی شد. به منظور رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات از جریان الکتریکی برای ادامه فعالیت موش ها استفاده نشد و یک میله پلاستیکی جایگزین آن شد.

جدول ۲. نتایج آزمون تی مستقل GGT و BDNF

p-value	t	آماره متغیر
۰/۰۶	۶/۴۳	GGT
۰/۰۰۷*	۴/۱۹	BDNF

### بحث و نتیجه‌گیری

تمرین تداومی و مصرف مکمل رزوراترول بر تغییرات GGT موش‌های صحرایی تأثیر معنادار نداشت. نتایج مطالعه حاضر از لحاظ تأثیر مکمل رزوراترول بر گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) با یافته‌های فقیه زاده و همکاران (۲۰۱۴)، بارتشر و همکاران (۲۰۱۲) و هائوجایه و همکاران (۲۰۱۶) همسو می‌باشد (۲۱،۲۲،۲۰). ساز و کارهای فیزیولوژیک نشان می‌دهند، آنزیم‌های کبدی در شرایط عادی درون سلول‌های کبدی وجود دارند و بالارفتن سطح آنزیم‌ها در خون نشانه آسیب کبدی است. نقش رزوراترول افزایش فعالیت کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، ممانعت از افزایش GGT و آسیب اکسیداسیونی و محافظت کبد می‌باشد (۲۴،۲۳). به نظر می‌رسد مکانیسم پیشنهادی برای اثر کاهنده رزوراترول روی GGT، از طریق مداخله رزوراترول روی چربی و کلسترول خون و در مسیر سیگنالینگ PPAR ( Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) باشد. فعال‌سازی PPAR $\alpha$  در کبد توسط رزوراترول، منجر به افزایش بتا‌اکسیداسیون اسید چرب و کاهش سنتز تری‌گلیسیریدها و VLDL-C می‌گردد (۲۵). همچنین این کاهش در تری‌گلیسیرید می‌تواند به دلیل کاهش بیان ژن‌های آپولیپوپروتئین و لیپوپروتئین لیپاز کبدی باشد. فعال‌سازی PPAR $\alpha$  باعث القا بیان ژن‌های آپولیپوپروتئین می‌گردد که در انسان منجر به افزایش HDL-C پلازما می‌شود. آگونیست‌های PPAR $\alpha$  نیز در کاهش GGT مؤثر شناخته شده است (۲۵). مکانیسم احتمالی دیگری برای این کاهش می‌تواند به دلیل دخالت رزوراترول در مسیرهای متابولیسم انرژی

و محصول واکنش، در طول موج ۴۰۵ نانومتر قرائت شد. نیتروآنیلین و مشتقات آن سمی بوده و در برخورد با آنها باید احتیاط نمود. GGT با روش کالریمتری با استفاده از کیت شرکت پارس آزمون مخصوص موش انجام شد (Parsazmun Co., Tehran, Iran). اندازه‌گیری BDNF با استفاده از کیت آزمایشگاهی الیزا از شرکت CUSABIO (catalogue number CSB-E04504r) صورت گرفت. تمامی مراحل آن مطابق با دستورالعمل همراه کیت اجرا شد. از آزمون‌های آماری میانگین، انحراف استاندارد و تحلیل واریانس یکطرفه و تست تعقیبی بونفرونی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

### یافته‌ها

داده‌ها بوسیله نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ آنالیز گردید. برای تحلیل فرضیه‌ها، با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک نرمال بودن توزیع متغیرهای اصلی بررسی شد و همه متغیرهای مطالعه در بین گروه‌ها از توزیع نرمال پیروی می‌کردند. با استفاده از آزمون‌های آمار توصیفی میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای پیوسته محاسبه شدند. تغییرات شاخص‌های BDNF و GGT در جدول ۱ مشاهده می‌شود. بررسی تغییرات نشان دهنده کاهش GGT و افزایش BDNF در گروه تمرین تداومی+رزوراترول بوده است. با استفاده از آزمون تی مستقل تفاوت میانگین بین متغیرها بررسی شد. تغییرات BDNF و GGT بین گروه تمرین تداومی و مکمل رزوراترول+تمرین تداومی اختلاف آماری معنی‌دار وجود داشت (جدول ۲).

جدول ۱. میانگین  $\pm$  انحراف معیار

متغیر گروه	GGT IU/Li	BDNF Pg/mg
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	
تمرین تداومی+ رزوراترول	۲۱/۸۴ $\pm$ ۸/۰۴	۸۰۳۹/۲۷ $\pm$ ۱۲۵/۹۳
تمرین تداومی	۳۶/۲۳ $\pm$ ۳/۴۵	۶۲۳۸/۷۳ $\pm$ ۲۴۳/۶۷

باشد. یکی از آنزیم های تنظیمی مسیرهای متابولیک AMPK است که در پاسخ به استرس سلولی تحریک می شود و هموستاز انرژی را از طریق فسفریلاسیون و مهار استیل کوا کربوکسیلاز ACC (acetyl-CoAcarboxylase) تنظیم می کند. ACC، استیل کوا را به مالونیل کوا تبدیل می کند که به عنوان مانعی در برابر سنتز اسیدهای چرب عمل کرده و اکسیداسیون اسید چرب در عضله را مهار می کند (۲۶). احتمالاً در این تحقیق دوز مصرفی و شدت و نوع تمرین نتوانسته است این تغییرات را به طور کامل ایجاد نماید. یافته های تحقیق با نتایج مطالعه آیکا و همکاران (۲۰۰۶) همخوان نبود (۱۸). این ناهمخوانی می تواند به دلیل تفاوت در نوع تیمار (انسان یا حیوان) نمونه های مستخرج انسانی با نمونه حیوانی (خون، سرم، بافت)، میزان دوز مکمل یاری، نوع تمرینات (تناوبی HIT، استقامتی و هوازی، قدرتی)، شدت و مدت فعالیت و یا استفاده از نمونه ادراری به جای نمونه خون باشد (۲۷، ۲۸).

نتایج تحقیق نشان داد، تمرین تداومی و مصرف مکمل رزوراترول بر تغییرات BDNF موش های صحرایی تأثیر معنادار داشت. سازوکار مشخصی که بتواند نقش مثبت و موثر فعالیت ورزشی را بر عملکرد مغزو ساختار آن توجیه نماید در دست نیست اما کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، آنژیوژنز و نورونزایی هیپوکامپ، افزایش کاتکولامین ها و نروتروفین ها (BDNF) را می توان به فعالیت ورزشی نسبت داد (۲۹). همچنین گزارش شده که ورزش از طریق تأثیر بر ترشح ناقلین عصبی مانند استیل کولین، گابا آمینوبوتیریک اسید و مونوآمین ها به شکل غیر مستقیم می تواند بر بیان ژن فاکتورهای نروتروفیک تأثیر بگذارد (۳۰). فعالیت ورزشی موجب تحریک تولید BDNF می شود. نوع تمرین، شدت، میزان آمادگی جسمانی، سن، جنس و برنامه رژیم غذایی بر میزان تولید می تواند موثر باشد. در میان انواع پروتکلها، تمرین

هوازی و تداومی این روند را تسریع می بخشد. در حین فعالیت بجز سلول های مغزی، سلول های اندوتلیوم عروق، عضلات صاف، سلول های ایمنی و عضلات در جهت رها سازی این پروتئین وارد عمل می شوند. BDNF همچنین می تواند التهاب را کنترل نماید و موجب تقویت سیستم ایمنی شود. البته مکانیسم ضد التهابی آن هنوز مشخص نیست (۳۱). شواهد زیادی وجود دارند که اثرات مثبت فعالیت بدنی و ورزشی را بر روی مغز (وزن مغز، محتوای نوروترنسمیترها، شکل پذیری سیناپسی، نورونز، هیپوکامپ، آنژیوژنز، سیناپتوژنز، افزایش بقا و تمایز سلول های عصبی و همچنین افزایش نروتروفین ها) نشان داده اند. گزارش شده افزایش BDNF سرمی وابسته به شدت فعالیت می باشد. جلسات بیشتر تمرینی موجب تخلیه انرژی و تولید AMPK می شود که خود محرک تولید BDNF است (۳۲). مکانیسم افزایش BDNF توسط رزوراترول به طور کامل روشن نیست و سازوکارهای مختلفی ارائه شده است. احتمالاً رزوراترول با نقش آنتی اکسیدانی خود این روند و مکانیسم ها را فعال تر ساخته است. انتشار BDNF وابسته به غلظت کلسیم خارج سلولی و داخل سلولی می تواند یک سازوکار احتمالی باشد (۳۳). رزوراترول یک پلی فنول با خواص ضد التهابی است و توانایی برقراری ارتباط با NOS-3 (آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز) را دارد، با گیرنده های آدنیلات سیکلاز تعدیل شده و مهارکننده فسفودی استراز (مسئول متابولیسم cAMP) است. همچنین رزوراترول توانایی تعدیل سطوح  $Ca^{2+}$  را داشته (۳۴) و فعال کننده Sirt-1 شناخته می شود و ممکن است BDNF از طریق مسیرهای وابسته به Sirt-1 تنظیم شوند (۳۵). نتایج تحقیق با مطالعات ژنگ و همکاران (۲۰۱۷)، وانگ و همکاران (۲۰۱۳) همخوان می باشد. یکی دیگر از مکانیزم های احتمالی دیگر فعال سازی مسیرهای پیام رسان CREB و ERK1/2 است که منجر به افزایش فاکتور

رزوراترول با مکانیسم‌های مختلفی بر عملکرد اندوتلیال، استرس اکسیداتیو، التهاب عروقی، تجمع پلاکتی، فشار خون، تصلب شرائین و هیپرتروفی قلب و عروق موثر است (۴۱).

در تحقیقات گذشته به دلایل تفاوت‌های فردی و نمونه‌ها، تفاوت‌های روش تحقیق و حساسیت افراد نتایج متفاوتی بدست آمده است. تحقیقات نشان م دهد فعالیت ورزشی ممکن است باعث تغییرات فیزیولوژیکی در غلظت BDNF و GGT شوند. این تغییرات در حین فعالیت یا در دوره بازگشت به حالت اولیه وابسته به شدت تمرین، نوع تمرین، جنسیت و نوع فرایند درگیر، هورمون‌ها یا ترکیبی از آنها است. تحقیقات در محیط‌های آزمایشگاهی، بر روی بیماران (بیماران قلبی، دیابت، آلرژی‌ها، میو پاتی‌ها) و از طریق نشانگرهای متابولیکی و التهابی در بافت چربی، کبد، ماهیچه اسکلتی و مغزی صورت گرفته است و اغلب دارای زمان‌های نمونه‌گیری متفاوت (ساعت‌های پس از فعالیت و بازیافت) با حساسیت متفاوت کیت بوده است (۴۱). برخی معتقدند این تغییرات در پی آسیب‌های بافتی در جهت ترمیم یا افزایش عملکرد یا در پی فرآیندهای التهابی اتفاق می‌افتد. با توجه به نقش‌های مختلف عصبی، متابولیکی، واسطه‌های التهابی، واکنش‌ها در دوره بازیافت، تاثیر تمرینات تناوبی و تناوبی بر متغیرها مهم می‌باشند (۴۱). بر اساس این مستندات، نتیجه پژوهش حاکی از آن است که مکمل سازی کوتاه مدت رزوراترول یا رزوین می‌تواند فاکتورهای نوروتروفیک و نوروپروتکتیو نظیر پروتئین BDNF متعاقب تمرین را افزایش دهد. از این رو می‌توان به افراد ورزشکار پیشنهاد کرد به منظور کاهش تولید فاکتورهای نوروتروفیک و نوروپروتکتیو هنگام فعالیت (BDNF)، کاهش عوارض ناشی از آسیب مغزی و نخاعی و ریکاوری سریع‌تر و بهتر، از مکمل رزوین استفاده نمایند. پیشنهاد می‌شود با توجه به نقش مهم مکمل رزوراترول در BDNF

نوروتروفیک می‌شود. ژن BDNF حاوی CRE است که CREB فسفر و لیپید را به هم متصل می‌کند و افزایش با رونویسی (transcription)، به طور بالقوه از این فرضیه حمایت می‌کند (۳۶،۳۷). سازوکارهای ذکر شده فوق می‌تواند ارتباط مثبت بین رزوراترول و افزایش BDNF را توجیه نماید که توسط محققان گزارش و تائید شده است (۳۶،۳۸،۳۷). رزوراترول دارای اثرات ضد التهابی است و به طور غیر مستقیم با افزایش غلظت پروتئین باعث نوروپروتکتیو BDNF می‌شود. به عبارت دیگر، رزوراترول غلظت سرم BDNF را افزایش می‌دهد و موجب افزایش BDNF در بافت مغز می‌شود و اثرات بیولوژیکی نوروتروفین را بازتولید می‌کند. مکانیسم دیگری که ممکن است مکمل رزوراترول تحت تاثیر تمرین بر سطوح BDNF اثرگذار باشد میزان سطح کورتیزول می‌باشد. افزایش این هورمون باعث پیوند با گیرنده‌های خود در مغز شده و بیان BDNF را کاهش می‌دهد یا حداقل از افزایش آن جلوگیری می‌کند. پاسخ کورتیزول به فعالیت‌های ورزشی متفاوت می‌باشد. در فعالیت‌های استقامتی با شدت کم میزان کورتیزول تغییر پیدا نکرده و یا حتی کاهش می‌یابد. اما در مقابل، در فعالیت‌های شدید افزایش می‌یابد. در فعالیت شدید تک جلسه‌ای که شدت تمرین بالاتر از سطح آمادگی بدن آزمودنی‌ها باشد، سطح هورمون کورتیزول به عنوان یک هورمون کاتابولیک افزایش می‌یابد. البته در این تحقیق غلظت کورتیزول بررسی نشده است ولی احتمالاً رزوراترول مانع از افزایش سطح کورتیزول شده باشد (۳۹).

یافته‌های تحقیق با نتایج برزگر و همکاران (۱۳۹۳) و وسدی و همکاران (۲۰۱۶) همخوان نبودند. یکی از دلایل عدم تاثیر مکمل رزوراترول بر BDNF، می‌تواند میزان، شدت و نوع تمرینات باشد. میزان دوز مصرفی، تعداد دفعات مصرف مکمل و نمونه تحقیق ممکن است اثر مکمل یاری در مطالعه را کاهش یا خنثی نماید (۲۹،۴۰).

وGGT، مربیان و مسئولان با کمک مشاوران تغذیه ورزشی از مکمل های رزوراترول استفاده شود تا عملکرد ارتقاء و بهبود یابند. مطالعات بیشتر در این زمینه با حجم نمونه بیشتر و دوزهای مختلف از این مکمل صورت گیرد تا در صورت دستیابی به نتایج قطعی، این ترکیب به عنوان یک مکمل مؤثر همراه با تمرین های استقامتی و غیر استقامتی به کار گرفته شود. مصرف مدت زمان طولانی تر مکمل نیز جهت حصول نتیجه کاربردی پیشنهاد می شود. محدودیت های تحقیق دشواری مطالعه انسانی و مقایسه اثر رزوراترول بر سطوح BDNF و مقاومت مغزی-عروقی و GGT بود. همچنین لازم به ذکر است که یافته های این مطالعه به مطالعات دیگر در مورد دوزهای مختلف و مدت زمان مصرف مکمل رزوراترول قابل تعمیم نمی باشد و از لحاظ ارتقاء سلامتی و جنبه درمانی و پزشکی حائز اهمیت است.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله مراتب قدردانی خود را از کلیه عواملی که در اجرای این تحقیق همکاری صمیمانه داشتند، ابراز می کنیم. کد اخلاق به شماره IR.SSRI.REC.1397.011 توسط دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ورامین پیشوا اخذ شده است.



## References

1. Samavati sharif MA, Siavashi HA, Physiology Exercise ,Publication:physical education and science sport.1394.(In Persian)
2. Nakhaee MR, Pakravan M, Prevalence and reasons for nutritional supplement use among athletes in body building gyms.J.Rafsanjan un.med.sci.2014;12(11): 873-880. (In Persian)
3. Wu RE,Huang WC,Liao CC, Chang YK, Kan NW, Huang CC, Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. *Molecules*. 2013;18(4):4689-4702.
4. Hassanpour Z, Amiri F. Anti-tumor effects of resveratrol in breast cancer.*Rsjiums*. 1395;2(2):1-9.(In Persian)
5. Brito Oliveira A, Silva Monteiro V, Navegantes -Lima K, et al. Resveratrol role in autoimmune disease. *Nutrients*.2017; 9(12): 1306.
6. Pasinetti GM,Wang J, Marambaud P, et al. Neuroprotective and metabolic effects of resveratrol:therapeutic implications for Huntington's disease and other neuro - degenerative disorders. *Exp.Neurol*.2011; 232(1):1-6.
7. Han W, Guan-Nan L, Jun X, Ran L, Qin-Hua C,et al. Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- $\beta$ /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:5.
8. Jamali Qarakhlanou B, Ebrahimi Kalan A,Tofighi A. Effect of resveratrol and aerobic exercise on some cardiovascular risk factors in rats with acute myocardial infarction.*J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* .2017;25 (6):501-11.(In Persian).
9. Jeong HK ,Gautam S, Jae YU, Muthu KS, Frank A, Alan PK, et al. The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2589-2603.
10. Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qarakhlanou B. The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. *Iran. J. Phys. Pharmacol*. 2017;211-221.
11. Kim HJ, Kim IK, Song W, Lee J, Park S. The synergic effect of regular exercise and resveratrol on kainite-induced oxidative stress and seizure activity in mice. *Neurochemical research*. 2013;38(1):117-122.
12. Malekyian-Fini E, Kaviani-Nia A, Mahmoudi F. The interactive effect of aerobic training and resveratrol Supplementation on C-reactive protein and metabolic profiles in women with type 2 diabetes.*Feyz* 2015; 19(5): 372-81.
13. Hashemian M, Shabestari M, Jabari AF, Azizi H. The role of glucose-insulin-potassium therapy in the treatment of acute myocardial infarction:A review article. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2012; 65: 206-16.(In Persian)
14. Hasani S, Habibian M. The effect of regular high-intensity interval exercise on some apoptotic factors in the brain tissue of old female rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*.2018; 22(2):128-133.(In Persian)
15. Honarpisheh S, Nazemzadegan G, Daryanoosh F,Samadi M,Eskandari M, Hasanpor M. The effect of short term,3 and 5

- days of continuous endurance and HIIT on the serum BDNF in healthy rats. *Journal of Urmia University of Medical Sciences*.2016; 27(1):74-82. (In Persian)
16. Arneson W, Brickell J. *Clinical chemistry; a laboratory perspective*, 2007.
  17. Kan NW, Ho CS, Chiu YS, Huang WC, Chen PY. Effects of resveratrol supplementation and exercise training on exercise performance in middle- age mice. *Molecules*. 2016;319-324.
  18. Ayca B, Sener A, Apikoglu Rabus S, Oba R. The effect of exercise on urinary gamma-glutamyltransferase and protein levels of volleyball players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2006;46(4):623-7.
  19. Shavandi N, Malekyian Fini E, Saremi A, Tabibi rad S. Effect of short-term Resvin supplementation on total antioxidant capacity, super oxide dismutase, and creatine kinase in elite women volleyball players. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*.2013; 8(3):79-86.
  20. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdo A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutritionresearch*. 2014;34(8):37-843
  21. Burtscher M, Gatterer H, Dünnwald T, Pesta D, Faulhaber M, Netzer N, et al H. Effects of supervised exercise on gamma-glutamyltransferase levels in patients with isolated impaired fasting glucose and those with impaired fasting glucose plus impaired glucose tolerance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120(8):445-50.
  22. Hyo-Jae Son, Soo-Young Kim, Sunyoung Chun, Ji-Soo Seo. Relationship between Exercise and Gamma-Glutamyltransferase in Korean. *Korean J Fam Pract*. 2016; 6(1): 8-13.
  23. Burgess TA, Robich MP, Chu LM, Bianchi C, Sellke FW. Improving glucose metabolism with resveratrol in a swine model of metabolic syndrome through alteration of signaling pathways in the liver and skeletal muscle. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2011;146(5):556-64.
  24. Kaffashi Elahi R. Protective effects of Resveratrol against chemotherapy drug Cisplatin induced hepatotoxicity in the rat. *Journal of Veterinary Clinical Pathology*. 2014;7(28):286-299.
  25. Fruchart Jc, Staels B, Duriez P. PPAR-alpha in lipid and lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis, Hypertension and Diabetes*. 2011; 8: 3-16.
  26. Brownsey Rw, Boone An, Elliott Je, Kulpa Je, Lee Wm. Regulation of acetyl-CoA carboxylase. *Biochem Soc Trans*.2006;34(2): 223-7
  27. Gharib MH, Ghatreh Samani K, ZarrinAbadi Z, Mokhtari M, Heydarian E. Effect of resveratrol supplementation on antioxidant parameters, lipids profile and several biochemical indices in type 2 diabetic patients: A double-blind randomized-controlled clinical trial. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology*. 2018; 12(4):42. (In Persian)
  28. Kakeh-Baraei S, Niroumand E, Khazaei M. Bio pharmacologic properties of resveratrol. *J Isfahan Med Sch*. 2015; 32(308):1879-96. (In Persian)
  29. Vosadi E, Barzegar H, Borjianfard M, Effect of endurance and HIIT on BDNF in the rat

- hippocampus, SJ OF ILAM university of Med. Sci.,1394;23(6):1-9.(In Persian)
30. Alivand F, Karimzadeh F ,The Effect of Exercise on the Memory Improvement: a review of cellular and molecular mechanisms, 1394;2(4):123-130.
  31. Fazelzadeh M, Mohammadi Z, Ebrahimian S, The acute effect of aerobic and anaerobic exercise on serum levels of BDNF and CRP in active men, Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services, 2017 ;39(5):49-56.
  32. Skandari M, Nazemzadegan Gh, Daryanosh F, et al. Comparative effect of single bout of .continuous endurance and high intensity interval exercise on serum BDNF in rat,Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June, 2016; Vol. 20, No 2, Pages 141-146.
  33. Goggi J, Pullar I.A, Carney SL, Bradford HF. The control of BDNF release from striatal rat brain slices. Brain Research.2003;967(1-2):201-209.
  34. Park S, Ahmad F,Philp A,et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. Cell.2012;148(3):421-433.
  35. Menzies K, Singh K, Saleem A, Hood D. Sirtuin1-mediated Effects of Exercise and Resveratrol on Mitochondrial Biogenesis. The Journal of Biological Chemistry. 2013;288: 6968-6979.
  36. Zheng Y, Zhao Z, et al .Effects of dietary resveratrol supplementation on hepatic and serum pro-/anti-inflammatory activity in juvenile GIFT tilapia, Oreochromis niloticus. Developmental & Comparative Immunology. 2017;73:220-228.
  37. Wang Z, Gu J, Wang X, Xie K, et al. Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK. Pharmacol Biochem Behav. 2013;112:104-10.
  38. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. Neuroscience. 2008;155: 751-
  39. Rasmussen P, Brassard P, Adser H, Martin V. et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise. Exp.physiol. 2009; 94(10):1062-1069.
  40. Barzegar H, Vasdi E, Borjianfard M. Effect of differential training on Derived Neurotrophic Factor in the Rat Hippocampus. Exercise Physiology. 1393; 24:99-108.
  41. Fereidoni M, Jahanbakhshi S. A Review of Resveratrol Effects on Longevity. Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences. 1393;23(3):54-72.(In Persian)

## The Effect of Continuous Training Course Exercises and Resveratrol Supplementation on Serum BDNF and GGT in Male Rats

***Nameni F<sup>1\*</sup>, Akraminya P<sup>2</sup>***

1. Faculty of Physical Education, Varamin Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

2. Msc. Varamin Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

Received: Nov. 25, 2019

Accepted: Dec. 18, 2019

### Abstract

**Background:** Continuing training programs can improve sport performance. However, these exercises can cause pressure on the hormonal and metabolic systems. Resveratrol might be effective on the improvement of the alterations induced by continuing training. The present study investigated the simultaneous effect of resveratrol consumption and continuous exercise on BDNF and GGT.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 24 rats were randomly divided into the 2 groups of continuous exercises, and resveratrol supplement + continuous exercises. Resveratrol solution was administered to the resveratrol + continuous exercises group for 8 weeks, each day 8 mg per 100 g of the body weight. The treadmill continuous training program was carried out for 8 weeks. At the end of the course, blood was obtained for measuring the indices of BDNF and GGT. These indices were analysed by SPSS software, version 22.

**Results:** The results indicated the higher mean of GGT and the lower mean of BDNF in the continuous training + resveratrol compared to the continuous exercises group. The use of resveratrol caused a significant increase in BDNF ( $P = 0.007$ ) and GGT ( $P = 0.06$ ) in the continuous training+ resveratrol group.

**Conclusion:** The results of the present study showed that continuous exercise + resveratrol consumption were effective on controlling and improving the indices changes in BDNF and GGT. The simultaneous effect of supplementation and exercise increased the metabolic, neurological and protective opposite effects.

**Keywords:** Resveratrol, continuous training, BDNF, GGT.

**\*Citation:** Nameni F, Akraminya P. The Effect of Continuous Training Course Exercises and Resveratrol Supplementation on Serum BDNF and GGT in Male Rats. *Yafte*. 2020; 21(4):106-117.