

The effect of high intensity swimming interval training on gene expression of some hippocampal inflammatory markers in rats with Parkinson's disease

Reza Zeinolebadi¹, Mehrzad Moghadasi^{1*}, Mohammadamin Edalatmanesh², Mehdi Noora¹

1. Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
2. Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

* Corresponding author e-mail: moghadasi@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Parkinson disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease that affects peripheral organs as well as the central nervous system (CNS). The present study was done to examine the effect of high intensity swimming interval training on gene expression of some hippocampal inflammatory markers in rats with PD.

Materials and Methods: In this experimental study, 21 male Wistar rats (aged 8-10 weeks; weight 200 ± 10.2 grams) were divided into three groups including: healthy control, PD and training. PD was induced by injection of 1 mg/kg of reserpine during 5 days. The rats in the training group performed 6 weeks of HIIT including 20 times of 30 seconds of swimming with 30 seconds of rest between each time. Data were analyzed using one-way ANOVA and LSD post hoc test were run using SPSS-22 at the $P < 0.05$.

Results: Data revealed that TNF- α gene expression was reduced after 6 weeks of swimming interval training ($p=0.01$) compared to the PD group. We observed non-significant decrease in IL-1 β after the intervention as compared to the PD group ($p=0.6$).

Conclusion: According the results of this study, high intensity swimming interval training is effective in reducing the gene expression of some hippocampal inflammatory markers in rats with PD and it is suggested as the effective strategy to improve PD.

Keywords: Swimming interval training, Parkinson's disease, TNF- α , IL-1 β

Received: Nov 06, 2023

Revised: Jan 15, 2024

Accepted: Jan 23, 2024

How to cite this article: Zeinolebadi R, Moghadasi M, Edalatmanesh M, Noora N. The effect of high intensity swimming interval training on gene expression of some hypocalpic inflammatory markers in rats with Parkinson's disease. Daneshvar Medicine 2024; 31(6):37-45. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.18439.1421

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

اثر تمرینات تناوبی شنا بر بیان ژن هیپوکامپی برخی عوامل التهابی در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون

رضا زین العبادی^۱، مهرزاد مقدسی^{۱*}، محمدامین عدالت‌منش^۲، مهدی نورا^۱

۱. گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲. گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

Email: moghadasi@gmail.com

*نویسنده مسئول: مهرزاد مقدسی

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری پارکینسون یک بیماری پیش‌رونده سیستم عصبی است که علاوه بر سیستم عصبی مرکزی، دیگر اعضای بدن را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی شنا با شدت بالا بر بیان ژن هیپوکامپی برخی عوامل التهابی در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون انجام شد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، ۲۱ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار ۱۰-۸ هفته‌ای با میانگین وزن $10/2 \pm 200$ گرم به‌طور تصادفی در سه گروه کنترل سالم، بیمار و تمرین شنا قرار گرفتند. القای بیماری به‌واسطه تزریق ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن بدن زرپین و طی ۵ روز صورت گرفت. گروه تمرین به مدت شش هفته ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای شنا با ۳۰ ثانیه استراحت بین هر نوبت انجام دادند. نتایج با استفاده از تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری $P < 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد بیان ژن هیپوکامپی $TNF-\alpha$ پس از اجرای تمرینات تناوبی شنا در گروه تمرین نسبت به گروه بیمار ($p=0/01$) به‌طور معنی‌داری کاهش داشته است درحالی‌که علی‌رغم پایین‌تر بودن بیان ژن $IL-1\beta$ در گروه تمرین نسبت به گروه بیمار، اما این کاهش معنی‌دار نبود ($p=0/6$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست‌آمده اجرای تمرینات تناوبی شنا با شدت بالا در کاهش بیان ژن برخی عوامل التهابی در بافت هیپوکامپ موش‌های مبتلا به پارکینسون مؤثر است و ممکن است به این واسطه به بهبود روند بیماری کمک کند.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شنا، بیماری پارکینسون، $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۸/۱۵

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۰/۲۰

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۳

مقدمه

بیماری پارکینسون یک نمونه بیماری پیش‌رونده سیستم عصبی است که با وخیم‌تر شدن فعالیت‌های حرکتی به دلیل اختلال در سیستم دوپامینرژیک همراه است (۱). دو عامل مهمی که در روند پیشرفت اکثر بیماری‌های مخرب عصبی دیده می‌شوند، استرس اکسایشی ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن (*ROS*) و نیتروژن (*RNS*) و التهاب عصبی (ناشی از فعالیت بیش از حد سلول‌های میکروگلیا و آستروگلیا) در سیستم عصبی مرکزی است (۲، ۳). حضور طولانی مدت عامل بیماری‌زا یا آسیب مغزی و نیز از کنترل خارج شدن سیستم تنظیمی سلول‌های میکروگلیا، منجر به تولید و ترشح بیش از حد عوامل التهابی توسط سلول‌های مزبور شده و نه تنها عوامل عفونی بلکه سلول‌های عصبی زنده نیز آسیب دیده و یا کشته می‌شوند، که اصطلاحاً به این شرایط، التهاب عصبی گفته می‌شود (۴). فعالیت میکروگلیاها موجب تولید مقدار زیادی رادیکال‌های آزاد از جمله سوپراکسید، پراکسید هیدروژن، رادیکال هیدروکسیل و سایتوکین‌های دارای سمیت سلولی از جمله $IL-1\beta$ ، $TNF-\alpha$ و مونواکسید نیتروژن می‌شود که به نوروها آسیب می‌رساند (۵). از طرفی نوروها دوپامینرژیک، هسته سیاه به عوامل پیش‌برنده التهابی و میانجی‌های اکسایشی حساسیت بیشتری دارند چون غلظت داخل سلولی گلووتاتیون در این نوروها نسبت به سایر سلول‌ها پایین‌تر است (۶). همچنین مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سرم و مایع مغزی-نخاعی بیماران پارکینسونی سطوح بالاتری $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-12$ و همچنین لنفوسیت‌های $CD4+$ و $CD8+$ که نشان‌دهنده فعال شدن لنفوسیت‌های محیطی است را دارا هستند (۷). در کنار این موارد مشخص شده است که داروهای ضدالتهابی در مدل‌های حیوانی مبتلا به بیماری پارکینسون از نوروهای دوپامینرژیک هسته سیاه محافظت می‌کند و برخی از این داروها موجب کاهش آسیب و مرگ نوروها در موش‌های مبتلا به بیماری پارکینسون شده است (۸).

طی دهه‌های گذشته مطالعات مختلف به بررسی اثر فعالیت ورزشی بر پارکینسون پرداخته و به نتایج مطلوبی نیز دست یافته‌اند، اما بیشتر این مطالعات اثر تمرینات استقامتی یا قدرتی را بررسی کرده‌اند (۹، ۱۰). برای نمونه ژیمورا و

همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند پس از ۱۲ هفته تمرین ورزشی، سطح $TNF-\alpha$ در افراد مبتلا به پارکینسون کاهش یافته است (۱۱). اخیراً شیوه جدیدی از تمرینات به صورت تناوبی ارائه شده است که در آن فرد طی تناوب‌های کوتاه مدت اما با شدت بالا فعالیت می‌کند. مشخص شده است که یک جلسه تمرین ورزشی با شدت بالا امکان دارد اثرات پیش‌التهابی در بدن ایجاد کند اما تمرینات تناوبی با شدت بالای طولانی مدت (*HIIT*) می‌تواند اثرات پیش‌التهابی ایجادشده پس از یک جلسه را تعدیل کند (۱۲، ۱۳). اثر این نوع تمرینات بر عوامل التهابی در بیماران پارکینسون اندک و نتایج آنها نیز به درستی مشخص نیست. اخیراً مشاهده شده است که ۱۲ هفته تمرین *HIIT* موجب کاهش سطح $TNF-\alpha$ و افزایش $IL-10$ در افراد مسن مبتلا به پارکینسون می‌شود (۱۴). باین‌حال این لندرز و همکاران (۲۰۱۹) تغییری در میزان $TNF-\alpha$ و $IL-6$ این دسته بیماران پس از یک دوره تمرینات *HIIT* مشاهده نکردند (۱۵).

رزپین یک عامل مسدودکننده آدرنرژیک است که مداخله آن با ذخایر مونوآمین‌ها در وزیکول‌های داخل سلولی بسته به میزان دوز، موجب تخلیه مونوآمین در پایانه‌های عصبی، کندی حرکت و سفتی عضلانی می‌شود (۱۶) و از آن در مطالعات متعدد به عنوان عامل ایجادکننده پارکینسون در نمونه‌های حیوانی استفاده شده است (۱۷). با توجه به آنکه پاسخ التهابی نسبت به تمرینات *HIIT* در نمونه‌های مبتلا به بیماری پارکینسون به درستی مشخص نیست و بر اساس اطلاعات ما تاکنون تغییرات بیان ژن عوامل التهابی در بافت هیپوکامپ بیماران پارکینسونی در پاسخ به این نوع تمرینات مشخص نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی شنا با شدت بالا بر بیان ژن هیپوکامپی برخی عوامل التهابی در موش‌های مبتلا به پارکینسون القاشده با رزپین انجام شد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های پژوهش

مطالعه تجربی حاضر با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل انجام شد. با توجه به پیشینه مطالعات و همچنین استفاده از

پروتکل تمرینی

موش‌های صحرایی به مدت یک هفته مرحله آشنایی با استخر حیوانات (قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر) را پیش از شروع دوره تمرینات اصلی گذراندند. جهت آشنایی موش‌های صحرایی با تمرین شنا، در روز اول، موش‌های صحرایی با نهایت دقت و آرامش در استخر حیوانات قرار داده شدند و با سرعت دلخواه به مدت پنج دقیقه شنا کردند. در جلسات بعد که موش‌های صحرایی به اندازه کافی آشنا شدند برای آشنایی با نوع تمرین تناوبی، چند بار پس از یک دقیقه شنا، به وسیله صفحه استراحت از آب بیرون آورده و سپس، دوباره در آب قرار داده می‌شدند. برنامه تمرین شنای تناوبی شدید به مدت شش هفته (سه روز در هفته، یک روز در میان) انجام شد. لازم به ذکر است، در این شیوه تمرینی، بار اعمال‌شده در هفته اول وزنه‌ای به میزان هفت درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود که به دم آنها بسته و هر هفته به میزان یک درصد به وزن آن اضافه شد؛ به طوری که، در هفته آخر (هفته ششم) موش‌های صحرایی با وزنه‌ای به میزان ۱۲ درصد بدن خود تمرین شنا را انجام دادند. شایان ذکر است، تمرینات عصر هنگام (بهترین زمان تمرین در چرخه طبیعی موش‌های صحرایی) انجام شد (۲۱). پس از هر جلسه تمرین در آب، موش‌های صحرایی را با حوله خشک کرده و به محل نگهداری منتقل شد. طی دوران مطالعه، نمونه‌های گروه کنترل سالم هیچ‌گونه برنامه تمرینی نداشتند.

نمونه‌برداری

به منظور بررسی اثر برنامه تمرینی بر تغییرات احتمالی متغیرهای وابسته طبق برنامه از پیش تعیین‌شده، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، تمامی موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در نهایت بافت هیپوکامپ استخراج و بی‌فاصله برای سنجش‌های بعدی به آزمایشگاه منتقل و در دمای ۸۰- فریز شدند.

روش معادله منابع، تعداد ۷ سر موش برای هر گروه انتخاب شدند (۱۸). بدین ترتیب، تعداد ۲۱ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار با محدوده سنی ۸-۱۰ هفته و میانگین وزن $10/2 \pm 200$ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز خریداری و به آزمایشگاه حیوانی این دانشگاه منتقل شدند. حیوانات در دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ درصد، چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲-۱۲ و در قفس‌های پلاستیکی پوشیده شده با خاک اره نگهداری شد. در طول مدت مطالعه حیوانات به آب و غذا دسترسی آزاد داشتند و متغیرهای دما، رطوبت و میزان نور در اتاق نگهداری موش‌های صحرایی مطابق استاندارد به‌طور دقیق تنظیم و حفظ شد.

القاء پارکینسون و گروه‌بندی

در این پژوهش، القاء بیماری پارکینسون از طریق تزریق درون صفاقی ماده رزرپین صورت گرفت. القاء یک هفته پس از نگهداری موش‌ها در شرایط آزمایشگاه صورت گرفت تا حیوانات با محیط آشنا و سازگار شوند. پس از دوره سازگاری، تزریق رزرپین (ساخت شرکت سیگما آلدریچ کشور هند) به میزان یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به ۱۴ سر موش و به مدت پنج روز متوالی با یک برنامه منظم در شبانه‌روز صورت گرفت (۱۹). بدین منظور، مقدار ماده مورد نظر از رزرپین در $0/03$ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شده و سپس، محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد. پس از پایان دوره القاء و به منظور تأیید القای بیماری، آزمون چرخشی استفاده شد. در این آزمون، حدود ۲ سانتی‌متر از بالای محل اتصال دم به بدن موش گرفته و موش بالا آورده می‌شد به طوری که بینی حیوان ۲ سانتی‌متر بالای سطح اتکا قرار گیرد. چنانچه حیوان نمی‌توانست تعادلش را حفظ کند و شروع به چرخش به دو طرف می‌کرد، به‌عنوان نشانه القای پارکینسون در نظر گرفته می‌شد (۲۰). پس از اطمینان از القای بیماری، ۱۴ سر موش به دو گروه تمرین شنا و کنترل بیمار تقسیم شدند. ۷ سر موش نیز بدون القای بیماری به‌عنوان گروه کنترل سالم در نظر گرفته شدند.

اندازه‌گیری متغیرها

برای بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از *Real-time PCR* تمام پرایمرها توسط نرم‌افزار *Allele ID v7.8* طراحی و از ژن *TATA-binding protein (TBP)* به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد. تمام پرایمرها به‌صورت اتصال آگزون-

آگزون طراحی شد. جدول ۱ اطلاعات مربوط به پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش هر ژن را ارائه می‌دهد.

جدول ۱. لیست پرایمرهای استفاده‌شده

Gene	Primer sequence
TNF- α	F: 5' ATGGGCTCCCTCTCATCAGT 3'
	R: 5' GCTTGGTGGTTTGCTACGACG 3'
IL-1 β	F: 5' TGTCTGACCCATGTGAGCTG 3'
	R: 5' TTGTTGGGATCCACTCTCC 3'
TBP	F: 5' GCGGGGTCATGAAATCCAGT 3'
	R: 5' AGTGATGTGGGGACAAAACGA 3'

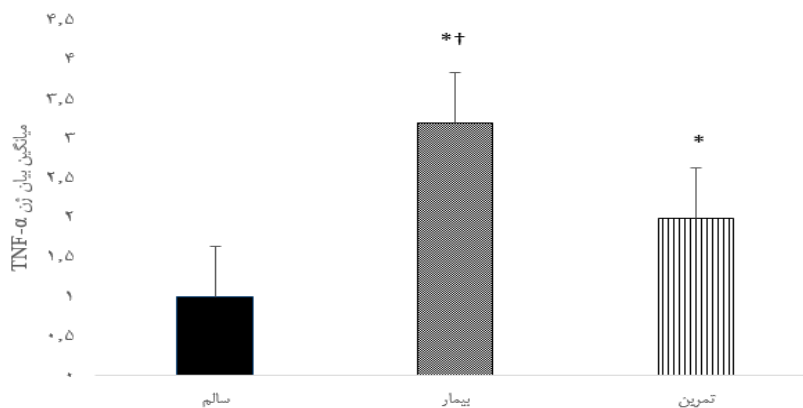
تحلیل آماری

در این پژوهش ابتدا به‌منظور بررسی توزیع طبیعی اطلاعات از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. از آنجاکه داده‌ها دارای توزیع طبیعی بودند، برای بررسی تغییرات متغیرهای مورد مطالعه از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی *LSD* در نرم‌افزار *SPSS* نسخه ۲۲ استفاده شد. حداقل سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

مشخص شد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن این پروتئین در گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=14/94$ و $p=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی *LSD* حاکی از آن بود که بیان ژن *TNF- α* در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم ($M=2/2$ و $p=0/001$) و تمرین ($M=1/1$) بالاتر است. اگرچه تمرین شای تنابویی شدید توانسته بود بیان ژن *TNF- α* را نسبت به گروه بیمار به‌طور معنی‌داری کاهش دهد، اما بیان ژن آن همچنان نسبت به گروه سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p=0/03$) و ($M=1/0$).

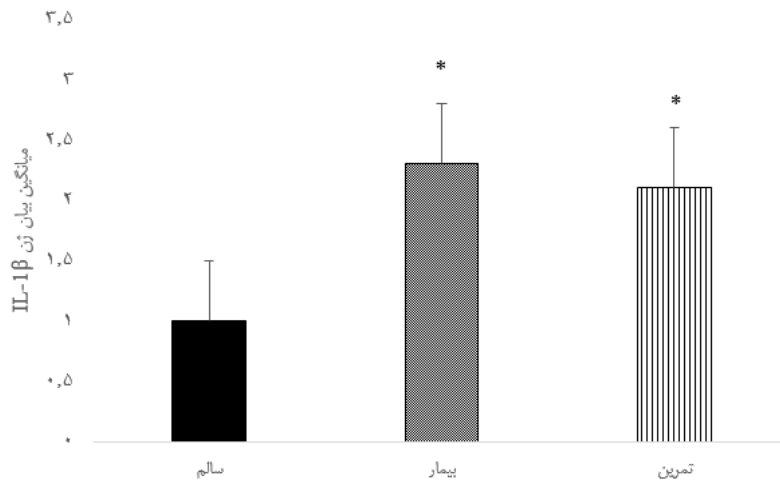
نتایج

نتایج مربوط به بیان ژن *TNF- α* در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه

شکل ۱. مقدار بیان ژن هیپوکامپی *TNF- α* در گروه‌های مختلف* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل $p < 0.05$ † تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین $p < 0.05$

نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد تفاوت معنی‌داری در بیان ژن IL-1 β بین گروه‌های مختلف وجود دارد ($F=6/7$ و $p=0/01$). نتایج آزمون تعقیبی LSD حاکی از آن بود که بیان ژن IL-1 β در گروه بیمار به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم ($p=0/08$ و $M=1/3$)

($M=$) بالاتر است. اگرچه تمرین شنای تناوبی شدید توانسته بود بیان ژن IL-1 β را نسبت به گروه بیمار کاهش دهد، اما این کاهش معنی‌دار نبود ($p=0/6$ و $M=-0/1$) و بیان ژن IL-1 β همچنان در گروه تمرین نسبت به گروه سالم به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p=0/01$ و $M=1/1$).



شکل ۲. مقدار بیان ژن هیپوکامپی IL-1 β در گروه‌های مختلف
* تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل $p<0/05$

ژن IL-1 β رخ داد اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

اگرچه عنوان شده است که اختلال در روند اوتوفاژی-لیزوزوم، اختلال در عملکرد میتوکندری و استرس اکسایشی از جمله مکانیسم‌های دخیل در بروز بیماری پارکینسون هستند (۲۲)، اما شواهد دیگر حاکی از آن هستند که التهاب نرون و افزایش عوامل التهابی در ایجاد و توسعه بیماری پارکینسون نقش کلیدی دارد (۲۳، ۲۴). در راستای این موارد، مطالعات بالینی نشان داده‌اند که داروهای ضدالتهابی کورتیکوئیدها در پیشگیری و به تأخیر انداختن پارکینسون مؤثر هستند (۲۵). هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، در دیگر مطالعات نیز مشاهده شده است که بیان ژن و سطح پلاسمایی IL-1 β و TNF- α در بیماران پارکینسون افزایش پیدا می‌کند (۲۸-۲۶). البته ایدسون و همکاران^۱ (۲۰۱۷) کاهش سطح TNF- α در

بحث

هدف مطالعه حاضر بررسی اثر یک دوره تمرین شنای تناوبی شدید بر بیان ژن هیپوکامپی برخی عوامل التهابی در موش‌های مبتلا به پارکینسون بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن TNF- α پس از القای پارکینسون نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری یافته است. با اجرای شش هفته تمرین شنای تناوبی شدید، بیان ژن این پروتئین در بافت هیپوکامپ موش‌های مبتلا به پارکینسون کاهش معنی‌داری پیدا کرد هرچند مقدار بیان ژن TNF- α نسبت به گروه سالم همچنان بالا بود. از این رو می‌توان عنوان کرد این نوع تمرین نتوانسته است در کاهش بیان ژن هیپوکامپی TNF- α در موش‌های پارکینسونی مؤثر باشد. از طرف دیگر نتایج این مطالعه نشان داد با القای پارکینسون بیان ژن IL-1 β نیز به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه سالم افزایش یافت. اگرچه با انجام دوره تمرینی مقداری کاهش در بیان

¹ Eidson et al.

$\beta 1$ نیز ایجاد کرد. در همین راستا اخیراً مالزینسکا-سیمز و همکاران^۲ (۲۰۲۲) و ژیمورا و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان دادند سطح پلاسمایی α -TNF در افراد مبتلا به پارکینسون به ترتیب پس از یک دوره تمرینات HIIT و یک دوره تمرینات استقامتی کاهش معنی‌داری پیدا کرده است (۱۱، ۱۴). این نتایج حاکی از اثرات ضدالتهابی فعالیت ورزشی در بیماری پارکینسون است. پیش از این نشان داده شده است که فعالیت میکروگلیا از راه فاکتور رشد تغییر دهنده-بتا^۳ ($\beta 1$ -TGF) - یک سایتوکین ضدالتهابی- کنترل می‌شود (۳۴). علاوه بر این، $\beta 1$ -TGF خاصیت محافظت نرون‌های سیستم عصبی مرکزی در برابر آسیب و التهاب دارد (۳۵). مشاهده شده است که $\beta 1$ -TGF فعالیت میکروگلیا را در نمونه‌های حیوانی مبتلا به پارکینسون تعدیل کرده و به این واسطه تولید سایتوکین‌های التهابی از جمله α -TNF، $\beta 1$ -IL، گاز نتریک اکساید و گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد (۳۵). ژیمورا و همکاران (۲۰۲۰) در مطالعه خود مشاهده کردند میزان $\beta 1$ -TGF پس از اعمال دوره تمرینی افزایش و سطح α -TNF در خون بیماران پارکینسونی کاهش معنی‌داری پیدا کرد (۱۱). اگرچه در مطالعه حاضر میزان $\beta 1$ -TGF اندازه‌گیری نشده است، اما به نظر می‌رسد کاهش مشاهده شده در بیان ژن عوامل التهابی تا حدی به دلیل افزایش $\beta 1$ -TGF و کاهش فعالیت میکروگلیا باشد. برخلاف نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر، لندرز و همکاران^۴ (۲۰۱۹) تغییری در میزان α و $\beta 1$ -IL بیماران پارکینسون پس از یک دوره تمرینات HIIT مشاهده نکردند (۱۵). اختلاف در نوع تمرین، نمونه اندازه‌گیری شده و نمونه‌های مطالعه ممکن است علت اختلاف در نتایج به دست آمده باشد. این توضیح لازم است در مطالعه حاضر تمرین شنای تناوبی شدید روی بیان ژن هیپوکامپی عوامل التهابی نمونه‌های حیوانی بررسی شد،

بیماران پارکینسون نسبت به گروه کنترل سالم مشاهده کردند که نویسندگان علت این اختلاف را تفاوت در زمان نمونه‌گیری خونی دانستند (۲۹). لازم به ذکر است که نمونه خونی در مطالعه ایدسون و همکاران (۲۰۱۷) ساعت ۵:۳۰ صبح گرفته شده بود. α -TNF علاوه بر آنکه بر انتقال سیناپسی و پلاستیسیته نرون تأثیر منفی دارد (۳۰)، موجب تخریب نرون شده و اثرات نوروتوکسیک آن به واسطه گیرنده شماره ۱ TNF، در فعالیت میتوکندری اختلال ایجاد می‌کند (۳۱). همچنین، α -TNF با افزایش گلوتامات در آستروسیت‌ها و افزایش محل گیرنده‌های یونوتروپیک و کاهش بیان گیرنده‌های GABA در سیناپس‌ها، سمیت سلولی را به واسطه گلوتامات افزایش می‌دهد (۳۲). درخصوص ارتباط بین $\beta 1$ -IL و بیماری پارکینسون نیز عنوان شده است که این سایتوکین پیش‌التهابی در مایع مغزی-نخاعی بیماران پارکینسونی پس از مرگ مشاهده شده است (۷). $\beta 1$ -IL موجب کاهش نرون‌های دوپامینرژیک در توده فشرده سیاه مغز^۱ می‌شود (۳۳). همچنین، $\beta 1$ -IL همانند α -TNF با افزایش گلوتامات موجب ایجاد سمیت در سلول و تخریب نرون می‌شود (۳۳).

بر اساس نتایج مطالعات گذشته، فعالیت‌های مختلف ورزشی یک راهکار مناسب برای بهبود جنبه‌های مختلف بیماری پارکینسون اعم از بهبود کیفیت زندگی، بهبود ناتوانی، بهبود استرس اکسایشی و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن و همچنین افزایش عوامل بهبود عملکرد نرون در سیستم عصبی مرکزی بوده است (۹، ۱۰). با این حال تعداد مطالعات ورزشی به خصوص تمرینات HIIT بر سطوح خونی و یا بیان ژن عوامل التهابی بیماران پارکینسونی اندک است. در مطالعه حاضر مشاهده شد که بیان ژن هیپوکامپی α -TNF پس از اعمال تمرین شنای تناوبی شدید کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بیمار داشته است و این شیوه تمرینی کاهش هرچند غیرمعنی‌دار در بیان ژن IL-

^۲ Malczynska-Sims et al.

^۳ Transforming growth factor- $\beta 1$

^۴ Landers et al

^۱ Substantia nigra pars compacta

تشکر و قدردانی

از تمام عزیزانی که در مطالعه حاضر همکاری داشته‌اند تقدیر و تشکر می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

معاهده هلسینکی در طول اجرای تحقیق رعایت و ضمن تأیید مراحل پژوهش در کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، کد اخلاق نیز با شماره IR.IAU.SHIRAZ.REC.1402.49 توسط این کمیته صادر شد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

درحالی‌که مطالعه لندرز و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تمرینات استقامتی تناوبی شدید بر سطوح خونی عوامل التهابی آزمودنی‌های انسانی پرداخت. مطالعه حاضر با محدودیت‌هایی از جمله عدم اندازه‌گیری پروتئین‌های التهابی در بافت هیپوکامپ و عدم بررسی سطح خونی این عوامل همراه بود. علاوه‌براین، بررسی پروتئین‌هایی همچون $TGF-\beta 1$ می‌توانست توضیحات دقیق‌تری را در اختیار قرار دهد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرینات شنا و تناوبی شدید می‌تواند یک راهکار مؤثر در کاهش بیان ژن هیپوکامپی عوامل التهابی در نمونه‌های مبتلا به پارکینسون باشد و اجرای مطالعاتی با هدف اعمال این نوع تمرینات در آزمودنی‌های انسانی برای تعمیم به جوامع انسانی ضروری به نظر می‌رسد.

منابع

- Pajares M, Rojo AI, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and therapeutic implications. *Cells*. 2020; 9(7): 1687.
- Rico D, Vaquerizas JM, Dopazo H, Bosca L. Identification of conserved domains in the promoter regions of nitric oxide synthase 2: Implications for the species-specific transcription and evolutionary differences. *BMC Genomics*. 2007; 8: 271.
- Harms AS, Ferreira SA, Romero-Ramos, M. Periphery and brain, innate and adaptive immunity in Parkinson's disease. *Acta Neuropathology*. 2021; 141: 527-545.
- Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochemistry International*. 2013; 62(5): 803-819.
- Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*. 2022; 22: 657-673.
- Collins LM, Toulouse A, Connor TJ, Nolan YM. Contributions of central and systemic inflammation to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Neuropharmacology*. 2012; 62(7): 2154-68.
- Bargi R, Salmani H, Asgharzadeh Yazdi F, Hosseini M. Inflammation and the brain disorders: A review (Persian). *Shefaye Khatam* 2017, 5(3): 68-82.
- Pott Godoy MC, Tarelli R, Ferrari CC, Sarchi MI, Pitossi FJ. Central and systemic IL-1 exacerbates neurodegeneration and motor symptoms in a model of Parkinson's disease. *Brain*. 2018; 131(7): 1880-94.
- Mohammdi Z, Fallah mohammadi Z, Aghajani KH, Taghavi A. The pre-treatment effect of voluntary exercise by GDNF on lesion injection by 6-hydroxydopamine in brain stem of male rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology (Persian)*. 2014; 13:1029-1035.
- Abadian F, Fallah mohammadi Z. Neuroprotective effect of voluntary wheel running exercise on GDNF levels of cerebellum in Parkinsonian Rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology (Persian)*. 2011; 10:753-759.
- Szymura J, Kubica J, Wiecek M, Pera J. The immunomodulatory effects of systematic exercise in older adults and people with Parkinson's disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9:184
- O' Callaghan A, Harvey M, Houghton D, Gray WK, Weston KL, Oates LL, et al. Comparing the influence of exercise intensity on brain-derived neurotrophic factor serum levels in people with Parkinson's disease: a pilot study. *Aging Clinical and Experimental*

- Research. 2020; 32:1731-1738.
13. Małczyńska-Sims P, Chalimoniuk M, Sułek A. The effect of endurance training on brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in healthy people and Parkinson's disease. *Narrative Review Frontiers in Physiology*. 2020; 11:578981.
 14. Malczynska-Sims P, Chalimoniuk M, Wronski Z, Marusiak J, Sulek A. High-intensity interval training modulates inflammatory response in Parkinson's disease. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2022; 34(9):2165-2176 .
 15. Landers MR, Navalta JW, Murtishaw AS, Kinney JW, Richardson SP. A high intensity exercise boot camp for persons with Parkinson disease: a phase II, pragmatic, randomized clinical trial of feasibility, safety signal of efficacy, and disease mechanisms. *Journal of Neurologic Physical Therapy*. 2019; 43:12-25.
 16. Colpaert FC. Pharmacological characteristics of tremor, rigidity and hypokinesia induced by reserpine in rat. *Neuropharmacology*. 1987; 26(9): 1431-40.
 17. Khalaj A, Ahmadi R. The effect of treadmill exercise on catalepsy from reserpine-induced Parkinson model in diabetic male rat. *Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences*. 2016; 20(5): 397-404.
 18. Alimohamadi Y, Sepandi M. Sample size in animal studies (The number of laboratory animals in a Research study) (Persian). *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2022; 16(2): 173-176 .
 19. Yazdian MR, Khalaj A, Kalhor N. The effect of caloric restriction and treadmill exercise on reserpine-induced catalepsy in a rat model of Parkinson's disease (Persian). *Shefaye Khatam* 2018, 6(4): 45-52.
 20. Hubrecht R, Kirkwood J. *UFAW Handbook on the care and management of laboratory and other research animals*. 8th ed. Wiley-Blackwell Publishing Ltd; 2010. P:460-520.
 21. Shafiee A, Gaeini A, Soleimani M, Nekouei A, Hadidi V. The effect of eight week of high intensity interval training on expression of mir-210 and ephrinA3 mRNA in soleus muscle healthy male rats (Persian). *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2014;17(3):26-34 .
 22. Abbasi M, Kordi M, Daryanoosh F. The effect of eight weeks of high-intensity interval swimming training on the expression of PGC-1 α and IL-6 proteins and memory function in brain hippocampus in rats with non-alcoholic steatohepatitis induced by high fat diet. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023; In press.
 23. Lai TT, Kim YJ, Mal H, Kim YE. Evidence of inflammation in Parkinson's disease and its contribution to synucleinopathy. *Journal of Movement Disorders*. 2022;15(1):1-14.
 24. Hirsch EC, Standaert DG. Ten unsolved questions about neuroinflammation in Parkinson's disease. *Journal of Movement Disorders*. 2021;36:16-24.
 25. Fyfe I. Aspirin and ibuprofen could lower risk of LRRK2 Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 2020;16:460.
 26. Fan Z, Pan YT, Zhang ZY, Yang H, Yu SY, Zheng Y, et al. Systemic activation of NLRP3 inflammasome and plasma α -synuclein levels are correlated with motor severity and progression in Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2020;17:11.
 27. Usenko TS, Nikolaev MA, Miliukhina IV, Bezrukova AI, Senkevich KA, Gomzyakova NA, et al. Plasma cytokine profile in synucleinopathies with dementia. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2020;78:323-326.
 28. Amin J, Holmes C, Dorey RB, Tommasino E, Casal YR, Williams DM, et al. Neuroinflammation in dementia with Lewy bodies: a human postmortem study. *Translational Psychiatry*. 2020;10:267.
 29. Eidson LN, Kannarkat GT, Barnum CJ, Chang J, Chung J, Caspell-Garcia C, et al. Candidate inflammatory biomarkers display unique relationships with alpha-synuclein and correlate with measures of disease severity in subjects with Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14:164.
 30. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF- α . *Nature*. 2006;440(7087):1054-9.
 31. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurology Research*. 2017;39(1):73-82.
 32. El Kattan MM, Rashed LA, Shazly SR, Ismail RS. Relation of serum level of tumor necrosis factor alpha to cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022; 58:25-32.
 33. Leal MC, Casabona JC, Puntel M, Pitossi FJ. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α : reliable targets for protective therapies in Parkinson's Disease? *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013; 7:1-10.
 34. Butovsky O, Jedrychowski MP, Moore CS, Cialic R, Lanser AJ, Gabriely G, et al. Identification of a unique TGF- β -dependent molecular and functional signature in microglia. *Nature Neuroscience*. 2014;17:131-143.
 35. Zhou X, Spittau B, Krieglstein K. TGF β signalling plays an important role in IL4-induced alternative activation of microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:210.
 36. Chen X, Liu Z, Cao BB, Qiu YH, Peng YP. TGF- β 1 Neuroprotection via inhibition of microglial activation in a rat model of Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 2017;12:433-446.