

مقاله اصلی

اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر برخی نوتروفین ها در بافت هیپوکامپ موش های صحرایی مبتلا به پارکینسون

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

خلاصه

مقدمه: بیماری پارکینسون (PD) با اختلال در نوتروفین ها همراه است. مطالعات قبل تاثیر مطلوب تمرین و برخی آنتی اکسیدان ها را گزارش نموده اند. 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 نوتروفین ها در بافت هیپوکامپ موش های 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 گروه های (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 داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد ($P \leq 0.05$).

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

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد اگرچه تمرین هوازی و ویتامین E هر کدام به تنهایی موجب بهبود بیان نوتروفین ها می گردد. با این حال این دو مداخله می توانند از مسیر های مشترک اثر یکدیگر را در بیان نوتروفین ها در شرایط مدل سازی بیماری پارکینسون تقویت کنند.

کلمات کلیدی: تمرین، ویتامین E، نوتروفین ها، هیپوکامپ، بیماری پارکینسون

اکرم رشیدی^۱

جمشید بنایی بروجنی^{۲*}

سعید کشاورز^۳

^۱ دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار، 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 می شود؛ اطلاعات نشان می دهند 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 گزارش ها حاکی از این است که با افزایش سن خطر ابتلا به این بیماری نیز افزایش می یابد. از نظر سلولی مولکولی محققین بر این باورند که تغییر در بیان برخی از ژن ها و اختلال در پروتئینی مانند آلفا-سینوکلین^۱ (α -syn)، افزایش رادیکال های آزاد، استرس اکسایشی، التهاب و آپوپتوز نقش ویژه ای در پیشبرد این بیماری ایفا می کنند (۲). به طور اختصاصی تر مطالعات نشان می دهند که افزایش رادیکال های آزاد منجر به افزایش رادیکال های آزاد می شوند و مسیر های التهابی و آپوپتوزی را راه اندازی می کنند. این امر با اختلال در مسیر رونویسی از نوروتروفین ها همراه است. به طوری که با اختلال در رونویسی از فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز^۲ (PI3K) / Akt منجر به اختلال در رونویسی از تیروزین کیناز B (TrKB) و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و پروتئین متصل به عنصر-پاسخگر cAMP (CEREB) می گردند و در نتیجه نوروتروفین هایی مانند عامل رشد عصبی (NGF) و بیان BDNF در بیماری پارکینسون مختل می شود (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 می تواند در بیماری های نورودژنراتیو مطلوب باشد (۴). به گونه

ای که محققین نشان داده اند که فعالیت های ورزشی منظم می تواند منجر به بهبودی اضطراب، افسردگی، بهبود برخی از نوروتروفین ها 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 نوروتروفین ها ($\text{PI3K/NFR1/CEREB/BDNF}$) می توانند همزمان با کاهش عوامل التهابی به افزایش BDNF نیز منجر می شود (۷). مطالعاتی در این زمینه انجام شده است به عنوان مثال محققین نشان دادند که فعالیت های ورزشی شدید می توانند با کاهش α -syn، افزایش گیرنده تیروپوموزین کیناز^۳ B^۳ 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 می توانند 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 می تواند 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 فعالیت های بدنی هنوز به دنبال ارائه روش تمرین مناسب هستند تا بتوانند در مدت زمان کوتاه تر بهره بری بیشتری داشته باشد. بنابراین علاوه بر توصیه فعالیت های ورزشی اخیراً محققین

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

به استفاده از آنتی اکسیدان ها در کنار فعالیت های ورزشی روی آورده اند (۴). یکی از این مکمل های 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 گونه ای که VE با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، کاهش گونه های فعال اکسیژن، کاهش آمیلوئید بتا، افزایش BDNF، افزایش NGF، کاهش عوامل التهابی در بافت مغز می تواند به عنوان یک داروی بدون عارضه مورد استفاده قرار گیرد (۱۱). در مطالعه ای دیگر به نقش مطلوب ویتامین هایی مانند A, B, C, D, E و K اثرات آنتی اکسیدانی مطلوبی بر استرس اکسیداتیو در بیماران نروژنراتیو به ویژه پارکینسون دارند (۱۲). در مطالعه ای دیگر نیز محققین نشان دادند که ویتامین های حلال در چربی از جمله ویتامین E موجب کاهش α -syn و آمیلوئید بتا در بیماری پارکینسون و آلزایمر می شود (۱۳). اگرچه در اندک مطالعاتی نیز نقش ورزش و VE به طور همزمان بر بهبود اختلالات شناختی، اضطراب و افسردگی (۴)، بهبود نشانگر های بیوژنز میتوکندریایی (۱۴) گزارش شده است. اما به نظر می رسد بررسی اثرات نوروטרופینی این دو مداخله برای درک بهتر مکانیسم های سلولی مولکولی از ضرورت های تحقیق حاضر می باشد. با توجه به محدودیت اطلاعات در ارتباط با اثر همزمان ورزش هوازی (AT) و VE بر بیان برخی نوروטרופین ها مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته AT و VE بر بیان BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش های 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 $2/14 \pm 15/12$ ماه با وزن $30/20 \pm 260/35$ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه گردید. سپس موش های 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 پژوهش های 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 قفس های پلی کربنات با قابلیت شست و شو نگهداری می شدند.

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 آلدردیج با کد اقتصادی که در بافر سیترات 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 تاب های دمی، اختلال در شیوه راه رفتن، آزمون های چرخشی اطمینان حاصل شد (۱۵). در ادامه موش های صحرایی که به بیماری مبتلا شده بودند به گروه های (۱) کنترل بیمار (PD)، (۲) تمرین (AT)، (۳) ویتامین E (VE) و (۴)

¹ α -, β -, γ -, and δ -tocotrienol

حفره جمجمه ای موش های صحرائی با استفاده از کاتر شکافته شد و سپس بافت مغز موش های صحرائی به دقت جدا شد؛ بافت مغز بلافاصله پس از استخراج در کرایوتیوب های ویژه نگهداری بافت قرار داده شدند و سپس به دمای ۷۰- منتقل شدند.

روش اندازه گیری متغیر ها

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 آن کوبیده شد تا محلول همگن بدست آید. در ادامه استخراج RNA از بافت-ها در همه گروه های 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 ژن های مورد نظر در سایت PUBMED واکنش رونویسی معکوس انجام شد. برای تعیین کارایی و اختصاصی بودن پرایمر ها از پیش پرایمر ها 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 نمونه ها به آستانه بیان (Cycle Threshold) جهت کمی سازی نسبت ژن مورد نظر به ژن مرجع از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده شد.

روش آماری

تمرین + ویتامین E (AT+VE) تقسیم شدند. علاوه بر این برای بررسی اثرات القا بیماری بر BDNF و NGF تعداد ۸ سر موش صحرائی سالم به عنوان گروه کنترل سالم (HC) در نظر گرفته شدند.

پروتکل تمرین

تمرین هوازی در این تحقیق به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته انجام شد. برای این منظور ابتدا موش های صحرائی برای ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه گرم کردند. در ادامه در هفته اول موش های صحرائی 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 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 موش های صحرائی در گروه های 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 موش های صحرائی به هر موش ۰/۳ سی سی از محلول خورنده شد بدین صورت موش های صحرائی 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 موش های صحرائی با استفاده از کتامین (۵۰ ng/kg) و زایلوزین (۲۰ ng/kg) تهیه شده از شرکت آلفاسان هلند بی هوش شدند. جهت اطمینان از بی هوشی موش های صحرائی توسط آزمون های حس درد و فشردن پا آزمون شدند و پس از اطمینان از بی هوشی کامل ابتدا

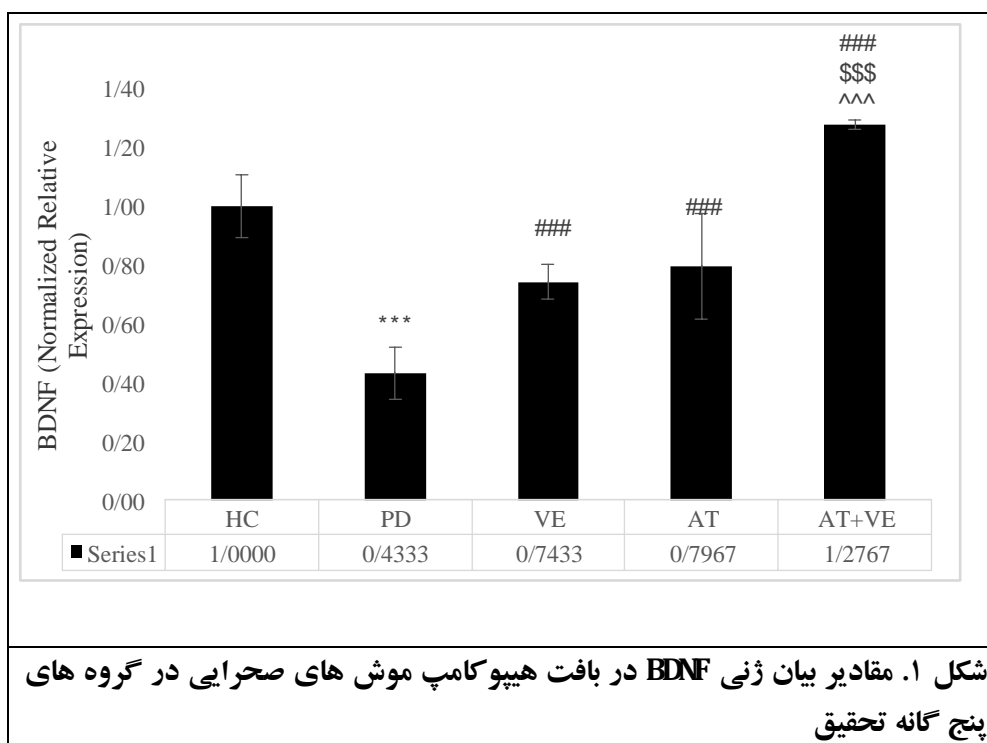
کمتر از گروه HC بود ($P=0/001$). اما در گروه های VE ($P=0/001$)، AT ($P=0/001$) و VE+AT ($P=0/001$) به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. تفاوت معنی داری در گروه های VE و AT مشاهده نشد ($P=0/90$). اما در گروه VE+AT به طور معنی داری بیشتر از گروه های VE ($P=0/001$) و AT ($P=0/001$) بود (شکل ۱).

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

ابتدا برای بررسی نحوه توزیع داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس با توجه به نرمال بودن توزیع داده ها برای بررسی تفاوت بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه استفاده شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروه ها و مقایسه زوجی گروه ها از آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ استفاده شد. همچنین سطح معنی داری برای تمام تجزیه و تحلیل ها 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 ($F=53/97$ 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

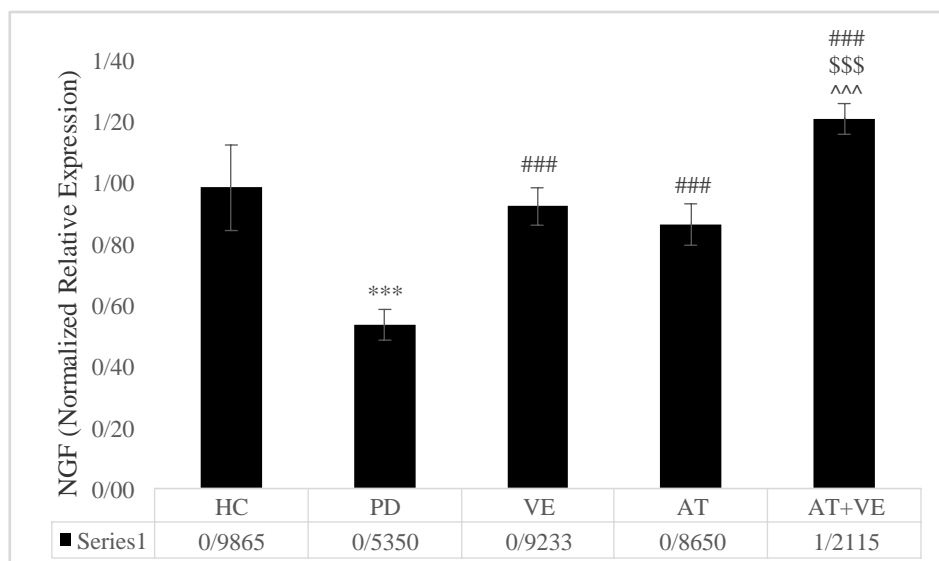


\$\$\$ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه VE؛

^^^ (P=0/001) افزایش معنی دار نسبت به گروه AT

*** (P=0/001) کاهش معنی دار نسبت به گروه HC؛

(P=0/001) 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؛ \$\$\$

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

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

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

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 نروتروفین ها مطالعاتی انجام شده است. همسو با مطالعه حاضر محققین نشان دادند که

دیگر محققین عنوان نمودند که تمرینات ورزشی وابسته به نوع و شدت بر نروتروفین ها اثر گذار 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 پلاستیسیته 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 نروتروفین ها در بافت مغز طول دوره تمرین نیز با آنها متفاوت بود. بنابراین بهبود نروتروفینی در طول دوره کوتاه مدت می تواند یکی از نقاط قوت این مطالعه باشد. اما به طور کلی به نظر می رسد 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 پروتئین های متابولیکی، فعال سازی CEREB و در نهایت رونویسی از نروتروفین هایی مانند BDNF و NGF می گردد (۲۰).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش های صحرايي 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 بیماری های

نرودژنراتیو 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 می گردد (۲۱). در مطالعه ای دیگر محققین نشان دادند که VE موجب کاهش استرس اکسیداتیو القا شده توسط لیپوپولی ساکارید ها و کاهش اینترلوکین ۶ در بافت مغز و گلیاها می گردد (۲۲). اطلاعات نشان می دهند که ویتامین E از دو مسیر افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، افزایش آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی و همچنین از مسیر افزایش بیان آنتی اکسیدان های آنزیمی در سیستم عصبی نقش دارند. علاوه بر این VE با افزایش بیان PI3K/NRF2 و همچنین فعال سازی پروتئین هایی مانند سیناپتیک، سیناپسین ۱، CREB، کالمودولین کیتاز ۲ (CaMKII) منجر به افزایش بیان BDNF و NGF در سیستم عصبی مرکزی در شرایط اختلالات نرودژنراتیو می شود (da Cunha, Germano, 2023). علاوه بر این در مطالعه ای دیگر محققین نشان دادند که VE منجر به افزایش بیان SOD1، بهبود PI3K/Ak، افزایش BDNF و بهبود تمایز رده سلولی مشتق از نورون ها گردید (۲۳). در مطالعه ای نیز 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 رت های دارای اختلال نرودژنراتیو گردید (۲۴).

همچنین نتایج نشان داد مقادیر بیان ژنی BDNF و NGF در بافت هیپوکامپ موش های صحرايي گروه AT+VE به طور معنی داری بیشتر از گروه PD بود. علاوه بر این افزایش BDNF و NGF در گروه ترکیب

اشتراک مسیر AMPK/PI3K/Akt و مسیر CREB/BDNF عدم ارزیابی این مکانیسم های سلولی مولکولی از دیگر محدودیت های مطالعه حاضر می باشد. از این رو پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی مسیر های بالا دست و پایین دست نروتروفین ها نیز ارزیابی شوند.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می رسد اگرچه تمرین هوازی و ویتامین E هر کدام به تنهایی موجب بهبود بیان نروتروفین ها می گردد. با این حال این دو مداخله می توانند از مسیر های مشترک اثر یکدیگر را در بیان نروتروفین ها در شرایط مدل سازی بیماری پارکینسون تقویت کنند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف آباد می باشد. 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.

AT و VE به مراتب مطلوب تر از گروه های AT و VE به تنهایی بود. در زمینه اثر همزمان برخی ویتامین ها همراه با ورزش مطالعه ای نشان داد تمرین و VE بهر کدام به تنهایی در بهبود نشانگر های 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 مطالعه ای هاشمی و همکاران نشان دادند که ترکیب تمرین هوازی و ویتامین C در افزایش آنتی اکسیدان های بافت مغز موش های 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 گروه ها بود (۱۴). به نظر می رسد تمرینات ورزشی و ویتامین E هر دو با مکانیسم های مشترکی در بهبود نروتروفین ها نقش دارند. به گونه ای 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 نروتروفین ها را از مسیر مشترکی تقویت می کنند. با توجه به اهمیت عملکرد شناختی در بیماری PD، عدم ارزیابی این آزمون بالینی از محدودیت های مطالعه حاضر است. بنابراین پیشنهاد می گردد در مطالعات آتی در کنار نروتروفین ها عملکرد شناختی نیز مورد ارزیابی قرار گیرد. همچنین با توجه به

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. Hajarian 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

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

Received: 31/03/2024 - Accepted: 19/05/2024

Akram Rashidi¹

Jamshid Banaei Borojeni*²

Saeed Keshavarz³

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.banaei@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 nortrophins 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