

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Aerobic Exercise With Vitamin C on Liver Enzymes and Total Antioxidant Capacity and Malondialdehyde in Rats with Alzheimer's Disease

Asiye Seyyed¹, Fatemeh Harfsheno¹, MaryamKhorasani nejad¹, Seyedeh Ommolbanin Ghasemian^{2*}, Hassan Johari¹

¹Department of Sport physiology, Behbahan Branch, Islamic Azad University, Behbahan, Iran.

²Department of Veterinary, Behbahan Branch, Islamic Azad University, Behbahan, Iran.

Correspondence

Seyedeh Ommolbanin Ghasemian
Email: ghasemian1249@yahoo.com

How to cite

Seyyed, A., Harfsheno, F., Khorasani nejad, M., Ghasemian, S. O., & Johari, H. (2023). Effect of Aerobic Exercise With Vitamin C on Liver Enzymes and Total Antioxidant Capacity and Malondialdehyde in Rats with Alzheimer's Disease. *Experimental Animal Biology Experimental Animal Biology*, 12(45), 33-43.

ABSTRACT

Statement of the problem: The liver is the main organ responsible for metabolic control and metabolic detoxification, which significantly contributes to the clearance of beta-amyloid plaques.

Aim: The present study aimed to investigate the effect of aerobic exercise with a supplement of vitamin C on liver enzymes and total antioxidant capacity (TAC) values in rats with Alzheimer's disease.

Materials and Methods: This was an experimental and fundamental research with a post-test and a control group conducted on 35 aged male Sprague-Dawley rats. The samples were randomly assigned to five groups (7 cases in each group), including 1) Alzheimer, 2) the healthy, 3) the exercise group, 4) the vitamin C, and 5) the exercise+vitamin C group. Aerobic exercise was continued for eight weeks, Total protein in liver tissue was measured to assess TAC, Malondialdehyde (MDA), alanine aminotransferase (AST), alkane phosphatase (AST), and aspartate aminotransferase (AST) levels.

Results: The values of AST, ALT and ALP, MDA, and TAC in the control group with Alzheimer's disease were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). After the intervention, AST, ALT, and ALP in the exercise and vitamin C supplement groups were significantly lower than in the non-exercise groups ($P = 0.001$).

Conclusion: Aerobic exercise and vitamin C supplementation are effective in improving liver factors in rats with Alzheimer's disease; however, they have no therapeutic effect on MDA and TAC levels in rats with Alzheimer's.

KEYWORDS

Aerobic Exercise, Alzheimer's Disease, Liver Enzymes, Vitamin C

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

اثر تمرین هوازی همراه با ویتامین C بر آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای TAC و MDA در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر

آسیه سید^۱، فاطمه حرف‌شنو^۱، مریم خراسانی‌نژاد^۱، سیده ام‌البنین قاسمیان^{۲*}، حسن جوهری^۱

چکیده

بیان مساله: کبد، عضو اصلی مسئول کنترل متابولیک و سم زدایی متابولیک است که به طور قابل توجهی به پاکسازی پلاکهای بتا آمیلوئید کمک می‌کند. اختلال عملکرد کبدی ممکن است خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش دهد.

هدف: بررسی اثر یک دوره تمرین هوازی همراه با ویتامین C بر آنزیم‌های کبدی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی آلزایمری

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر یک تحقیق تجربی و بنیادی با پس‌آزمون و گروه کنترل بود که روی ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو-داولی بین ۱۴ تا ۱۶ ماه انجام شد. نمونه‌ها، به طور تصادفی به ۵ گروه (۷ سر در هر گروه) شامل (۱) آلزایمر، (۲) سالم، (۳) تمرین، (۴) ویتامین C و (۵) تمرین + ویتامین C تقسیم شدند. تمرین به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته تمرین هوازی بر نوار گردان پرداختند. پروتئین تام موجود در بافت کبد برای اندازه‌گیری TAC، MDA، سطوح آلانین آمینوترانسفراز (AST)، آلکانین فسفاتاز (AST) و اسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: مقادیر AST، ALT و ALP، MDA و TAC در گروه کنترل مبتلا به بیماری آلزایمر به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل سالم بود ($P < 0.05$). پس از مداخله، AST، ALT و ALP در گروه‌های تمرین و مصرف مکمل ویتامین C به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های عدم تمرین بود ($P = 0.001$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و مکمل دهی ویتامین C در بهبود فاکتورهای کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر موثر است. با اینحال، تاثیری بر میزان MDA و TAC ندارد.

واژه‌های کلیدی

تمرین هوازی، ویتامین C، آنزیم‌های کبدی، بیماری آلزایمر.

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران.
^۲گروه دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران.

نویسنده مسئول:

سیده ام‌البنین قاسمیان

رایانامه: ghasemian1249@yahoo.com

استناد به این مقاله:

سید، آسیه، حرف‌شنو، فاطمه، خراسانی‌نژاد، مریم، قاسمیان، سیده‌ام‌البنین و جوهری، حسن (۱۴۰۲). اثر تمرین هوازی همراه با ویتامین C بر آنزیم‌های کبدی و فاکتورهای TAC و MDA در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۲(۴۵)، ۳۳-۴۳.

مقدمه

بیماری آلزایمر به عنوان شایع‌ترین بیماری مزمن سالمندان، یک بیماری برگشت‌ناپذیر است که باعث تخریب نورون‌های سیستم عصبی می‌گردد، و از اولین علائم آن از دست دادن حافظه و دیگر فعالیت‌های فکری است (Scheltens *et al.*, 2016). مشخصه‌ی بارز این بیماری تشکیل پلاک‌های آمیلوئیدی متراکم موسوم به پلاک‌های پیری در مغز است. جز اصلی این پلاکها بتا آمیلوئید ($A\beta$) است (Gouras *et al.*, 2015). عدم تعادل بین تولید و پاکسازی $A\beta$ نقش اساسی در پاتوژنز آلزایمر ایفا می‌کند. بنابراین، استراتژی‌های حذف $A\beta$ از مغز در درمان آلزایمر اولویت دارند (Selkoe & Hardy, 2016). پیش‌بینی می‌شود که در سال ۲۰۵۰ میلادی در هر ۳۳ ثانیه یک فرد مبتلا به بیماری آلزایمر تشخیص داده شود (Lue *et al.*, 2017). این امر بر لزوم تلاش‌های بیشتر جهت یافتن راهکار درمانی مؤثر برای این بیماران تاکید دارد.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که کبد، عضو اصلی مسئول کنترل متابولیک و سم زدایی متابولیک است و به طور قابل توجهی به پاکسازی $A\beta$ کمک می‌کند. بنابراین، اختلال عملکرد کبدی ممکن است خطر ابتلا به آلزایمر را افزایش دهد (Cheng *et al.*, 2020). همچنین، یکی از عواملی که نقش موثری در آسیب‌شناسی و تخریب حافظه در بیماری آلزایمر دارد، استرس اکسیداتیو است. کاهش نورون‌ها در مناطق مربوط به یادگیری و حافظه، به خصوص در ناحیه‌ی هیپوکامپ یکی از علائم آلزایمر است. شواهد به وضوح نقش التهاب نورون‌ها و استرس اکسیداتیو را در آسیب‌شناسی این بیماری نشان داده‌اند (Verdile *et al.*, 2015). عوامل آنتی‌اکسیدان می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از پپتید بتا آمیلوئید از مرگ سلول عصبی جلوگیری نمایند (Aliev *et al.*, 2008).

اسید آسکوربیک (ویتامین C) به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی قوی شناخته شده است که دارای ویژگی‌های ضدالتهابی است. بدن انسان قادر به سنتز ویتامین C نیست در حالی که در کبد سایر پستانداران ویتامین C تولید می‌شود. ویتامین C علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانی، به عنوان یک نوروترانسمیتر در سیستم عصبی مرکزی نیز عمل می‌کند. از آنجایی که بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله آلزایمر با استرس اکسیداتیو در مغز مرتبط است و ویتامین C می‌تواند از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کند، احتمالاً استفاده از این فاکتور می‌تواند در جلوگیری و کاهش علائم الزایمر موثر باشد

(Monacelli *et al.*, 2017). اثرات حمایتی ویتامین C بر تغییرات هیستولوژیکی و بیوشیمیایی ناشی از سمیت مزمن فرمالدهید بر کبد موش‌های صحرایی نر در یک مطالعه تایید شده است (Nasiri *et al.*, 2015). استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان برای درمان آلزایمر، بر پایه فرضیه حفاظت نرونی آن‌ها می‌باشد. افزایش در تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از متابولیسم اکسیداتیو ممکن است تخریب نرونی مشاهده شده در آلزایمر را بیشتر کند. بنابراین، احتمالاً آنتی‌اکسیدان‌ها مانند ویتامین E و ویتامین C می‌توانند از جایگزینی آمیلوئید جلوگیری کنند و سمیت نرونی را کاهش دهند (Lange *et al.*, 2020).

همچنین، فعالیت ورزشی منظم و سیستماتیک می‌تواند منجر به سازگاری اندامگان و بهبود وضعیت‌های محیطی و مرکزی شود (Dinamarca *et al.*, 2008). اخیراً برخی مطالعات نشان داده است که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در فرآیندهای فیزیولوژیکی بسیاری در ارتباط با ورزش نقش دارد. فعالیت بدنی و ورزش با افزایش روند اکسیداسیون سلولی مانع تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود. رادیکال‌های آزاد مرتبط با بتا آمیلوئید می‌توانند با انجام پراکسیداسیون لیپیدها، اکسیداسیون پروتئین‌ها، کمک به شکل‌گیری گونه‌های اکسیژن فعال و انباشت کلسیم درون سلولی و میتوکندری، باعث مرگ نورون شوند (Giovanna *et al.*, 2010). که این پدیده در دراز مدت تخریب بافتی را به همراه دارد. در همین راستا Gomez و همکاران نشان دادند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط می‌تواند موجب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شود در حالی که انجام یک برنامه تمرینی با حجم بالا و در مدت طولانی می‌تواند موجب تخریب اکسیداتیو سلول شده و هموستاز آن را مختل کند (Gomez-Cabrera *et al.*, 2008). همچنین، فعالیت آنزیم‌های کبدی پلاسما می‌تواند تحت تأثیر فعالیت ورزشی تشدید شود که با توجه به مدت شدت نوع و شیوه تمرین متغیر است. مطالعات چندی تأثیر تمرین را بر تعدیل آنزیم‌های کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آلکالین فسفاتاز (ALP) مورد تایید قرار داده‌اند (Davoodi *et al.*, 2012; Shamsoddini *et al.*, 2015). با این حال برخی یافته‌ها تأثیر تمرینات هوازی تداومی بر برخی شاخص‌های سرمی آسیب بافت کبد تایید نمی‌کند (Ranjbar *et al.*, 2016).

بیماری آلزایمر، علاوه بر مشاهده علائم بالینی شامل اضطراب، افسردگی، پرخاشگری، پیچ و تاب‌های دمی و خونریزی اطراف چشم، آزمون حافظه و یادگیری توسط شاتل باکس و ماز Y ارزیابی شد و نمونه‌های بیمار با گروه کنترل سالم مقایسه شدند. به موش‌های غیرآلزایمری شامل گروه کنترل سالم نرمال سالین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته انجام شد. در ابتدا موش‌های صحرایی به مدت یک هفته، پنج جلسه در هفته روزانه ۱۰ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه با نوارگردان (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان، ایران) آشنا شدند. و برنامه تمرینات بر اساس پروتکل پیشنهاد شده در یک مطالعه قبلی طراحی شد (Moradi & Moradi, 2019). ابتدا تمرین گرم کردن موش‌ها برای ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه صورت گرفت. در هفته اول، نمونه‌ها برای مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. از هفته دوم تمرینات، سرعت نوار گردان ۲ متر بر دقیقه (برای هر هفته) و زمان ۴/۱ دقیقه برای هر هفته اضافه شد تا در هفته هشتم سرعت آن به ۲۴ متر بر دقیقه رسید و زمان در هفته هشتم به ۴۸ دقیقه تمرین رسید. زمان تمرین در کل دوره تحقیق، صبح بین ساعت‌های ۹ تا ۱۱ در نظر گرفته شد. همچنین، در طول دوره تحقیق، مکمل روزانه ویتامین C (اسکوربیک اسید) تهیه شده از شرکت سیگما آلدریج، آمریکا به صورت خوراکی در دکستروز یا طعم دهنده غذا حل شد و به صورت ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موش‌های صحرایی در دو گروه ویتامین C و ویتامین C بعلاوه تمرین به آنها خوراندند شد.

تشریح و نمونه برداری

نمونه مورد بررسی ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی به وسیله کتامین (۷۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ تا ۳ میلی گرم بر کیلوگرم) (ساخت شرکت آلفاسان، هلند) به صورت تزریقی با سرنگ (ساخت شرکت سوپا، ایران) بیهوش شدند. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل، بافت کبد موش‌های صحرایی استخراج و پس از شست و شو و توزین در دمای ۷۰- فریز شد.

برای بدست آوردن پروتئین تام موجود در بافت کبد، این بافت را درون هاون چینی نهاده و ازت مایع (ساخت تیلور وارتون، آمریکا) با دمای منهای ۲۵۶ سانتی گراد به اندازه ای که روی بافت را بپوشاند به آن اضافه شد تا بافت سریعاً کریستاله گردد. سپس با ضرباتی که بوسیله دسته هاون اعمال شد بافت به

ارتباط اختلال آنزیم‌های کبدی، گونه‌های فعال اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدی با اختلالات سیستم عصبی در مطالعات زیادی گزارش شده است. اگرچه نقش ورزش و استفاده از آنتی اکسیدان‌ها در متابولیسم کبدی در مطالعات بسیاری مورد تایید قرار گرفته است، اما اثر تعاملی آنها به خوبی شناخته نشده است. با توجه به اینکه آلزایمر بیماری خطرناکی است که کیفیت زندگی افراد را به شدت کاهش می‌دهد و همچنین یافته‌های متناقض مطالعات در خصوص اثر ورزش و مکمل دهی ویتامین C بر شاخص‌های کبدی و پراکسیداسیون لیپیدی، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین هوازی همراه با ویتامین C بر آنزیم‌های کبدی و مقادیر TAC و MDA در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر صورت گرفت.

روش کار

مطالعه حاضر یک تحقیق تجربی و بنیادی با با پس‌آزمون و گروه کنترل بود که روی ۳۵ سر موش صحرایی انجام شد.

نمونه آماری

نمونه مورد نظر از بین موش‌های صحرایی مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت انتخاب شد. تعداد ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی و سالمند با سن تقریبی بین ۱۴ تا ۱۶ ماه و محدوده وزنی ۲۷۰ تا ۳۲۰ گرم به عنوان نمونه انتخاب شدند.

طراحی مطالعه

در ابتدا ۳۵ سر موش صحرایی از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بهبهان خریداری و به محیط آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی این واحد منتقل و به مدت هفت روز جهت سازگاری در شرایط استاندارد از نظر نور، دما و رطوبت نگهداری شدند. در ادامه، نمونه‌ها، به طور تصادفی به ۵ گروه با تعداد مساوی (۷ سر) شامل (۱) گروه کنترل آلزایمر، (۲) گروه کنترل سالم، (۳) گروه تمرین، (۴) گروه ویتامین C و (۵) گروه تمرین + ویتامین C تقسیم شدند. یک هفته پس از سازگاری، موش‌های گروه‌های آلزایمری پس از ۱۲ ساعت ناشتایی با استفاده از تزریق صفاقی تک دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم تری میتل تین کلراید (Trimethyltin chloride) یا TMT (ساخت شرکت سیگما آلدریج، آمریکا) به بیماری آلزایمر مبتلا شدند (Chang et al., 2007). دو هفته پس از تزریق TMT جهت اطمینان از

ملاحظات اخلاقی

اصول اخلاقی کار بر اساس معاهده هلسینکی و تحت نظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بهبهان و با شناسه اخلاق IR.IAU.BEHBAHAN.REC.1401.015 رعایت و مصوب شد.

نتایج

میانگین متغیرهای TAC و MDA و فاکتورهای کبدی در گروه‌های مطالعه در جدول ۱ نمایش داده شده است. همانطور که مشاهده می‌شود، مقایسه میزان AST ($t=18/05$, $P=0/001$)، ALT ($t=-4/05$, $P=0/002$) و ALP ($t=-15/05$, $P=0/002$) حاکی از تفاوت معنی‌دار این فاکتورها در در گروه کنترل آزایمری و سالم بود. همچنین، بر اساس آنالیز واریانس تفاوت معنی‌داری از نظر متغیرهای TAC ($Z=3/03$, $P=0/03$) و MDA ($Z=4/01$) در گروه‌های مختلف مشاهده شد.

مقایسه بین گروهی از نظر متغیرهای TAC و MDA با استفاده از آزمون تعقیبی در جدول ۲ نمایش داده شده است. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل آزایمری از نظر متغیرهای TAC ($P=0/02$) و MDA ($P=0/009$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد. بنابراین، القا آزایمر باعث کاهش سطح TAC در گروه آزایمری گردید. با این حال، تفاوت معنی‌داری بین میزان TAC و MDA در گروه کنترل آزایمری و کنترل سالم در مقایسه با سایر گروه‌ها مشاهده نشد. همچنین، نتایج ارزیابی متغیر MDA در گروه‌های مختلف تحقیق با استفاده از آزمون توکی حاکی از آن بود که بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل آزایمری ($P=0/009$) تفاوت معنی‌داری وجود داشت، بنابراین، القا آزایمر باعث کاهش متغیر MDA در گروه آزایمری گردید.

صورت قطعه قطعه و شکننده در آمد به گونه‌ای که سلول‌ها جدار خود را از دست دادند و تمام محتویات موجود در سلول‌ها خارج گردید. سپس، یک سی‌سی فسفات بافر سالین به ازای هر یک میلی‌گرم بافت کبد به هاون چینی اضافه شد و اینکار تا زمانی که تمام محتویات موجود در هاون به صورت حلال درآید، ادامه پیدا کرد (Lee et al., 2009). محلول به دست آمده درون لوله آزمایش ریخته و به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد (ساخت شرکت سیگما، آلمان). در نهایت محلول رویی که حاوی پروتئین تام موجود در بافت کبد بود برای اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)، مالون دی‌آلدئید (MDA)، سطوح آلانین آمینوترانسفراز (AST)، آلکانین فسفاتاز (AST) و آسپارات آمینوترانسفراز (AST) مورد استفاده قرار گرفت. سطوح MDA، TAC، AST، AST و AST با استفاده از کیت‌های حیوانی مخصوص (ساخت شرکت Zellbio، آلمان) به ترتیب با حساسیت ۰/۱ میکرومول و ۰/۵ میکرون بر میلی‌لیتر (0.1U/MI) به روش رنگ سنجی آنزیمی تعیین شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ استفاده شد. آزمون‌های کولموگروف اسمیرنوف و شاپیروویک برای بررسی نرمالیتی داده‌ها بکار رفت. در صورت نرمال بودن، جهت بررسی اثر القا آزایمر بر متغیرهای کبدی بین دو گروه کنترل سالم و بیمار آزمون t مستقل و در صورت ناپارامتریک بودن داده‌ها از معادل ناپارامتریک آن یومن ویتنی استفاده شد. جهت تعیین میزان تغییرات میان گروه‌ها از روش آماری آنالیز واریانس (ANOVA) یک و دو طرفه راهه و در صورت معنی‌داری از آزمون‌های تعقیبی (Post Hoc) توکی و بونفرونی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها به صورت جفت استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

جدول ۱. میانگین متغیرهای TAC و MDA و فاکتورهای کبدی در گروه‌های مطالعه

AST (mg/dl)	ALT (mg/dl)	ALP (mg/dl)	MDA (mmol.ml)	TAC (mmol.ml)	گروه
۱۴۱ ± ۶/۳۲	۳۳/۱۶ ± ۵/۱۱	۲۶۱/۵ ± ۱۱/۲	۲۱/۵۵ ± ۶/۸۹	۰/۴۵ ± ۰/۱۹	کنترل آزایمری
۷۳/۵ ± ۶/۶۲	۲۴/۳۳ ± ۱/۵	۱۶۳ ± ۱۰/۶۷	۹/۸۲ ± ۳/۸۹	۱/۰۴ ± ۰/۷۴	کنترل سالم
۱۲۶ ± ۵/۴۷	۲۵/۶۶ ± ۳/۰۷	۲۳۰/۸۳ ± ۶/۷۹	۱۸/۶۷ ± ۲/۳۰	۰/۷۴ ± ۰/۳۸	تمرین
۱۱۴/۳۳ ± ۳/۰۱	۲۴/۳۳ ± ۲/۵	۲۳۰/۱۶ ± ۳/۱۸	۱۸/۴۵ ± ۶/۲۴	۰/۷۸ ± ۰/۳۴	ویتامین C
۹۸/۳۳ ± ۶/۲۵	۲۰/۸۳ ± ۲/۳۱	۱۸۵/۱۶ ± ۵/۴۹	۱۴/۷۹ ± ۶/۷۵	۰/۸۹ ± ۰/۲۱	تمرین + ویتامین C

جدول ۲. مقایسه بین گروهی از نظر متغیرهای TAC و MDA با استفاده از آزمون تعقیبی

MDA		TAC		متغیر	گروه
P-value	MD*	P-value	MD*	نسبت به سایر گروه‌ها	
۰/۰۰۹	۱۱/۷۲	۰/۰۲	-۰/۵۹	کنترل سالم	کنترل آلزایمری
۰/۸۹	۲/۸۸	۰/۴۸	-۰/۲۹	تمرین	
۰/۸۶	۳/۱	۰/۳۵	-۰/۳۳	ویتامین C	
۰/۲۴	۶/۷۷	۰/۱۲	-۰/۴۴	تمرین + ویتامین C	
۰/۰۷	-۸/۸۴	۰/۴۶	۰/۳	تمرین	کنترل سالم
۰/۰۸	-۸/۶۲	۰/۶۱	۰/۲۵	ویتامین C	
۰/۵۴	-۴/۹۵	۰/۹۲	۰/۱۴	تمرین + ویتامین C	
>۰/۹۹	۰/۲۲	۰/۹۹	-۰/۰۴	ویتامین C	تمرین
۰/۷۴	۳/۸۸	۰/۹۱	-۰/۱۵	تمرین + ویتامین C	
۰/۷۸	۳/۶۶	۰/۹۷	-۰/۱۱	تمرین + ویتامین C	ویتامین C

* تفاوت میانگین‌ها

با توجه به معنی دار بودن اثر عامل تمرین و مکمل ویتامین C جهت تعیین نوع اثر این متغیرها بر مقادیر AST، ALT و ALP از آزمون بونفرونی استفاده شد (جدول ۴). نتایج حاکی از آن بود که مقادیر AST در گروه‌های تمرین به طور معنی داری کمتر از گروه‌های عدم تمرین بود ($P=۰/۰۰۱$). همچنین، مقادیر AST در گروه‌های مصرف مکمل به طور معنی داری کمتر از گروه‌های عدم مصرف مکمل بود ($P=۰/۰۰۱$).

جدول ۴. آزمون بونفرونی جهت تعیین اثر عامل تمرین و مکمل

ویتامین C بر فاکتورهای کبدی

فاکتورهای کبدی	تمرین			مکمل ویتامین C		
	مقدار	مقیاس	مقیاس	مقدار	مقیاس	مقیاس
AST	۲/۲۱	۱۵/۵۰	۲۷/۱۶	۲/۲۱	۱۵/۵۰	۲۷/۱۶
ALT	۱/۴۰	۵/۵۰	۶/۸۳	۱/۴۰	۵/۵۰	۶/۸۳
ALP	۲/۹۷	۳۷/۸۳	۳۸/۵۰	۲/۹۷	۳۷/۸۳	۳۸/۵۰

آزمون بونفرونی نشان داد که مقادیر ALT و ALP در گروه‌های تمرین به طور معنی داری کمتر از گروه‌های عدم تمرین بود. همچنین، مقادیر ALT و ALP در گروه‌های مصرف مکمل به طور معنی داری کمتر از گروه‌های عدم مصرف مکمل بود ($P=۰/۰۰۱$).

جدول ۵ آزمون تعقیبی بونفرونی را برای بررسی نوع اثر تعامل تمرین و ویتامین C بر متغیر ALP نمایش می‌دهد. یافته‌ها حاکی از آن بود که کمترین میزان ALP به ترتیب متعلق به گروه‌های تمرین + ویتامین C، ویتامین C و تمرین می‌باشد. با

نتایج آزمون تحلیل واریانس دو راهه جهت بررسی اثر تمرین هوازی و ویتامین C بر مقادیر فاکتورهای کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر در جدول ۳ نمایش داده شده است. یافته‌ها حاکی از آن بود که تمرین ($F=۴۸/۸$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۴۸/۸$) و مکمل ویتامین C ($F=۱۴۹/۹۳$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۱۴۹/۹۳$) در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر اثر معنی داری بر AST در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر دارد. ارزیابی فاکتور کبدی ALT در گروه‌های مختلف نشان داد که تمرین ($F=۱۵/۳۶$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۱۵/۳۶$) و مکمل ویتامین C ($F=۳۳/۷$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۳۳/۷$) اثر معنی داری بر مقادیر ALT در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر دارد. همچنین، ارزیابی فاکتور کبدی ALP حاکی از اثر معنی دار عامل تمرین ($F=۱۶۲/۰۴$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۱۶۲/۰۴$) و مکمل ویتامین C ($F=۱۶۷/۸$, $P=۰/۰۰۱$, $F=۱۶۷/۸$) و تعامل تمرین و مکمل ویتامین C ($F=۵/۸۱$, $P=۰/۰۰۲$, $F=۵/۸۱$) بر مقادیر ALP در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر بود.

جدول ۳. آزمون تحلیل واریانس دو راهه اثر تمرین هوازی و ویتامین C بر مقادیر فاکتورهای کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر

فاکتورهای کبدی	گروه	F	سطح معنی داری	اندازه اثر
AST	تمرین	۴۸/۸۰	۰/۰۰۱	۰/۷۰
	ویتامین C	۱۴۹/۹۳	۰/۰۰۱	۰/۸۸
	تمرین + ویتامین C	۰/۰۵۱	۰/۸۲	۰/۰۰۳
ALT	تمرین	۱۵/۳۶	۰/۰۰۱	۰/۴۳
	ویتامین C	۲۳/۷۰	۰/۰۰۱	۰/۵۴
	تمرین + ویتامین C	۲/۰۳	۰/۱۷	۰/۰۹۲
ALP	تمرین	۱۶۲/۰۴	۰/۰۰۱	۰/۸۹
	ویتامین C	۱۶۷/۸۰	۰/۰۰۱	۰/۸۹
	تمرین + ویتامین C	۵/۸۱	۰/۰۲	۰/۲۲

مکانیسم تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، بهبود متابولیسم قند و چربی‌ها و بیوژنز میتوکندریایی در بهبود عملکرد کبد نقش دارد (Bherer et al., 2013; Pillon Barcelos et al., 2017).

مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر، نتایج یک مطالعه حاکی از آن بود که هشت هفته تمرین هوازی منظم سطح آنزیم‌های AST و ALT را کاهش می‌دهد (Shamsoddini et al., 2015). در یک مطالعه دیگر، تمرین عضلانی باعث افزایش نسبت ALT/AST گردید (Vakili et al., 2019). همچنین، مطالعات Ramos و Korivi نشان دادند که یک جلسه تمرین وامانده ساز منجر به افزایش میزان مالون دی‌آلدئید بافت کبد و آنزیم‌های سرمی نشانگر آسیب کبدی (AST، ALT و ALP) می‌گردد (Korivi et al., 2012; Ramos et al., 2013). با توجه به اینکه تمرینات ورزشی هوازی با شدت و مدت بالا موجب برهم خوردن تعادل اکسیدان آنتی‌اکسیدانی سلول‌های کبدی و بروز استرس اکسایش در سلول‌های کبدی و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی غشا سلولی و آسیب سلول‌های کبدی و رهایش آنزیم‌های AST و ALT به سیستم گردش خون می‌شوند، تمرینات تک جلسه‌ای و تمرینات با شدت بالا می‌تواند منجر به افزایش آنزیم‌های کبدی و استرس متابولیکی می‌شود. تمرینات بلند مدت و منظم با تولید مکرر رادیکال‌های آزاد ناشی از ایسکمی و انتشار مجدد خون موجب تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی بافت کبد می‌شود. همچنین، غلظت آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی بافت کبدی نیز با تمرینات هوازی افزایش می‌یابد. در نتیجه ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام سلول‌های کبدی با تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی بافت کبد، در نتیجه تمرینات هوازی بهبود می‌یابد (Fernandes et al., 2020).

دیگر نتایج تحقیق حاضر نشان داد مصرف مکمل ویتامین C موجب کاهش AST، ALT و ALP در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر می‌گردد. بافت کبد مرکز اصلی سنتز ویتامین C است. علاوه بر تاثیرات این ویتامین بر اندام‌های محیطی، ویتامین C دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در بافت مغز می‌باشد. مطالعات اخیر حاکی از این است که ویتامین C می‌تواند آسیب‌های سلولی در جراحات کبدی ایمونولوژیک را تعدیل کند و همچنین می‌تواند موجب بهبود واکنش‌های آماسی و جراحات کبدی ناشی از تترا کلرید کربن در موش و نیز منوسدیم گلوتامات در موش صحرایی شود (Rai et al., 2013). در این خصوص، مطالعه Rai و همکاران افزایش میزان عوامل

توجه به اینکه اثر گروه تمرین + ویتامین C از هر دو گروه بالاتر است، می‌توان نتیجه گرفت که تمرین و مکمل ویتامین C دارای اثر سینرژیستی بر کاهش مقادیر ALP در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر می‌باشد.

جدول ۵. آزمون تعقیبی بونفرونی برای بررسی نوع اثر تعامل تمرین و

ویتامین C بر متغیر ALP

گروه	مصرف مکمل C	عدم مصرف مکمل C
تمرین	۱/۴۲	۱/۰۰۲
عدم تمرین	۰/۶۱	۰/۴۵

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد القاء آلزایمر باعث کاهش TAC و افزایش MDA و آنزیم‌های کبدی در بافت کبد موش‌های آلزایمری می‌گردد. پس از مداخله، یک دوره تمرین هوازی همراه با ویتامین C تغییری در سطح MDA و TAC بافت کبد در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر ایجاد نکرد. در حالی که، تمرین هوازی موجب کاهش سطوح AST، ALT و ALP در موش‌های صحرایی مبتلا به آلزایمر گردید.

یکی از بهترین مکان‌های بافتی که می‌تواند حاوی نشانگر زیستی مؤثر باشد پلاسما است، زیرا پلاسما دارای اطلاعات با ارزشی درباره بسیاری از بیماری‌ها بوده و بدست آوردن نمونه پلاسمایی نیز بسیار ساده می‌باشد (McGill, 2016). در این مطالعه نیز بیومارکرهای پلاسما از بافت کبد اندازه‌گیری شدند. بر اساس مطالعات جدید سالمندی با بروز اختلالات متابولیکی در کبد همراه است که می‌تواند ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در متابولیسم چربی‌ها باشد. علاوه بر این، اختلال در آنزیم‌های کبدی با سمیت عصبی در ارتباط است، به گونه‌ای که افزایش آنزیم‌های کبدی در سرم با افزایش عوامل التهابی در خون همراه است (Ellinger et al., 2011). عوامل التهابی ایجاد شده با جریان خون به مغز منتقل می‌شوند و این امر منجر به افزایش سیتوکاین‌های التهابی در میکروگلیا می‌گردد. اختلال در آنزیم‌های کبدی با اختلال در متابولیسم گلوکز در مغز همراه است و در نهایت افزایش AST و ALT با افزایش مقادیر آمیلوئید بتا در ارتباط است (Ferri et al., 2022).

ورزش و فعالیت بدنی منظم اثرات سودمندی بر اعضای بدن و به ویژه مغز دارد. فعالیت ورزشی در مرحله اول منجر به افزایش جریان خون، بهبود سیستم عصبی و هماهنگی بهتر عضلات و اعصاب در مغز و بهبود عملکرد ذهنی می‌شود. فعالیت ورزشی با

قبلی حاکی از اثر مثبت مکمل دهی ویتامین C بر سطوح اسید اسکوربیک سرمی و متعاقبا افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام می‌باشد (Lee et al., 2009)، در مطالعه حاضر این یافته مورد تایید قرار نگرفت.

مشابه مطالعه حاضر، یوسف پور و همکاران نشان دادند که ۸ هفته تمرین تناوبی شدید تأثیری بر میزان فعالیت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلازما ندارد (Usefpor et al., 2017). مطالعه پاکنیا و همکاران نیز اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی را بر شاخص MAD و TAC در سرم موش‌های نر آلزایمری رد کرد (Paknia et al., 2022). این یافته توسط سایر مطالعات نیز مورد تایید قرار گرفته است (Mehri, 2020). با این حال، یافته‌های یک مطالعه نشان داد که تمرین تناوبی سرعتی میزان ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام بافت کبدی موش‌های صحرایی را افزایش می‌دهد. (Ahmadi et al., 2022). همچنین، مطالعات Ramos و Korivi نشان دادند که یک جلسه تمرین وامانده ساز منجر به افزایش میزان مالون دی‌آلدئید بافت کبد می‌گردد (Korivi et al., 2013; Ramos et al., 2012). مطالعه وصالی و همکاران نیز اثر تعامل شنای استقامت و مکمل ویتامین C، بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو در موش‌های نر صحرایی را بر کاهش سطح MDA در مقایسه با گروه تمرین تایید کرد (Vesali Akbarpour & Samavati Sharif, 2016). یافته‌های یک دیگر نیز حاکی از اثر بخشی تمرین تناوبی سرعتی بر کاهش مالون دی‌آلدئید در موش‌ها بود (Beyranvand & Rahmani, 2022). این یافته‌ها توسط سایر مطالعات نیز مورد تایید قرار گرفت (Delwing-de Lima et al., 2018; Zolfeghar, 2012; Didani et al., 2012). با این حال، هیچکدام از مطالعات مذکور متمرکز بر نمونه‌های دارای آلزایمر نبود. تفاوت‌های بدست آمده از مطالعات مختلف ممکن است در نتیجه تفاوت نمونه‌های مورد ارزیابی باشد. در مطالعه حاضر موش‌های آلزایمری مورد بررسی قرار گرفتند. همچنین، این ناهمخوانی ممکن است به دلیل تفاوت در نوع مکمل و نوع تمرین باشد. یافته‌های یک مطالعه مشابه که روی موش‌های آلزایمری صورت گرفته بود حاکی از اثرات مثبت پیش‌درمانی تمرین بر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی و افزایش TAC بود (Melo et al., 2019). این تناقض ممکن است در نتیجه تفاوت روش بکار رفته در مطالعه مذکور باشد، چرا که در مطالعه حاضر اثر درمانی مورد ارزیابی قرار گرفت نه پیش‌درمانی. نتایج تحقیقات پیشین در زمینه تمرین ورزشی بسته به شدت و مدت تمرین و تأثیر آن بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو متفاوت است.

نروتروفیک مشتق از مغز را در پی مصرف ویتامین C گزارش کرد (Rai et al., 2013). یافته‌های یک مطالعه نشان داد که مقادیر ALT و AST سرم در موش‌های دریافت‌کننده ویتامین C کمتر از موش‌های در معرض متوتروکسات بود. همچنین، موش‌های در معرض ویتامین C و متوتروکسات، تغییرات هیستولوژیکی کمتری نسبت به گروه در معرض متوتروکسات داشتند (Jamali, 2018). همچنین، مطالعه سلطانیان و همکاران نشان داد که میزان آنزیم‌های ALT، AST، ALP، پروتئین تام و آلبومین در گروه‌های دریافت ویتامین C کمتر از گروه‌های دریافت‌کننده استات سرب بود (Soltaniyan et al., 2016). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که تمرین هوازی و مکمل ویتامین C دارای اثر سینرژیستی بر کاهش ALP در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر می‌باشد. با این حال تعامل تمرین و مکمل ویتامین C بر کاهش ALT و AST معنی‌دار نبود. در زمینه تأثیر همزمان تمرینات ورزشی و مکمل ویتامین C بر آنزیم‌های کبدی مطالعات محدودی انجام شده است. مطالعه عباسی و همکاران نیز نشان داد تمرین هوازی همراه با مصرف استرادیول و ویتامین C به مدت شش هفته منجر به کاهش ALT و AST در موش‌های صحرایی اورکتومی شده گردید (Abbsidarehbidi & Bambaiechi, 2019). با توجه به تحقیقات انجام شده به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با مکانیسم افزایش جریان خون، افزایش اندورفین، بهبود کاتکولامین‌ها، بهبود نوراپی‌نفرین و دوپامین، افزایش شکل‌پذیری سیناپسی و بهبود سیستم عصبی منجر به بهبود عملکرد ذهنی می‌شود. ورزش با تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، بهبود متابولیسم قند و چربی‌ها و بیوزنز میتوکندریایی در بهبود عملکرد کبد نقش دارد (Pillon Barcelos et al., 2017; Slattery et al., 2015). همچنین، ویتامین C با مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش پایداری غشاء، بهبود متابولیسم گلوکز منجر به بهبود عملکرد ایمنی کبد و کاهش آنزیم‌های کبدی می‌شود (Eze et al., 1995; Paolisso et al., 2012). از آنجاییکه این دو فرایند از مسیرهای جداگانه در بهبود عملکرد آنزیم‌های کبدی می‌شوند، نمی‌توانند در بهبود برخی آنزیم‌های کبدی اثر یکدیگر را تقویت کنند.

دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین، ویتامین C و تمرین بعلاوه ویتامین C اثر معنی‌داری بر متغیرهای MAD و TAC در بافت کبد موش‌های صحرایی آلزایمری در گروه‌های مداخله نسبت به گروه کنترل آلزایمری نداشت. با اینکه یافته‌های

پیشنهادات و محدودیت‌ها

عدم کنترل فعالیت‌های روزانه موش‌های صحرایی و عدم در نظر گرفتن آسیب‌های احتمالی در هنگام تمرین از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود. با توجه به نقش تمرین در متابولیسم چربی‌ها و تعامل چربی‌ها در اختلال کبدی، عدم ارزیابی نیمرخ چربی، سیستم آنتی‌اکسیدانی بافت کبد و ارزیابی نقش تمرین در گلیکولیز و گلوکوژئوژنز در بافت کبد و ارتباط آن با آنزیم‌های کبدی از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر باشد. از آنجا که در ادبیات تحقیق یافته‌های متناقضی در خصوص تمرین هوازی به همراه مصرف ویتامین C بر افزایش سطح TAC و MDA در بافت کبد موش‌های آلزایمری یافت شد، انجام مطالعات بیشتر در این خصوص با تمرکز بر نمونه‌های دارای آلزایمر و در نظر گرفتن تمرینات مختلف از نظر نوع، شدت و مدت تمرین مورد توصیه می‌باشد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان وجود ندارد.

تمرینات استقامتی موجب پایین آمدن چربی خون و LDL پلاسمایی می‌شوند. بنابراین، بخشی از کاهش در سطوح MDA ممکن است ناشی از کاهش دسترس بودن اسیدهای چرب باشد. هر چند که می‌توان سایر عوامل مانند بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد را مد نظر قرار داد (Michalczyk *et al.*, 2008). به‌طور کلی سه عامل درگیر در این کاهش عبارتند از کاهش تولید رادیکال‌های آزاد در بدن (تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی)، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و به تعادل رسیدن سیستم‌های اکسایشی بدن که باعث جلوگیری از پراکسیداسیون لیپید می‌شود. ویتامین C نیز از طریق اهداء الکترون به رادیکال‌های آزاد و تبدیل شدن خود به رادیکال اسید اسکوربیک، از استرس اکسیداتیو جلوگیری کرده و باعث ممانعت از افزایش سطوح MDA می‌شود (GÖKBEL, 2006). با این حال، باید این نکته در نظر گرفته شود که احتمالاً تمرین استقامتی و مکمل دهی ویتامین C نمی‌تواند اثرات درمانی در موش‌هایی که دچار آلزایمر شده‌اند، داشته باشد.

REFERENCES

- Abbsidarehbidi, M., & Bambaiechi, E. (2019). Comparison of the effects of aerobic training with vitamin C and estradiol on markers of the liver among ovariectomized and normal rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 27(2), 198-209.
- Ahmadi, M., Rahmani, M., & Khalili Najafabadi, M. (2022). The effect of sprint interval training on plasma liver enzymes, liver tissue total-antioxidant-capacity and malondialdehyde in male rats. *Daneshvar Medicine*, 30(2), 50-60.
- Aliev, G., Obrenovich, M. E., Reddy, V. P., Shenk, J. C., Moreira, P. I., Nunomura, A., ... Perry, G. (2008). Antioxidant therapy in Alzheimer's disease: theory and practice. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 8(13), 1395.
- Beyranvand, M., & Rahmani, M. (2022). The effect of sprint interval training on lipid peroxidation, total antioxidant capacity and heart tissue fibrosis in healthy rats. *Daneshvar Medicine*, 30(1), 84-94.
- Bherer, L., Erickson, K. I., & Liu-Ambrose, T. (2013). Physical exercise and brain functions in older adults. In (Vol. 2013): Hindawi.
- Chang, C.-K., Huang, H.-Y., Tseng, H.-F., Hsuuw, Y.-D., & Tso, T. K. (2007). Interaction of vitamin E and exercise training on oxidative stress and antioxidant enzyme activities in rat skeletal muscles. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(1), 39-45.
- Cheng, Y., Tian, D.-Y., & Wang, Y.-J. (2020). Peripheral clearance of brain-derived A β in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic perspectives. *Translational neurodegeneration*, 9, 1-11.
- Davoodi, M., Moosavi, H., & Nikbakht, M. (2012). The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients.
- Delwing-de Lima, D., Ulbricht, A. S. S. F., Werlang-Coelho, C., Delwing-Dal Magro, D., Joaquim, V. H. A., Salamaia, E. M., ... Desordi, L. (2018). Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. *The journal of physiological sciences*, 68, 699-706.
- Dinamarca, M.C., Arrázola, M., Toledo, E., Cerpa, W.F., Hancke, J., & Inestrosa, N.C. (2008). Release of acetylcholinesterase (AChE) from β -amyloid plaques assemblies improves the spatial memory impairments in APP-transgenic mice. *Chemico-biological interactions*, 175(1-3), 142-149.
- Ellinger, J. J., Lewis, I. A., & Markley, J. L. (2011). Role of aminotransferases in glutamate metabolism of human erythrocytes. *Journal of biomolecular NMR*, 49, 221-229.
- Eze, E., Dawud, F., Zainab, A., Jimoh, A., Malgwi, I., & Isa, A. (2012). Preliminary studies of effects of vitamin C and zinc on some liver enzymes in alloxan-induced diabetic wistar rats. *Asian J Med Sci*, 4(1), 17-22.

- Fernandes, M. S. d. S., Silva, L. d. L. d. S. e., Kubrusly, M. S., Lima, T. R. L. d. A., Muller, C. R., Américo, A. L. V., ... Lagranha, C. J. (2020). Aerobic exercise training exerts beneficial effects upon oxidative metabolism and non-enzymatic antioxidant defense in the liver of leptin deficiency mice. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 588502.
- Ferri, E., Rossi, P. D., Scicchilone, M., Lucchi, T. A., & Arosio, B. (2022). Liver Enzymes in a Cohort of Community-Dwelling Older Persons: Focus on Sex Contribution. *Nutrients*, *14*(23), 4973.
- Giovanna, C., Cecchi, C., Pensalfini, A., Bonini, S. A., Ferrari-Toninelli, G., Liguri, G., ... Uberti, D. (2010). Generation of reactive oxygen species by beta amyloid fibrils and oligomers involves different intra/extracellular pathways. *Amino acids*, *38*, 1101-1106.
- GÖKBEL, H. (2006). Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *European Journal of General Medicine*, *3*(3), 126-131.
- Gomez-Cabrera, M.-C., Domenech, E., & Viña, J. (2008). Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training. *Free radical biology and medicine*, *44*(2), 126-131.
- Gouras, G. K., Olsson, T. T., & Hansson, O. (2015). β -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, *12*, 3-11.
- Jamali, J. S. K., N. (2018). The effect of vitamin C consumption on liver damage after methotrexate consumption in rats. *Quarterly Journal of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch*, *28*(1), 44-49.
- Korivi, M., Hou, C.-W., Huang, C.-Y., Lee, S.-D., Hsu, M.-F., Yu, S.-H., ... Kuo, C.-H. (2012). Ginsenoside-Rg1 protects the liver against exhaustive exercise-induced oxidative stress in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012.
- Lange, K.W., Lange, K.M., Nakamura, Y., & Li, S. (2020). Do natural antioxidants play a role in Alzheimer's disease? *Journal of Food Bioactives*, *11*.
- Lee, S.-P., Mar, G.-Y., & Ng, L.-T. (2009). Effects of tocotrienol-rich fraction on exercise endurance capacity and oxidative stress in forced swimming rats. *European journal of applied physiology*, *107*, 587-595.
- Lue, L.-F., Guerra, A., & Walker, D. G. (2017). Amyloid beta and tau as Alzheimer's disease blood biomarkers: promise from new technologies. *Neurology and therapy*, *6*, 25-36.
- McGill, M. R. (2016). The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI journal*, *15*, 817.
- Mehri, A. (2020). Effect of 8 weeks aerobic training and supplementation of resveratrol on oxidative marker MDA and Antioxidant SOD and GPX cardiomyocytes tissue in streptozotocin-diabetic rats.
- Melo, C. S., Rocha-Vieira, E., Freitas, D. A., Soares, B. A., Rocha-Gomes, A., Riul, T. R., ... Carvalho, L. E. D. (2019). A single session of high-intensity interval exercise increases antioxidants defenses in the hippocampus of Wistar rats. *Physiology & behavior*, *211*, 112675.
- Michalczyk, M., Kłapcińska, B., Sadowska-Krępa, E., Jagsz, S., Pilis, W., Szołtysek-Bołdys, I., ... Kempa, K. (2008). Evaluation of the blood antioxidant capacity in two selected phases of the training cycle in professional soccer players. *Journal of Human Kinetics*, *19*(2008), 93-108.
- Monacelli, F., Acquarone, E., Giannotti, C., Borghi, R., & Nencioni, A. (2017). Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients*, *9*(7), 670.
- Moradi, A., & Moradi, F. (2019). The Effect of Eight Weeks of Sprint Interval Training on Levels of Lipocalin-2, Lipid Profile, Body Composition and Some Components of Physical Fitness of Young Female Volleyball Players: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, *18*(8), 769-782.
- Nasiri, E., Ansar, M., Gazor, R., & Rahmani, A. (2015). The effect of vitamin C on formaldehyde-induced liver injury in male rats. *Journal of North Khorasan University of Medical Sciences*, *6*(4), 947-955.
- Paknia, S., Sharif, M. A. S., & Heidarianpour, A. (2022) The Effect of Resistance Training Along with Hawthorn Supplementation on Some Indices of Oxidative Stress in Alzheimer's Male Rats.
- Paolisso, G., Balbi, V., Volpe, C., Varricchio, G., Gambardella, A., Saccomanno, F., ... D'Onofrio, F. (1995). Metabolic benefits deriving from chronic vitamin C supplementation in aged non-insulin dependent diabetics. *Journal of the American College of Nutrition*, *14*(4), 387-392.
- Pillon Barcelos, R., Freire Royes, L. F., Gonzalez-Gallego, J., & Bresciani, G. (2017). Oxidative stress and inflammation: liver responses and adaptations to acute and regular exercise. *Free radical research*, *51*(2), 222-236.
- Rai, A. R., Madhyastha, S., Rao, G. M., Rai, R., & Sahu, S. S. (2013). A comparison of resveratrol and vitamin C therapy on expression of BDNF in stressed rat brain homogenate. *IOSRJ Pharm*, *3*(10), 22-27.

- Ramos, D., Martins, E.G., Viana-Gomes, D., Casimiro-Lopes, G., & Salerno, V.P. (2013). Biomarkers of oxidative stress and tissue damage released by muscle and liver after a single bout of swimming exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38(5), 507-511.
- Ranjbar, K., Nazem, F., & Hashemi, S. (2016). Effect of Continuous Aerobic Training on Serum Levels of Liver Injury Indices in Rats with Myocardial Infarction.
- Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M., De Strooper, B., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Van der Flier, W. M. (2016). Alzheimer's disease. *The Lancet*, 388(10043), 505-517.
- Selkoe, D. J., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8(6), 595-608.
- Shamsoddini, A., Sobhani, V., Chehreh, M. E. G., Alavian, S. M., & Zaree, A. (2015). Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatitis monthly*, 15(10).
- Slattery, K., Bentley, D., & Coutts, A. J. (2015). The role of oxidative, inflammatory and neuroendocrinological systems during exercise stress in athletes: implications of antioxidant supplementation on physiological adaptation during intensified physical training. *Sports Medicine*, 45, 453-471.
- Soltaniyan, M., Shariati, M., & Sharifi, E. (2016). Protective Effect of Vitamin C on Liver Tissue and Function in Female Newborns from the Mothers Treated with Lead Acetate.
- Usefpor, M., Ghasemnian, A. A., & Rahmani, A. (2017). The Effect of a period of high intensive interval training on total antioxidant capacity and level of liver tissue malondialdehyde in male Wistar rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 22(5), 103-110.
- Vakili, J., Sasan, R. A., & Ordibazar, F. (2019). Effect of 8 weeks endurance training with *Chlorella Vulgaris* supplementation on liver enzymes levels in women with type 2 diabetes. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*, 40(6), 88-97.
- Verdile, G., Keane, K. N., Cruzat, V. F., Medic, S., Sabale, M., Rowles, J., ... Newsholme, P. (2015). Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease. *Mediators of inflammation*, 2015.
- Vesali Akbarpour, L., & Samavati Sharif, M. A. (2016). A Comparison of the Effect Two Methods of Endurance Swimming Training and Vitamin C Supplement on Liver Injury Biomarkers in Male Wistar Rats. *Sport Physiology & Management Investigations*, 8(3), 93-101.
- Zolfeghar Didani, H., Kargarfard, M., & Azad Marjani, V. K. (2012). The Effects of Vitamin Supplementation on Oxidative Stress Indices after Anaerobic Activity in Water Polo Players. *Journal of Isfahan Medical School*, 30(199).