

مقاله اصلی

اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر برخی نروتروفین‌ها در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۳۰

خلاصه

مقدمه: بیماری پارکینسون (PD) با اختلال در نروتروفین‌ها همراه است. مطالعات قبل تاثیر مطلوب تمرین و برخی آنتی اکسیدان‌ها را گزارش نموده‌اند. اما اثر همزمان آنها هنوز به خوبی شناخته نشده است. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر برخی نروتروفین‌ها در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگو-داولی (سن ۱۴-۱۶ ماه و وزن ۲۵۰ تا ۲۷۰ گرم) پارکینسونی شده 2 mg/kg رزپین (Rse) به گروه‌های (۱) pd، (۲) AT، (۳) VE و (۴) AT+VE تقسیم شدند. جهت بررسی اثرات Res بر متغیرها تعداد ۸ سر موش صحرایی در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه مدت ۱۵-۴۸ دقیقه با سرعت ۱۰-۲۴ متر بر دقیقه انجام شد. VE نیز روزانه mg/kg ۳۰ به صورت خوراکی مصرف شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد ($P \leq 0.05$).

نتایج: مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در گروه‌های VE، AT و VE+AT به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود ($P=0.001$). همچنین افزایش این دو نورتروفین در گروه AT+VE به طور معنی داری بیشتر از گروه‌های VE و AT بود ($P=0.001$).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد اگرچه تمرین هوازی و ویتامین E هر کدام به تنهایی موجب بهبود بیان نروتروفین‌ها می‌گردد. با این حال این دو مداخله می‌توانند از مسیرهای مشترک اثر یکدیگر را در بیان نروتروفین‌ها در شرایط مدل سازی بیماری پارکینسون تقویت کنند.

کلمات کلیدی: تمرین، ویتامین E، نروتروفین‌ها، هیپوکامپ، بیماری پارکینسون

اکرم رشیدی^۱

جمشید بنایی بروجنی^{۲*}

سعید کشاورز^۳

الهام افتخاری قینانی^۳

^۱دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف

آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

^۲استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران (نویسنده مسئول)

^۳استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

Email: jamshid.banaii@gmail.com

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD) نوعی اختلال نورودژنراتیو است که با اختلالات شناختی و حرکتی مشخص می‌شود؛ اطلاعات نشان می‌دهند که شیوع این بیماری از سال ۲۰۰۰ حدود ۸۱ درصد افزایش یافته است (۱). اعتقاد بر این است که بروز این بیماری به عواملی مانند ژنتیک، جنسیت، عوامل محیطی و سبک زندگی افراد دارد. همچنین گزارش‌ها حاکی از این است که با افزایش سن خطر ابتلا به این بیماری نیز افزایش می‌یابد. از نظر سلولی مولکولی محققین بر این باورند که تغییر در بیان برخی از ژن‌ها و اختلال در پروتئینی مانند آلفا-سینوکلین^۱ (α -syn)، افزایش رادیکال‌های آزاد، استرس اکسایشی، التهاب و آپوپتوز نقش ویژه‌ای در پیشبرد این بیماری ایفا می‌کنند (۲). به طور اختصاصی تر مطالعات نشان می‌دهند که افزایش رادیکال‌های آزاد منجر به افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شوند و مسیر های التهابی و آپوپتوزی را راه اندازی می‌کنند. این امر با اختلال در مسیر رونویسی از نوروتروفین‌ها همراه است. به طوری که با اختلال در رونویسی از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز^۲ ($\text{Akt} / \text{PI3K}$) منجر به اختلال در رونویسی از تیروزین کیناز B (TrKB) و عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین متصل به عنصر-پاسخگر cAMP (CEREB) می‌گردند و در نتیجه نوروتروفین‌هایی مانند عامل رشد عصبی (NGF) و بیان BDNF در بیماری پارکینسون مختل می‌شود (۳).

از طرفی با توجه به نیاز به پیشگیری، درمان و کند کردن روند بیماری PD محققین عنوان نموده اند که استفاده از روش های غیر تهاجمی مانند فعالیت های ورزشی می‌تواند در بیماری های نورودژنراتیو مطلوب باشد (۴). به گونه ای که محققین نشان داده اند که فعالیت های ورزشی منظم

می‌تواند منجر به بهبودی اضطراب، افسردگی، بهبود برخی از نوروتروفین‌ها مانند دوپامین و سروتونین در مدل حیوانی اختلال نورودژنراتیو شود (۵). علاوه بر تغییرات فیزیولوژیک محققین بهبود عملکرد جسمانی را نیز متعاقب فعالیت های ورزشی گزارش نموده اند (۶). به طور اختصاصی تر محققین نشان داده اند که فعالیت های ورزشی با بهبود مایوکاین ها، بهبود آنتی اکسیدان ها، فعال سازی مسیر رونویسی از نوروتروفین‌ها ($\text{PI3K/NFR1/CEREB/BDNF}$) می‌تواند همزمان با کاهش عوامل التهابی به افزایش BDNF نیز منجر می‌شود (۷). مطالعاتی در این زمینه انجام شده است به عنوان مثال محققین نشان دادند که فعالیت های ورزشی شدید می‌تواند با کاهش α -syn، افزایش گیرنده تروپومیوزین کیناز B^3 و BDNF منجر به بهبود پلاستیسیته نورونی در بیماران مبتلا به PD شود (۸). در مطالعه ای دیگر محققین در مقایسه تمرینات اجباری و اختیاری نشان دادند که هر دو شیوه تمرین به مدت چهار هفته می‌تواند اثر مطلوبی بر عملکرد شناختی، BDNF و CDNF در بافت مغز مدل حیوانی مبتلا به PD شود (۹). علاوه بر این در یک مطالعه موردی محققین نشان دادند که تمرینات ترکیبی به مدت ۶۰ دقیقه در روز به مدت سه سال می‌تواند با منجر به افزایش BDNF و بهبود عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به PD شود. اما مدت زمان بهبود عملکرد جسمانی در این افراد بسیار سریع تر (۴ ماه) بهبود یافت (۱۰).

این در حالی است که محققین در ارتباط با نقش فعالیت‌های بدنی هنوز به دنبال ارائه روش تمرین مناسب هستند تا بتوانند در مدت زمان کوتاه تر بهره‌بری بیشتری داشته باشند. بنابراین علاوه بر توصیه فعالیت های ورزشی اخیرا محققین به استفاده از آنتی اکسیدان‌ها در کنار فعالیت های ورزشی روی آورده اند (۴). یکی از این مکمل های

¹ α -synuclein² phosphatidylinositol 3-kinase/Akt³ tropomyosin receptor kinase B

تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه گردید. سپس موش‌های صحرایی تهیه شده به مدت یک هفته جهت آشنا سازی با محیط در آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی نگهداری شدند. علاوه بر این تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق بر اساس معاهده هلسینکی و تحت نظر کمیته اخلاق پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد ... با کد مصوب رعایت شد. این موارد شامل دسترسی آزادانه به آب و غذای حیوانات، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت به ۱۲ ساعت، رطوبت نسبی ۵۵ درصد، دمای متعادل ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، در محیطی آرام و بدون سر و صدا در قفس‌های پلی کربنات با قابلیت شست و شو نگهداری می‌شدند.

القا بیماری و گروه بندی

در ادامه پس از طی دوره سازگاری تعداد ۴۰ سر موش صحرایی پس از بیهوشی با داروی استنشاقی اتر، با استفاده از تزریق ۲ میلی گرم بر کیلوگرم از وزن بدن نورتوکسین رزپین تهیه شده از شرکت سیگما آلدریج با کد اقتصادی که در بافر سترات و نرمال سالین حل شده بود به بیماری پارکینسون مبتلا شدند. این نکته قابل ذکر است که برای اطمینان از ابتلا به بیماری و موفقیت بودن مدل سازی پارکینسون، ۱۴ روز پس از تزریق رزپین با مشاهده خونریزی اطراف چشم، پرخاشگری، اضطراب، پیچ و تاب‌های دمی، اختلال در شیوه راه رفتن، آزمون‌های چرخشی اطمینان حاصل شد (۱۵). در ادامه موش‌های صحرایی که به بیماری مبتلا شده بودند به گروه‌های (۱) کنترل بیمار (PD)، (۲) تمرین (AT)، (۳) ویتامین E (VE) و (۴) تمرین+ویتامین E (AT+VE) تقسیم شدند. علاوه بر این برای بررسی اثرات القا بیماری بر BDNF و NGF تعداد ۸ سر موش صحرایی سالم به عنوان گروه کنترل سالم (HC) در نظر گرفته شدند.

آنتی اکسیدانی آلفا، بتا، سیگما و گاما توکوفرول^۱ (VE) است. این آنتی اکسیدان به طور بالقوه نقش آنتی اکسیدانی مطلوبی در سیستم عصبی دارد؛ به گونه‌ای که VE با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، کاهش گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش آمیلوئید بتا، افزایش BDNF، افزایش NGF، کاهش عوامل التهابی در بافت مغز می‌تواند به عنوان یک داروی بدون عارضه مورد استفاده قرار گیرد (۱۱). در مطالعه‌ای دیگر به نقش مطلوب ویتامین‌هایی مانند A, B, C, D, E و K اثرات آنتی اکسیدانی مطلوبی بر استرس اکسیداتیو در بیماران نروژنراتیو به ویژه پارکینسون دارند (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر نیز محققین نشان دادند که ویتامین‌های حلال در چربی از جمله ویتامین E موجب کاهش α -syn و آمیلوئید بتا در بیماری پارکینسون و آلزایمر می‌شود (۱۳). اگرچه در اندک مطالعاتی نیز نقش ورزش و VE به طور همزمان بر بهبود اختلالات شناختی، اضطراب و افسردگی (۴)، بهبود نشانگرهای بیوزنر میتوکندریایی (۱۴) گزارش شده است. اما به نظر می‌رسد بررسی اثرات نورتروفینی این دو مداخله برای درک بهتر مکانیسم‌های سلولی مولکولی از ضرورت‌های تحقیق حاضر می‌باشد. با توجه به محدودیت اطلاعات در ارتباط با اثر همزمان ورزش هوازی (AT) و VE بر بیان برخی نوتروفین‌ها مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته AT و VE بر بیان BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به PD بود.

روش کار

تهیه و نگهداری حیوانات

این مطالعه یک مطالعه تجربی و از نوع بنیادی بود که با طرح پس آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد. بدین منظور ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی با سن ۲/۱۴ ± ماه ۱۵/۱۲ ماه با وزن ۳۰/۲۰ ± ۲۶۰/۳۵ گرم از مرکز پرورش و

^۱ α -, β -, γ -, and δ -tocotrienol

پروتکل تمرین

تمرین هوازی در این تحقیق به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته انجام شد. برای این منظور ابتدا موش‌های صحرایی برای ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه گرم کردند. در ادامه در هفته اول موش‌های صحرایی برای مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند. از هفته دوم تمرینات، سرعت نوارگردان ۲ متر بر دقیقه (برای هر هفته) و زمان ۴/۱ دقیقه برای هر هفته اضافه شد تا در هفته هشتم سرعت به ۲۴ متر بر دقیقه و زمان به ۴۸ دقیقه تمرین رسید (۱۵).

تهیه و مصرف ویتامین E

در طول دوره تحقیق مکمل ویتامین E تهیه شده از شرکت SolarBio کشور چین با کد اقتصادی تهیه شد. سپس با توجه به تعداد و وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مکمل ویتامین E ابتدا روزانه ۱/۲ گرم ویتامین E با ۴/۸ سی سی دکستروز حل شد و سپس با قرار دادن آن محلول در بطری ویژه موش‌های صحرایی به هر موش ۰/۳ سی سی از محلول خورنده شد بدین صورت موش‌های صحرایی روزانه ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ویتامین E را به صورت خوراکی دریافت نمودند (۱۶).

تشریح و نمونه برداری

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی ابتدا موش‌های صحرایی با استفاده از کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلوزین (۲۰ mg/kg) تهیه شده از شرکت آلفاسان هلند بی هوش شدند. جهت اطمینان از بی هوشی موش‌های صحرایی توسط آزمون‌های حس درد و فشردن پا آزمون شدند و پس از اطمینان از بی هوشی کامل ابتدا حفره جمجمه ای موش‌های صحرایی با استفاده از کاتر شکافته شد و سپس بافت مغز موش‌های صحرایی به دقت جدا شد؛ بافت مغز بلافاصله پس از استخراج در کرایوتیوپ

های ویژه نگهداری بافت قرار داده شدند و سپس به دمای ۷۰- منتقل شدند.

روش اندازه گیری متغیرها

برای اندازه گیری BDNF و NGF در این تحقیق از روش qReal Time PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا ۴۰ میلی گرم از بافت مغز با استفاده از آون کوبیده شد تا محلول همگن بدست آید. در ادامه استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های مورد بررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیژن، آلمان) انجام شد. برای اطمینان از کیفیت RNA، با استفاده از ژل آگارز الکتروفورز و با استفاده از خاصیت جذب نوری در طول موج ۲۶۰ نانومتر با دستگاه پیکو دراپ شرکت سیگما (ساخت آمریکا) استفاده شد. علاوه بر این برای بررسی کیفیت RNA از فرمول $C(\mu\text{g}/\mu\text{l}) = A_{260} \times \epsilon \times d / 1000$ استفاده گردید. در ادامه پس از سنتز cdNA با استفاده از پروتکل شرکت سازنده در کیت فرمنتاز (K1621) و با استفاده از پرایمرهای طراحی شده (جدول ۱) از بر اساس راهنمای ژن‌های مورد نظر در سایت PUBMED واکنش رونویسی معکوس انجام شد. برای تعیین کارایی و اختصاصی بودن پرایمرها از پیش پرایمرها با استفاده از نرم افزار موجود در سایت NCBI ارزیابی گردید، همچنین جهت اندازه گیری سطوح بیان ژنی متغیرهای تحقیق با استفاده از ژن کنترل داخلی TBP با استفاده شد و پس از اطمینان از اتمام کار دستگاه qReal Time PCR و پس از رسیدن نمونه‌ها به آستانه بیان (Cycle Threshold) جهت کمی سازی نسبت ژن مورد نظر به ژن مرجع از فرمول $2^{-\Delta\Delta C_T}$ استفاده شد.

روش آماری

ابتدا برای بررسی نحوه توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک راه استفاده شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها و مقایسه

طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. تفاوت معنی داری در گروه‌های VE و AT مشاهده نشد ($P=0/90$). اما در گروه AT+VE به طور معنی داری بیشتر از گروه‌های VE ($P=0/001$) و AT ($P=0/001$) بود (شکل ۱).

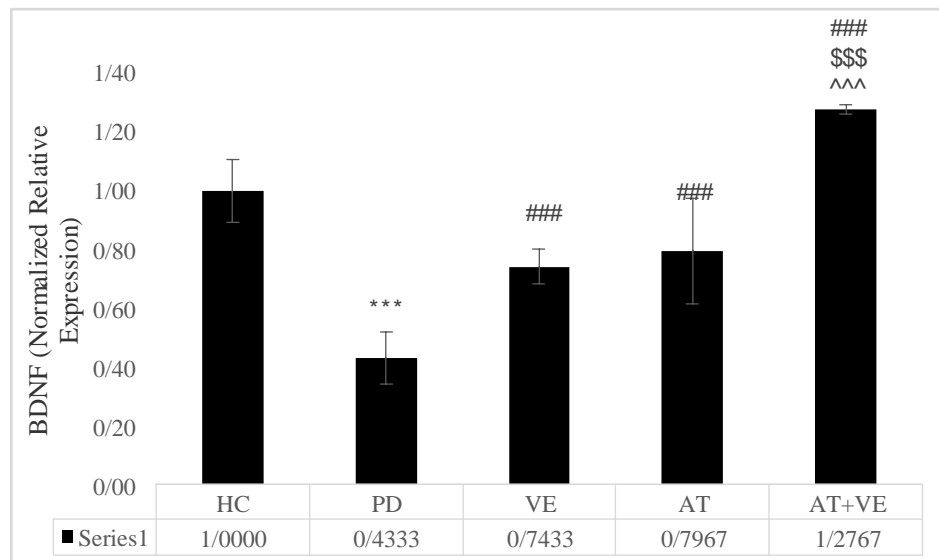
همچنین نتایج نشان داد مقادیر NGF در گروه PD به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$). اما در گروه‌های VE ($P=0/001$)، AT ($P=0/001$) و VE+AT ($P=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. تفاوت معنی داری در گروه‌های VE و AT مشاهده نشد ($P=0/72$). اما در گروه AT+VE به طور معنی داری بیشتر از گروه‌های VE ($P=0/001$) و AT ($P=0/001$) بود (شکل ۲).

زوجی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد. همچنین سطح معنی داری برای تمام تجزیه و تحلیل‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معنی داری در مقادیر بیان ژنی BDNF ($P=0/001$) و NGF ($F=53/48$ و $P=0/001$) وجود دارد.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF در بافت هیپوکامپ گروه PD به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$). اما در گروه‌های VE ($P=0/001$)، AT ($P=0/001$) و VE+AT ($P=0/001$) به



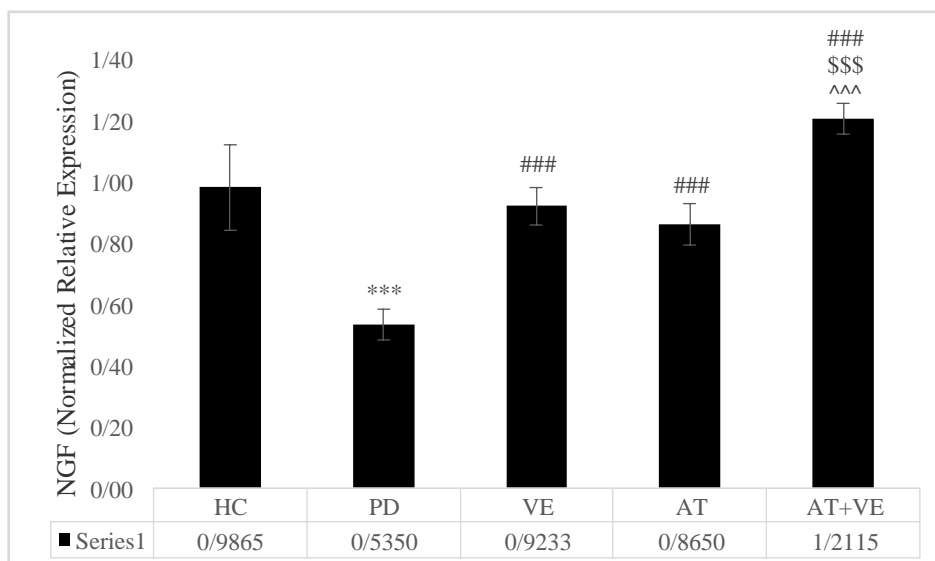
شکل ۱. مقادیر بیان ژنی BDNF در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی در گروه‌های پنج گانه تحقیق

\$\$\$ افزایش معنی دار نسبت به گروه VE؛

^^^ افزایش معنی دار نسبت به گروه AT

*** کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛

افزایش معنی دار نسبت به گروه PD



شکل ۲. مقادیر بیان ژنی NGF در بافت هیپوکامپ موش های صحرائی در گروه های پنج گانه تحقیق

*** (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛

(P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه PD؛

گزار هستند. این عامل بستگی به سطح بیماری دارد. اما به طور کلی با بررسی مطالعات دیگر در این متا آنالیز نتایج نشان داد تمرین استقامتی با شدت های متوسط موجب افزایش BDNF در گردش بیماران گردید. اما اثر این ورزش ها بر پلاستیسته نورونی اندازه اثر کمتری داشت (۱۸). در یک مطالعه دیگر محققین نشان دادند که تمرینات ورزشی از نوع تناوبی با شدت بالا، تمرین مقاومتی و تمرین هوازی هر سه موجب بهبود عملکرد شناختی، کیفیت خواب، کاهش α -synuclein و افزایش مقادیر در گردش BDNF در بیماران مبتلا به PD می گردد (۱۹). علی رغم بررسی ها مطالعات کار آزمایشی بالینی اکثرا با طول دوره بلند مدت بوده اند. اما در این مطالعه علاوه بر بررسی مقادیر بیان ژنی این نوروتروفین ها در بافت مغز طول دوره تمرین نیز با آنها متفاوت بود. بنابراین بهبود نوروتروفینی در طول دوره کوتاه مدت می تواند یکی از نقاط قوت این مطالعه باشد. اما

*** (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛

(P=۰/۰۰۱) افزایش معنی دار نسبت به گروه PD؛

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در گروه PD به طور معنی داری کمتر از گروه HC بود. اما در گروه AT مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ نسبت به گروه PD بیشتر بود. در ارتباط با تاثیر AT بر نوروتروفین ها مطالعاتی انجام شده است. همسو با مطالعه حاضر محققین نشان دادند که تمرینات ورزشی متا آنالیز نشان داد تمرینات ورزشی با شدت های مختلف و طول دوره های بلند مدت می توانند موجب افزایش مقادیر BDNF شوند. همچنین مطلوب ترین اثر مربوط به تمرینات با شدت های متوسط بود. علاوه بر این تمرینات ورزشی با شدت های متوسط موجب افزایش مقادیر سرمی عامل رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) در بیماران پارکینسونی می شود (۱۷). در مطالعه ای دیگر محققین عنوان نمودند که تمرینات ورزشی وابسته به نوع و شدت بر نوروتروفین ها اثر

محققین نشان دادند که VE و کو آنزیم Q10 با بهبود جریان خون مغز، افزایش عامل رشد عروق اندوتلیال (VEGF) منجر به فعال سازی مسیر BDNF-TrkB-CREB و در نهایت بهبود عملکرد شناختی در رت‌های دارای اختلال نروژنراتیو گردید (۲۴).

همچنین نتایج نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی گروه AT+VE به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. علاوه بر این افزایش BDNF و NGF در گروه ترکیب AT و VE به مراتب مطلوب تر از گروه‌های AT و VE به تنهایی بود. در زمینه اثر همزمان برخی ویتامین‌ها همراه با ورزش مطالعه‌ای نشان داد تمرین و VE بهر کدام به تنهایی در بهبود نشانگرهای آپوپتوزی و التهابی اثر مطلوبی داشتند. هر چند اثر همزمان آنها نیز مطلوب بود. اما اثر تعاملی آنها کمتر از اثر هر کدام به تنهایی بود (۲۵). همچنین در مطالعه‌ای هاشمی و همکاران نشان دادند که ترکیب تمرین هوازی و ویتامین C در افزایش آنتی‌اکسیدان‌های بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر موثر بود (۲۶). علاوه بر این در مطالعه حجاریان و همکاران نیز نتایج نشان داد که در ترکیب تمرین هوازی و VE مقادیر PGC-1 α و SIRT1 به طور معنی داری بالاتر از سایر گروه‌ها بود (۱۴). به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی و ویتامین E هر دو با مکانیسم‌های مشترکی در بهبود نوتروفین‌ها نقش دارند. به گونه‌ای که این دو مداخله در افزایش پلاستیسیته نورونی، افزایش جریان خون مغز، کاهش α -synuclein، فعال سازی مسیر AMPK/PI3K/Akt، فعال سازی مسیر CREB/BDNF و NGF اثر گذار هستند بنابراین این دو مداخله اثر یکدیگر در افزایش نوتروفین‌ها را از مسیر مشترکی تقویت می‌کنند. با توجه به اهمیت عملکرد شناختی در بیماری PD، عدم ارزیابی این آزمون بالینی از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی در کنار

به طور کلی به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با مکانیسم افزایش پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) منجر به فعال سازی مسیر PI3K/Akt شود. در ادامه عامل رونویسی هسته ای ۱ (NRF1) فعال شده و با انتقال به DNA منجر به رونویسی از پروتئین‌های متابولیکی، فعال سازی CEREB و در نهایت رونویسی از نوتروفین‌هایی مانند BDNF و NGF می‌گردد (۲۰).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی گروه VE به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. در این زمینه محققین نشان دادند که افزایش سطوح سرمی VE ارتباط معنی داری با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های نوروژنراتیو و به ویژه پارکینسون وجود دارد (۱۳). در این زمینه محققین نشان دادند که VE موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش عوامل التهابی، تعدیل P38MAPK، افزایش نیتریک اکسید سنتتاز اندوتلیالی، در سیستم عصبی می‌گردد (۲۱). در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که VE موجب کاهش استرس اکسیداتیو القا شده توسط لیپوپولی ساکاریدها و کاهش اینترلوکین ۶ در بافت مغز و گلیاها می‌گردد (۲۲). اطلاعات نشان می‌دهند که ویتامین E از دو مسیر افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، افزایش آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی و همچنین از مسیر افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی در سیستم عصبی نقش دارند. علاوه بر این VE با افزایش بیان PI3K/NRF2 و همچنین فعال سازی پروتئین‌هایی مانند سیناپتیک، سیناپسین ۱، CREB، کالمودولین کیتاز ۲ (CaMKII) منجر به افزایش بیان BDNF و NGF در سیستم عصبی مرکزی در شرایط اختلالات نوروژنراتیو می‌شود (Cunha Germano, 2023). علاوه بر این در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که VE منجر به افزایش بیان SOD1، بهبود PI3K/Ak، افزایش BDNF و بهبود تمایز رده سلولی مشتق از نورون‌ها گردید (۲۳). در مطالعه‌ای نیز

نروتروفین‌ها عملکرد شناختی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. همچنین با توجه به اشتراک مسیر **AMPK/PI3K/Akt** و مسیر **CREB/BDNF** عدم ارزیابی این مکانیسم‌های سلولی مولکولی از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌باشد. از این رو پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی مسیرهای بالا دست و پایین دست نروتروفین‌ها نیز ارزیابی شوند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد اگرچه تمرین هوازی و ویتامین E هر کدام به تنهایی موجب بهبود بیان نروتروفین‌ها می‌گردد. با این حال این دو مداخله می‌توانند از مسیرهای مشترک اثر یکدیگر را در بیان نروتروفین‌ها در شرایط مدل سازی بیماری پارکینسون تقویت کنند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد می‌باشد. نویسنده از اساتید راهنما و مشاور و تمامی کسانی که در این راستا با محقق همکاری نمودند کمال تشکر را دارد.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان مقاله حاضر فاقد هرگونه تعارض منافع بوده است.

References

1. Partridge WM. Treatment of Parkinson's disease with biologics that penetrate the blood-brain barrier via receptor-mediated transport. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2023;15:1276376.
2. Dong-Chen X, Yong C, Yang X, Chen-Yu S, Li-Hua P. Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal transduction and targeted therapy*. 2023;8(1):73.
3. Singh R, Zahra W, Singh SS, Birla H, Rathore AS, Keshri PK, et al. Oleuropein confers neuroprotection against rotenone-induced model of Parkinson's disease via BDNF/CREB/Akt pathway. *Scientific Reports*. 2023;13(1):2452.
4. Salehi OR, Sheikholeslami-Vatani D, Hosseini SA. Psycho-physiological effects of high intensity interval training and vitamin E consumption in elderly trimethyltin-treated Alzheimer's rats. *Metabolism and Exercise*. 2021;11(2):57-76.
5. Ghanbari P, Khajehzadeh S, Sayyed A, Raeisi D, Salehi O. The effect of high intensity interval training with beetroot (*Beta vulgaris*) juice supplementation on serotonin and dopamine receptors expression, anxiety and depression in middle-aged diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2022;12(6):627.
6. Hosseini SA, Salehi OR, Farzanegi P, Farkhaie F, Darvishpour AR, Roozegar S. Interactive effects of endurance training and royal jelly consumption on motor balance and pain threshold in animal model of the alzheimer disease. *Archives of Neuroscience*. 2020;7(2).
7. Salehi OR, Hosseini SA, Farkhaie F, Farzanegi P, Zar A. The effect of moderate intensity endurance training with genistein on brain-derived neurotrophic factor and tumor necrosis factor- α in diabetic rats. *Journal of nutrition, fasting and health*. 2019;7(1):44-51.
8. Marino G, Campanelli F, Natale G, De Carluccio M, Servillo F, Ferrari E, et al. Intensive exercise ameliorates motor and cognitive symptoms in experimental Parkinson's disease restoring striatal synaptic plasticity. *Science Advances*. 2023;9(28):eadh1403.
9. Rafie F, Rajizadeh MA, Shahbazi M, Pourranjbar M, Nekouei AH, Sheibani V, et al. Effects of voluntary, and forced exercises on neurotrophic factors and cognitive function in animal models of Parkinson's disease. *Neuropeptides*. 2023;101:102357.
10. Ferrusola-Pastrana A, Davison G, Meadows SN. The therapeutic effects of multimodal exercise for people with Parkinson's: A longitudinal community-based study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2023;110:105366.
11. da Cunha Germano BC, de Moraes LCC, Idalina Neta F, Fernandes ACL, Pinheiro FI, do Rego ACM, et al. Vitamin E and its molecular effects in experimental models of neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):11191.
12. Sahu MR, Rani L, Kharat AS, Mondal AC. Could Vitamins Have a Positive Impact on the Treatment of Parkinson's Disease? *Brain Sciences*. 2023;13(2):272.
13. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An Investigation into the Effects of Water-and Fat-Soluble Vitamins in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023;11(3):95-109.
14. Hajarjian S, Banaeifar A, Soheili S, Arshadi S. The effect of eight weeks aerobic training with vitamin E supplementation on some markers of mitochondrial biogenesis in the brain tissue of rats with Parkinson's disease. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2023;18(36):15-27.
15. Moradi S, Habibi A, Tabandeh MR, Shakerian S. Comparing the effect of 6 weeks of continuous and interval aerobic training on vascular endothelial growth factor and superoxide dismutase enzyme in hippocampus of male rats of Parkinson's model. *SSU_Journals*. 2019;27(3):1302-12.
16. Hamid NAA, Hasrul MA, Ruzanna RJ, Ibrahim IA, Baruah PS, Mazlan M, et al. Effect of vitamin E (Tri E®) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. *Nutrition journal*. 2011;10:1-7.
17. Rotondo R, Proietti S, Perluigi M, Padua E, Stocchi F, Fini M, et al. Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2023:102089.

18. Li JA, Loevaas MB, Guan C, Goh L, Allen NE, Mak MK, et al. Does exercise attenuate disease progression in people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analyses. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2023;37(5):328-52.
19. Shafiq MA, Singh J, Khan ZA, Neary JP, Bardutz HA. Effect of exercise on sleep quality in Parkinson's disease: a mini review. *BMC neurology*. 2024;24(1):49.
20. Cefis M, Chaney R, Wirtz J, Méloux A, Quirié A, Leger C, et al. Molecular mechanisms underlying physical exercise-induced brain BDNF overproduction. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2023;16.
21. hibata H, Katsuki H, Okawara M, Kume T, Akaike A. C-Jun N-terminal kinase inhibition and α -tocopherol protect midbrain dopaminergic neurons from interferon- γ /lipopolysaccharide-induced injury without affecting nitric oxide production. *Journal of neuroscience research*. 2006;83(1):102-9.
22. Godbout JP, Berg BM, Kelley KW, Johnson RW. α -Tocopherol reduces lipopolysaccharide-induced peroxide radical formation and interleukin-6 secretion in primary murine microglia and in brain. *Journal of neuroimmunology*. 2004;149(1-2):101-9.
23. Malakoutikhah M, Satarian L, Kiani S, Javan M. Alpha-Tocopherol increases the proliferation of induced pluripotent stem cell derived neural progenitor cells. *Physiology and Pharmacology*. 2015;19(2):90-8.
24. Nagib MM, Tadros MG, Rahmo RM, Sabri NA, Khalifa AE, Masoud SI. Ameliorative effects of α -tocopherol and/or coenzyme Q10 on phenytoin-induced cognitive impairment in rats: role of VEGF and BDNF-TrkB-CREB pathway. *Neurotoxicity Research*. 2019;35:451-62.
25. Salimi H, Haghghi AH, Ababzadeh S, Marefati H, Abbasian S, Pond AL, et al. Aerobic training and vitamin E administration ameliorates cardiac apoptosis markers in rats exposed to methamphetamine. *European Journal of Translational Myology*. 2023;33(4).
26. Hashemi SA, Ghadimi Z, Ghaedi H, Hashemi A. The effects of eight weeks of aerobic training with vitamin C on the expression pathway of antioxidants in the hippocampus tissue of TMT induced Alzheimer's disease rats. *Brain Research*. 2024;1822:148645.

Original Article

Effectiveness of emotional therapy on quality of life and ego strength in parents of aggressive teenagers in Tehran

Received: 31/03/2024 - Accepted: 20/01/2024

Akram Rashidi¹
Jamshid Banaei Borojeni^{*2}
Saeed Keshavarz³
Elham Eftekhari Ghaeinani³

*1 PhD candidate, Sport Medicine
Research Center, Najafabad Branch,
Islamic Azad University, Najafabad,
Iran*

*2 Assistant professor, Sport Medicine
Research Center, Najafabad Branch,
Islamic Azad University, Najafabad,
Iran (Corresponding Author)*

*3 Assistant professor, Sport Medicine
Research Center, Najafabad Branch,
Islamic Azad University, Najafabad,
Iran*

Email: jamshid.banaii@gmail.com

Abstract

Introduction: Parkinson's disease (PD) is associated with disruption of neurotrophins. Previous studies have reported the favorable effect of exercise and some antioxidants. But their simultaneous effect is still not well known. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic exercise with vitamin E supplementation on some neurotrophins in the hippocampal tissue of rats with Parkinson's disease.

Methods: In this experimental study, 40 Sprague-Dawley male rats (age 14-16 months and weight 250-270 grams) were given parkinsonism with 2 mg/kg reserpine (Rse) into groups (1) pd, (2) AT, (3) VE and (4) AT+VE were divided. In order to investigate the effects of Res on the variables, 8 rats were included in the healthy control group (HC). Aerobic training was done for eight weeks, five sessions a week and each session lasted 15-48 minutes at a speed of 10-24 meters per minute. VE was also taken orally at 30 mg/kg daily. To analyze the data, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used ($P \geq 0.05$).

Findings: BDNF and NGF gene expression values in VE, AT and VE+AT groups were significantly higher than PD group ($P=0.001$). Also, the increase of these two neurotrophins in the AT+VE group was significantly higher than the VE and AT groups ($P=0.001$).

Conclusion: According to the results of this study, it seems that although aerobic exercise and vitamin E alone improve the expression of neurotrophins. However, these two interventions can strengthen each other's effects in the expression of neurotrophins in the conditions of Parkinson's disease modeling.

Keywords: Exercise, Vitamin E, Neurotrophins, Hippocampus, Parkinson's Disease