

اثر هشت هفته برنامه اسپارک بر سطح مالون دآلدهید و عامل نروتروفیک مشتق از مغز در پسران دارای نشانگان داون

عاطفه جان محمدی^۱، مهرزاد مقدسی^۲

چکیده

زمینه و هدف: یکی از اصلی‌ترین مشکلات افراد دارای نشانگان داون، اختلالات شناختی همراه با مشکلاتی در سیستم عصبی است. این اختلالات تا حدی به دلیل افزایش استرس اکسایشی و کاهش سطح عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در این افراد است. فعالیت منظم ورزشی با شدت متوسط می‌تواند در کاهش استرس اکسایشی و بهبود سطح BDNF مؤثر باشد، اما اثر فعالیت ورزشی بر شاخص‌های استرس اکسایشی و BDNF در افراد دارای نشانگان داون به درستی مشخص نیست. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات اسپارک بر سطوح مالون دآلدهید (MDA) و BDNF نوجوانان مبتلا به نشانگان داون انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی، تعداد ۰۲ نوجوان پسر مبتلا به نشانگان داون با دامنه سنی ۹ - ۴۱ سال و ضریب هوشی ۰۵ تا ۰۷ به طور تصادفی در دو گروه کنترل (۰۱ نفر) و تمرین (۰۱ نفر) قرار گرفتند. شرکت کنندگان گروه تمرین به مدت هشت هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵ دقیقه به تمرینات منتخب اسپارک پرداختند. نمونه‌گیری خونی قبل از شروع تمرینات و ۸۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی به صورت ناشتا برای اندازه‌گیری سطوح FND و ADM گرفته شد.

نتایج: نتایج نشان داد غلظت ADM در گروه تمرین به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است ($P = ۰/۲۰۰$). همچنین مشاهده شد پس از هشت هفته برنامه اسپارک، سطح BDNF در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده است ($P = ۰/۲۰$). ارتباط معکوس و غیر معنی‌داری بین تغییرات ADM و FND پس از اعمال برنامه اسپارک مشاهده شد ($P = ۰/۹۰$ و $r = -۰/۱۸$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت برنامه اسپارک می‌تواند موجب بهبود سطح MDA و BDNF در پسران مبتلا به نشانگان داون شود. از این رو، انجام این نوع تمرینات برای بهبود استرس اکسایشی در نوجوانان مبتلا به نشانگان داون پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: نشانگان داون، اختلالات شناختی، عامل نروتروفیک مشتق از مغز، استرس اکسایشی، برنامه اسپارک

^۱ کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

^۲ دانشیار گروه تربیت بدنی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران، نویسنده مسئول mehrzad.moghadasi@gmail.com

مقدمه

نشانگان داون^۱ به عنوان رایج‌ترین ناهنجاری کروموزومی و شایع‌ترین علت کم‌توانی ذهنی در جوامع انسانی، مسئول بیش از یک سوم انواع اختلالات یادگیری به‌شمار می‌رود (Nachvak and Jafarian, 2014). افراد با نشانگان داون تفاوت‌هایی با دیگران دارند؛ بخشی از این تفاوت‌ها مربوط به خصوصیات ظاهری و بخشی دیگر مربوط به ویژگی‌های ذهنی است. این گروه از کودکان مراحل رشد ذهنی و جسمی را نسبت به دیگر افراد با تأخیر سپری می‌کنند و نسبت به همسالان خود نشستن، راه رفتن، صحبت کردن، بازی کردن و فعالیت‌های دیگر را دیرتر می‌آموزند (Heydari, 2009; Mohammadi et al. 2015). در افراد دارای نشانگان داون، با افزایش سن مهارت‌های شناختی کاهش بیشتری یافته و ممکن است این افراد حتی در سنین پایین دچار آلزایمر شوند (Strydom et al. 2018). تحقیقات متعددی نشان داده‌اند که افراد نشانگان داون بیش از سایر افراد سالم و حتی افراد کم‌توان ذهنی دیگر، در بزرگسالی دچار تحلیل عملکرد سیستم عصبی و اختلالات شناختی می‌شوند (Strydom et al, 201m; Niewenhuis-Mark. 2009).

عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، از خانواده فاکتورهای نروتروفیک و یک فاکتور رشد اندوژن است که نقش حیاتی در سلامت نرون و به‌خصوص انتقال، شکل‌گیری و هماهنگی عصبی دارد (Fujimura et al. 2002). اتصال BDNF به گیرنده‌های تیروزین‌کیناز موجب شکل‌گیری نرون و بهبود انتقال تکانه‌های عصبی از سیناپس‌ها می‌شود (Blum and Konnerth, 2005). نشان داده شده است که BDNF درمانی هیپوکامپ موش‌هایی که BDNF آن‌ها سرکوب شده بود، موجب بهبود انتقال تکانه‌های عصبی از سیناپس‌ها در این نمونه‌ها شده است (Patterson et al. 1996). همچنین BDNF مانع ایسکمی شده و نرون‌سازی را تحریک می‌کند (Cotman and Engesser-Cesar, 2002). مشخص شده است که BDNF در قسمت‌های مختلفی از بدن از جمله سلول‌های اندوتلیال احشایی، تارهای عضلات اسکلتی و صاف، مغز و نخاع تولید می‌شود (Lommatzsch et al. 1999). از آنجا که غلظت و بیان ژن BDNF در افراد نشانگان داون کاهش می‌یابد (et al. 2017Parrini)، شاید یکی از دلایل ضعف حرکتی و اختلال در رشد مهارت‌های حرکتی در افراد مبتلا به اختلالات ذهنی، رشدی و حرکتی مربوط به کاهش این عامل در مغز باشد.

از طرف دیگر، استرس اکسایشی نقش مهمی در بیولوژی سیستم عصبی افراد نشانگان داون بازی می‌کند. محققین نشان داده‌اند سطح عوامل اکسایشی در این دسته بیماران بالاتر از افراد سالم است (Ribeiro et al. 2001; Carratelli et al. 2004; Zitnanova et al. 2011; Shichiri et al. 2003). گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^۲، مولکول‌هایی به‌شدت واکنش‌دهنده شامل رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن هستند. افزایش پاتولوژیک آن می‌تواند صدماتی به پروتئین‌های سلولی، غشاء و DNA وارد نماید. در اثر عدم تعادل بین تولید ROS و عوامل آنتی‌اکسیدان که سبب حذف ROS می‌شوند، استرس اکسایشی به وجود می‌آید (et al. 2017Pizzino). مالون دی‌آلدئید (MDA)^۳ یک آلدئید فعال و محصول نهایی پراکسیداسیون چربی‌ها است که میزان آن در استرس اکسایشی افزایش می‌یابد (et Cherian).

1. Down syndrome

2. Reactive Oxygen Species (ROS)

3. Malondialdehyde (MDA)

al. 2019). برخی مطالعات نشان داده اند که عملکرد میتوکندری در افراد مبتلا به نشانگان داون دچار اختلال شده به طوری که نقص در کمپلس های یک، سه و پنج زنجیره تنفسی در میتوکندری مبتلایان به نشانگان داون گزارش شده است (Pagano and Castello, 2012). سلول های مغز به دلیل ویژگی های خاصی که دارند، از قبیل بالا بودن میزان متابولیسم، مصرف بالای اکسیژن، فراوان بودن چربی های غیراشباع در غشاء، انباشت ذخایر آهن و ظرفیت کم آنتی اکسیدانی در برابر افزایش استرس اکسایشی و رادیکال های آزاد بسیار آسیب پذیرند (Shim, and Kim, 2013). بر همین اساس، علت کم توانی ذهنی و پیشرفت آن را در افراد مبتلا به نشانگان داون در اثر آسیب به سلول های مغزی، به علت استرس اکسایشی می دانند (Pagano and Castello, 2012). همچنین، بروز عوارضی از قبیل پیری زودرس، وقوع زود هنگام بیماری آلزایمر، مرگ برنامه ریزی شده سلول های عصبی و نقص در عملکرد سیستم ایمنی که در افراد مبتلا به نشانگان داون مشاهده شده است، به استرس اکسایشی نسبت داده شده است (Lott, 2012). نتایج تحقیقات حاکی از عدم کفایت مکانیسم های جبرانی در مقابله با استرس اکسایشی در افراد مبتلا به نشانگان داون است (Pastore et al. 2003).

اطلاعات موجود نشان می دهد که ارتباط معکوسی بین سطح BDNF و نشان گره های استرس اکسایشی از جمله MDA وجود دارد (Zhang et al. 2015) و فعالیت بدنی منظم از طریق تغییر سطوح BDNF و وضعیت اکسایشی، در بقاء و شکل دهی عصبی، حفاظت عصبی، بلوغ و تکامل مغز نقش دارد (Radak et al. 2006). اگرچه مدت ها است که مشخص شده فعالیت های ورزشی حاد و شدید منجر به افزایش استرس اکسایشی در بدن می شود، اما فعالیت ورزشی منظم و با شدت متوسط از طریق افزایش دفاع آنتی اکسیدانی منجر به کاهش استرس اکسایشی می گردد (Atalay and Laaksonen, 2002). افراد دارای نشانگان داون به گوشه گیری گرایش دارند و به ندرت در برنامه های گروهی شرکت می کنند که این عدم تحرک و انزوا طلبی آن ها را به طور قابل ملاحظه ای در خطر ابتلا به بیماری های مزمن قرار می دهد (Wentz et al. 2021). در رابطه با اثر فعالیت بدنی بر BDNF و یا MDA در افراد مبتلا به نشانگان داون به طور مجزا تحقیقات اندکی صورت گرفته است اما به طور همزمان این دو متغیر در مطالعات بررسی نشده اند. برای نمونه، آردونز و روستی - رودریگوئز (۲۰۰۷) نشان داده اند که ۱۲ هفته فعالیت هوازی با ۶۰ تا ۷۵ درصد حداکثر توان هوازی موجب کاهش معنی دار MDA در نوجوانان با نشانگان داون شده است. میگوئید و همکاران (۲۰۱۳) نیز نشان داده اند که سطح MDA به دنبال ۱۲ هفته فعالیت هوازی روی تردمیل، در مردان جوان با نشانگان داون کاهش معنی داری یافته است. مطالعات در خصوص اثر تمرینات ورزشی بر تغییرات BDNF در افراد مبتلا به نشانگان داون نسبت به تغییرات MDA محدودتر نیز است. اگرچه به خوبی مشخص شده است که تمرینات هوازی موجب افزایش بیان ژن BDNF در مغز می شود (Cotman and Berchtold, 2002; Hillman et al. 2008; Kobilo et al. 2001)، اما در تنها مطالعه به دست آمده، پارینی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده اند که بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش های مبتلا به نشانگان داون، افزایش معنی داری به دنبال یک دوره فعالیت هوازی پیدا کرده است.

برنامه حرکتی اسپارک^۱ شامل فعالیت‌های تفریحی، بازی و ورزش برای کودکان است که برای اولین بار توسط مک‌کنزی^۲ در سال ۱۹۸۹ ارائه شد و هدف آن افزایش آمادگی بدنی و مهارت‌های حرکتی کودکان و نوجوانان است (McKenzie et al. 1991). اگرچه برنامه حرکتی اسپارک در بسیاری از تحقیقات با موضوعات مختلف که روی افراد کم‌توان ذهنی، اوتیسم و نشانگان داون انجام شده‌اند، مورد استفاده قرار گرفته است (Rostamzadeh, 2019; Sheikh et al. 2019; Golmohammadi et al. 2018)، اما بر اساس اطلاعات ما هنوز به بررسی اثر این نوع تمرینات بر میزان استرس اکسایشی در نوجوانان با نشانگان داون انجام نشده است. فرضیه تحقیق حاضر بر این موضوع استوار است که امکان دارد برنامه حرکتی اسپارک بتواند به واسطه افزایش سطح BDNF، موجب کاهش MDA به عنوان یک شاخص استرس اکسایشی در نوجوانان دارای نشانگان داون شود. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرینات اسپارک بر سطوح MDA و BDNF پسران مبتلا به نشانگان داون انجام شد.

روش‌شناسی تحقیق

جامعه آماری و روش انتخاب آزمودنی‌ها

تحقیق حاضر از نوع مطالعات نیمه تجربی با طرح پیش‌آزمون-پس‌آزمون با گروه کنترل بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را کلیه پسران ۹ تا ۱۴ سال مبتلا به نشانگان داون مدارس استثنایی شهر شیراز تشکیل می‌دادند. برای ورود به مطالعه معیارهایی همچون برخورداری از ضریب هوشی ۵۰ تا ۷۰ و نداشتن بیماری‌هایی از قبیل بیماری قلبی-عروقی، بیماری‌های عفونی، صرع، مشکلات ارتوپدی، مفاصل و استخوانی و به طور کل تمام بیماری‌هایی که کودک را از پرداختن به فعالیت‌های جسمانی منع می‌کرد، بود. علاوه بر این، عدم مصرف داروهایی که ممکن بود نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار دهد نیز به عنوان ملاک ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. از بین افراد واجد شرایط، تعداد ۲۰ کودک که والدین آنها پس از تشریح کامل اهداف و آزمون‌های مطالعه رضایت‌نامه شرکت فرزندان خود را در این تحقیق امضاء کردند، به عنوان آزمودنی انتخاب شدند. آزمودنی‌ها به طور تصادفی در دو گروه کنترل (تعداد ۱۰ نفر) و گروه تمرین (تعداد ۱۰ نفر) تقسیم شدند. ملاک‌های خروج از مطالعه عدم شرکت در آزمون‌ها و غیبت بیش از ۳ جلسه در برنامه‌های تمرینی بود. مشخصات فردی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه در جدول ۱ ارائه شده است. کلیه مراحل تحقیق به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت رسیده است.

جدول ۱- مشخصات فردی و تن‌سنجی آزمودنی‌ها به تفکیک گروه (میانگین \pm انحراف معیار)

متغیرها	گروه کنترل (n=۱۰)	گروه تمرین (n=۱۰)
قد (cm)	۱۴۱/۵ \pm ۸/۸	۱۴۳/۰ \pm ۱۰/۳
وزن بدن (kg)	۳۷/۷ \pm ۸/۳	۳۸/۳ \pm ۹/۴
شاخص توده بدن (kg/m ²)	۱۸/۵ \pm ۲/۱	۱۸/۳ \pm ۲/۷

برنامه حرکتی اسپارک

برنامه تمرینی منتخب در این تحقیق برگرفته از برنامه حرکتی اسپارک بود که مربوط به توسعه مهارت های بنیادی و بهبود سطح آمادگی جسمانی کودکان و نوجوانان به واسطه فعالیت هایی با شدت متوسط روبه بالا است (Golmohammadi et al. 2018). برنامه حرکتی اسپارک عمدتاً شامل دو بخش، یکی ارتقای سطح آمادگی جسمانی (بهبود استقامت قلبی- تنفسی، قدرت و استقامت عضلانی، انعطاف پذیری و دیگر فاکتورهای آمادگی جسمانی) و دیگری ارتقای مهارت های بنیادی و حرکتی با ورزش است. در تحقیق حاضر، برنامه حرکتی اسپارک به مدت ۸ هفته، ۳ روز در هفته و هر جلسه به مدت ۴۵ دقیقه اجرا شد که ۱۰ دقیقه اول برنامه شامل گرم کردن، ۱۰ دقیقه فعالیت های آمادگی جسمانی، ۲۰ دقیقه بازی و ورزش های تفریحی و در نهایت ۵ دقیقه سرد کردن بود.

اندازه گیری متغیرهای خونی

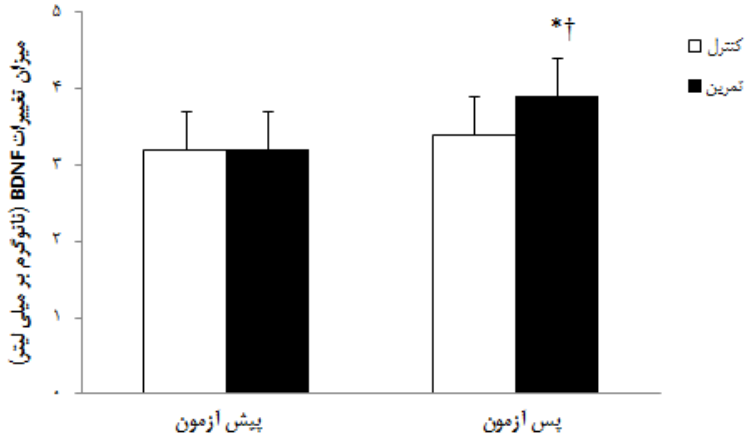
برای تعیین تغییرات سطح BDNF و MDA، قبل و بعد از اتمام دوره تمرین، نمونه گیری خونی در شرایط مشابه بین ساعات ۷:۳۰ الی ۸:۳۰ و پس از ۱۲ الی ۱۴ ساعت ناشتایی انجام شد. مطالعات گذشته نشان داده اند که غلظت خونی BDNF می تواند نشان گر مناسبی از میزان BDNF در مغز باشد (Klein et al. 2011). به منظور جلوگیری از اثرات آنی و موقت تمرینات، نمونه گیری خونی پس از ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرینی به عمل آمد. برای جدا سازی سرم از پلاسما، نمونه های خونی با دور ۱۵۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. مقدار BDNF و MDA به روش الایزا و توسط کیت انسانی استیوفارم ساخت کشور چین و تحت لیسانس کشور آمریکا و به ترتیب با دقت ۰/۰۱ نانو گرم بر میلی لیتر و ۰/۲۲ نانو مول بر میلی لیتر اندازه گیری شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده ها، از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای بررسی تغییرات درون گروهی BDNF و MDA پس از اجرای دوره تمرینی، از t همبسته و برای ارزیابی تغییرات بین گروهی از آزمون t مستقل بهره گرفته شد. ارتباط بین تغییرات BDNF و MDA نیز توسط آزمون ضریب همبستگی پیرسون مورد بررسی قرار گرفت. کلیه آزمون های آماری در محیط نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ اجرا شد و حداقل سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

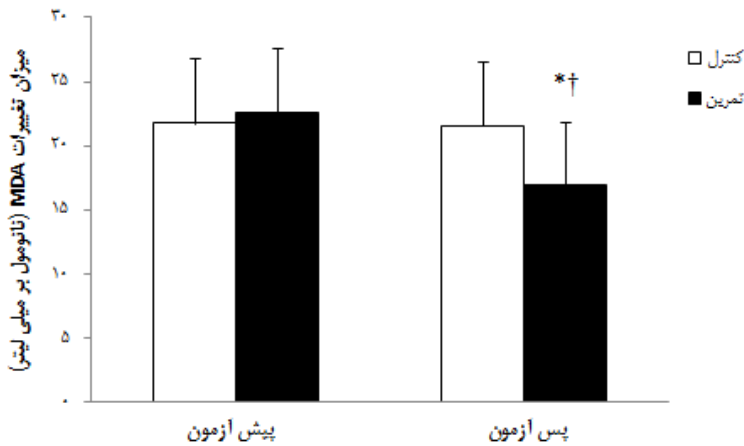
تغییرات غلظت BDNF قبل و پس از اتمام دوره تمرینی در شکل ۱ نشان داده شده است. نتایج آزمون t همبسته نشان داد سطح BDNF در گروه تمرین به طور معنی داری افزایش یافته است ($P = 0.006$ و $t = -3/1$) و این افزایش نسبت به گروه کنترل نیز معنی دار بود ($P = 0.002$ و $t = -2/3$).
میزان تغییرات غلظت MDA قبل و پس از اتمام دوره تمرینی در شکل ۲ نشان داده شده است. نتایج آزمون t همبسته نشان داد سطح MDA در گروه تمرین به طور معنی داری کاهش یافته است ($P = 0.006$ و $t = 3/0$) و این کاهش نسبت به گروه کنترل نیز معنی دار بود ($P = 0.002$ و $t = 3/5$). نتایج آزمون ضریب همبستگی پیرسون نشان داد اگرچه ارتباط معکوسی بین تغییرات BDNF و MDA پس از اعمال دوره تمرینی در نوجوانان دارای نشانگان داوون وجود دارد، اما این ارتباط از لحاظ آماری معنی دار نیست ($r = -0/18$ و $P = 0/9$).



شکل ۱- تغییرات غلظت BDNF قبل و پس از اتمام دوره تمرین

* اختلاف معنی دار درون گروهی ($P < 0.05$)

† اختلاف معنی دار بین گروهی ($P < 0.05$)



شکل ۲- تغییرات غلظت MDA قبل و پس از اتمام دوره تمرین

* اختلاف معنی دار درون گروهی ($P < 0.05$)

† اختلاف معنی دار بین گروهی ($P < 0.05$)

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات گذشته نشان داده اند که تولید استرس اکسایشی در افراد مبتلا به نشانگان داون بیشتر از افراد سالم است (Zitnanova et al. 2004; Carratelli et al. 2001)؛ و همین موضوع باعث شده است تا این

افراد بیش از افراد سالم در معرض آسیب های سلولی به خصوص در سیستم عصبی مرکزی قرار گیرند (Shim, and Kim, 2013). از طرف دیگر ممکن است فعالیت ورزشی به واسطه افزایش سطح BDNF بتواند در بهبود استرس اکسایشی مؤثر باشد هرچند این موضوع در خصوص افراد مبتلا به نشانگان داون مشخص نیست؛ از این رو تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر یک دوره تمرینات اسپارک بر تغییرات BDNF و MDA در نوجوانان مبتلا به نشانگان داون انجام شد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد غلظت BDNF پس از هشت هفته تمرینات اسپارک افزایش معنی داری یافته است. BDNF، مهم ترین نروتروفین است که نسبت به سایر نروتروفین ها بیشتر مورد بررسی قرار گرفته و بقاء و سلامت انواع گونه های نرونی را افزایش می دهد و همچنین یک عامل مهم تعدیل کننده انعطاف سلول های عصبی مغز است (۳۶). BDNF نقش حیاتی در تکامل و حفظ دستگاه عصبی مرکزی و محیطی، حفاظت نرونی علیه استرس اکسایشی، یادگیری، حافظه و تغییرات خلقی دارد (Rezaee et al. 2014) و محققان نشان داده اند که سطوح این فاکتور در بیماری های فرسایشی سیستم عصبی، مانند آلزایمر (Noble et al. 2011)، پارکینسون (Noble et al. 2011)، صرع (Yoshii and Constantine-Paton, 2010)، افسردگی (Bruce et al. 2019) و همچنین در افراد مبتلا به نشانگان داون (Parrini et al. 2020) کاهش می یابد. در سال های اخیر، شواهد زیادی نشان داده اند که این فاکتور، نقش مهمی در حفظ و عملکرد سیستم های انتقال عصبی درگیر در آسیب شناسی و درمان اختلالات ذهنی ایفا می کند و خود ممکن است، اثرات درمانی داشته باشد (Blum and Konnerth, 2005; Russo-Neustadt et al. 2001). اگرچه پیشینه مطالعات در خصوص اثرات فعالیت های مختلف ورزشی بر سطح BDNF نمونه های انسانی و حیوانی زیاد است، اما اثر فعالیت ورزشی بر این عامل نروتروفین در افراد مبتلا به نشانگان داون بسیار محدود است. در تنها مطالعه به دست آمده که با نتایج تحقیق حاضر نیز همسو است، پارینی و همکاران (۲۰۱۷) نشان داده اند که بیان ژن BDNF در هیپوکامپ موش های مبتلا به نشانگان داون، افزایش معنی داری به دنبال یک دوره فعالیت هوازی پیدا کرده است.

فعالیت ورزشی بیان ژن BDNF را در مغز و به ویژه ناحیه هیپوکامپ را از طریق گیرنده تیروزین کیناز B (Trk B) افزایش می دهد. همچنین ورزش با شدت متوسط سبب تنظیم افزایشی مسیر Trk B – BDNF در هیپوکامپ می شود (Lee et al. 2020). مشخص شده است که فعالیت های ورزشی موجب پیش برد شکل پذیری نرونی مغز می شود که با افزایش عوامل نروتروفیک مانند BDNF ناشی از فعالیت ورزشی مرتبط است؛ با این وجود سازوکار عملی آن تاکنون به طور کامل شناخته نشده است. اجرای فعالیت های ورزشی موجب زنده ماندن نرون های دوپامینرژیک در جسم سیاه می شود و از این طریق، سنتز دوپامین افزایش می یابد (Petzinger et al. 2007). یکی از مکانیسم هایی که می تواند این بهبودی را توضیح دهد، افزایش نروژنز است که در اثر انجام فعالیت های ورزشی هوازی با شدت متوسط صورت می گیرد. BDNF پس از پیوند با Trk B تعدادی از مسیر های علامت دهی درون سلولی را از جمله Ras و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (MAPK) یعنی Ras-MAPK را فعال می کند. (Bonni et al. 1999).

از دیگر نتایج مطالعه حاضر، کاهش معنی دار MDA پس از اعمال هشت هفته برنامه تمرینی اسپارک در نوجوانان مبتلا به نشانگان داون بود. پیش از این آردونز و روستی- رودریگوئز (۲۰۰۷) و میگوئید و همکاران (۲۰۱۳) نیز نشان داده اند که فعالیت هوازی موجب کاهش معنی دار MDA به ترتیب در نوجوانان و مردان جوان با نشانگان داون شده است. استرس اکسایشی ناشی از عدم تعادل بین سیستم های تولید کننده و به دام اندازنده رادیکال های آزاد و ترکیبات اکسیدانی بوده که با افزایش تولید رادیکال آزاد یا کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و یا هر دو همراه است (۱۶). استرس اکسایشی در محیط سلولی منجر به تشکیل لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنش گر می شود. در نهایت، تجزیه پراکسیدهای ناپایدار و مشتق شده از اسیدهای چرب غی اشباع منجر به تشکیل MDA به عنوان یکی از مهم ترین شاخص های استرس اکسایشی می شود (Cherian et al. 2017). در افراد نشانگان داون، بیان ژن سوپراکسید دیسموتاز-۱ (SOD-1) واقع در کروموزوم 21q22.1 افزایش می یابد (Gulesserian et al. 2001) اما این افزایش در تناسب با کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز متعادل نبوده (Muchova et al. 2001) و همین امر موجب تولید H_2O_2 بیش کاتابولیز آن توسط کاتالاز و گلوکاتینون پراکسیداز می شود (Pallardo et al. 2006). تولید بیش از حد H_2O_2 روی $O_2^{\cdot-}$ اثر گذاشته و موجب تولید OH^{\cdot} به عنوان یکی از مهم ترین گونه های فعال اکسیژن می شود. به طور کلی، گونه های فعال اکسیژن نقش مهمی در تخریب اسیدهای چرب غیراشباع موجود در غشاء های سلولی دارند که با تولید MDA همراه هستند (Pallardo et al. 2006). گزارش شده است که میزان استرس اکسایشی در افراد مبتلا به نشانگان داون بالاتر از افراد سالم است (Ribeiro et al. 2003; Carratelli et al. 2001; Zitnanova et al. 2004; Shichiri et al. 2011). میگوئید و همکاران (۲۰۱۳) علت کاهش MDA به دنبال فعالیت ورزشی در افراد مبتلا به نشانگان داون را افزایش HDL و کاهش LDL ذکر کرده اند. این محققین ابراز داشته اند در افراد تمرین کرده، به واسطه آنزیم های پاراکساناز و عامل استیل هیدرولاز فعال شده توسط پلاکت، مقدار اکسایش LDL کاهش می یابد. علاوه بر این، زامبرانو و همکاران (۲۰۰۹) عنوان کرده اند هیدروپراکسیدهاز های لیپیدی موجود در بزاق افراد دارای نشانگان داون شرکت کننده در فعالیت های ورزشی هوازی کاهش یافته و به این دلیل نیز می تواند سطح استرس اکسایشی در این افراد به دنبال اجرای فعالیت ورزشی کاهش یابد. روستی- رودریگوئز و همکاران (۲۰۱۰) علت کاهش استرس اکسایشی در افراد دارای نشانگان داون را بهبود سیستم آنتی اکسیدانی بدن پس از اجرای فعالیت های هوازی با شدت متوسط دانسته اند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد اگرچه ارتباط معکوسی بین تغییرات BDNF و MDA پس از اجرای تمرینات اسپارک وجود دارد، اما این ارتباط از لحاظ آماری معنی دار نبود؛ از این رو، فرض اصلی تحقیق حاضر مبنی بر آنکه ممکن است تمرینات اسپارک به واسطه افزایش BDNF بتواند در کاهش سطح MDA افراد مبتلا به نشانگان داون مؤثر باشد تأیید نشد. با توجه به پیشینه تحقیق تا کنون چنین فرضی مرود بررسی قرار نگرفته بود بنابراین پیشنهاد می شود در مطالعات آینده با بررسی انواع دیگر فعالیت ورزشی فرضیه حاضر مورد بررسی قرار گیرد. از طرفی مطالعات گذشته علت بهبود میزان استرس اکسایشی در افراد دارای نشانگان داون بر اثر فعالیت ورزشی را کاهش LDL (Meguid et al. 2013)، بهبود دفاع آنتی اکسیدانی بدن (Rosety-Rodríguez et al. 2010) و کاهش تخریب لیپیدهای غشاءهای سلول ها (Zambrano et al. 2010) را نام برده اند.

2009) عنوان کرده اند. در تحقیق حاضر این متغیرها اندازه گیری نشدند و جزء محدودیت های مطالعه به شمار می روند. پیشنهاد می شود به منظور تعیین مکانیسم های دقیق برای بهبود سطح استرس اکسایشی در افراد دارای نشانگان داون بر اثر تمرینات ورزشی، پروتئین های نروتروفین، آنزیم های مربوط به دفاع آنتی اکسیدانی بدن و پروتئین های درگیر در تخریب لیپیدهای غشاءهای سلول مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر می توان عنوان کرد تمرینات اسپارک به دلیل جذابیت، تنوع و شدت کافی می تواند از جمله برنامه های ورزشی مفید برای نوجوانان دارای نشانگان داون باشد تا به واسطه آن با توجه به افزایش BDNF، عملکرد نرون های عصبی بهبود و با توجه به کاهش MDA، میزان استرس اکسایشی در آنها کاسته شود.

تشکر و قدردانی

در پایان از جناب آقای دکتر حمید آروین (استادیار رفتار حرکتی) بابت تمام راهنمایی های ارزنده شان تشکر می نمائیم.

تعارض منافع

بدینوسیله اعلام می شود هیچگونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد.

منابع

- Atalay, M., & Laaksonen, D.E. (2002). Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *J Sport Sci Med*. 1: 1-14.
- Blum, R., & Konnerth, A. (2005). Neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)*. 20:70-78.
- Bonni, A., Brunet, A.E., West, S., Datta, R., Takasu, M.A., & Greenberg, M.E. (1999). Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science*. 286: 1358-1362.
- Bruce, D.G., Davis, W.A., Starkstein, SE., & Davis, T.M.E. (2005). Aprospective study of depression and mortality in patients with type 2diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 48: 2532-2539.
- Carratelli, M., Porcaro, L., Ruscica, M., De Simone, E., Bertelli, A.A., & Corsi, M.M. (2001). Reactive oxygen metabolites and prooxidant status in children with Down's syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res*. 21: 79-84.
- Cherian, D.A., Peter, T., Narayanan, A., Madhavan, S.S., Achammada, S., & Vynat, G.P. Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019. 11: S297-S300.

- Cotman, C.W., & Berchtold, N.C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 25: 295-301.
- Cotman, C.W., & Engesser-Cesar, C. (2002). Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev.* 30:75-79.
- Fujimura, H., Altar, C.A., Chen, R., Nakamura, T., Nakahashi, T., Kambayashi, J, et al. (2002). Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. *Thromb Haemost.* 87:728-734.
- Golmohammadi, B., Kashani, V.O., & Sadroalsadati, S.S. (2018). The effectiveness of spark and neurofeedback training programs on the cortisol levels of autistic children. *J Clin Psychol* 10: 39-55. [Persian]
- Gulesserian, T., Seidl, R., Hardmeier, R., Cairns, N., & Lubec, G. (2001). Superoxide dismutase SOD1, encoded on chromosome 21, but not SOD2 is overexpressed in brains of patients with Down syndrome. *J Investig Med.*49: 41-46.
- Heydari, L. (2009). The effect of 8 weeks of the rhythmic movements on the perceptual-motor skills and IQ in children and borderline mentally retarded. *MSc Thesis, Isfahan University.* 45-56.
- Hillman, C.H., Erickson, K.I., & Kramer, A.F. (2008). Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nature reviews. Neuroscience.* 9: 58-65.
- Klein, A.B., Williamson, R., Santini, M.A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., et al. (2011). Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *Inter J Neuropsychopharmacol.* 14: 347-353.
- Kobilo, T., Liu, O.R., Gandhi, K., Mughal, M., Shaham, Y., & van Praag, H. (2011). Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem.* 18: 605-609.
- Lee, H.W., Ahmad, M., Wang, H., Leenen, F.H.H. (2020). Effects of exercise on BDNF-TrkB signaling in the paraventricular nucleus and rostral ventrolateral medulla in rats post myocardial infarction. *Neuropeptides.* 82: 45-53.
- Lommatzsch, M., Braun, A., Mannsfeldt, A., Botchkarev, V.A., Botchkareva, N.V., Paus, R., et al. (1999). Abundant production of brain-derived neurotrophic factor by adult visceral epithelia. Implications for paracrine and target-derived Neurotrophic functions. *Am J Pathol.* 155:1183-1193.
- Lott, I.T. (2012). Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res.* 197: 101-121.

- McKenzie, T.L., Sallis, J.F., Nader, P.R., Patterson, T.L., Elder, J.P., Berry, C.C., et al. (1991). BEACHES: an observational system for assessing children's eating and physical activity behaviors and associated events. *J Appl Behav Anal.* 24: 141-151.
- Meguid, N.A., Eltohamy, A.M., Anwar, M., Hashish, A.F., Elnahry, A. (2013). Efficacy of selected treadmill training programme on oxidative stress in adolescents with Down syndrome. *Eastern Med Health J.* 19: 1-9.
- Mohammadi, M., Fattahi, S., Sheikh, M., & Mohammadi, B. (2015). The effect of core stability training on static and dynamic balance in children Down's syndrome. *J Res Exerc Rehab.* 5:51-58.
- Muchova, J., Sustrova, M., Garaiova, I., Liptakova, A., Blazicek, P., Kvasnicka, P., et al. (2001). Influence of age on activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation products in erythrocytes and neutrophils of Down syndrome patients. *Free Radic Biol Med.* 31: 499-508.
- Nachvak, M., & Jafarian, K. (2014). Oxidative stress, cancer and obesity, three complications threatens health in Down syndrome that are preventable. *Sci J Ilam Univers Med Sci.* 23:134-141.
- Nieuwenhuis-Mark, RE. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions. *Res Dev Disabil.* 30:827-838.
- Noble, E.E., Billington, C.J, Kotz, C.M., & Wang, C.F. (2011). The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integrat Comparat Physiol.* 300: 1053-1069.
- Ordonez, F.J., & Rosety-Rodriguez, M. (2007). Regular exercise attenuated lipid peroxidation in adolescents with Down's syndrome. *Clin Biochem.* 40: 141-142.
- Pagano, G., & Castello, G. (2012). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Down syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 724: 291-299.
- Pallardo, F.V., Degan, P., d'Ischia, M., Kelly, F.J., Zatterale, A., Calzone, R., et al. (2006). Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down syndrome patients. *Biogerontology.* 7: 211-220.
- Parrini, M., Ghezzi, D., Deidda, G., Medrihan, L., Castroflorio, E., Alberti, M., et al. (2017). Aerobic exercise and a BDNF-mimetic therapy rescue learning and memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Rep.* 7:16825.
- Pastore, A., Tozzi, G., & Gaeta, L.M. (2003). Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 142: 583-585.

- Patterson. S.L., Abel. T., Deuel. T.A., Martin. K.C., Rose. J.C., & Kandel. E.R. (1996). Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*. 16:1137-1145.
- Petzinger, G.M., Walsh, J.P., Akopian, G., Hogg, E., Abernathy, A., Arevalo, P., et al. (2007). Turnquist P, Vuckovic M, Fisher BE, Togasaki DM, Jakowec MW. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. *J Neurosci*. 27: 5291-5300.
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., et al. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017: 8416763.
- Radak, Z., Toldy, A., Szabo, Z., Siamilis, S., Nyakas, C., Silye, G., et al. (2006). The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int*. 49: 387-392.
- Rezaee, Z., Marandi, S.M., Ghaedi, K., & Esfarjani, F. (2014). Molecular mechanisms of neurotrophins actions in diseases of nervous system. *Genet 3rd Millennium*. 12: 3779-3793.
- Ribeiro, L.M.A., Jacob, C.M.A., Pastorino, A.C., Kim, C.A., Fomin, A.B., Castro, A.P. (2003). Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com Síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J)*. 79: 141-148.
- Rosety-Rodríguez, M., Rosety, I., Fornieles-González, G., Díaz, A., Rosety, M, et al. (2010). A 12-week aerobic training programme reduced plasmatic allantoin in adolescents with Down syndrome. *British J Sport Med*. 44: 685-687.
- Rostamzadeh, Z. (2019). Effect of a Spark training course on walking parameters and pulmonary capacity in educable mentally retarded boys. *Sci J Rehab Med*. 8: 75-89. [Persian]
- Russo-Neustadt, A., Ha, T., Ramirez, R., Kessler, J.P. (2001). Physical activity antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal Model. *Behav Brain Res*. 120: 87-95.
- Sheikh, M., Ramezani, S., Maghsoudy, G, & Ahmadi, K. (2019). The effects of Spark training on visual-spatial working memory operation in children with mental retardation. *Sahfaye Khatam*. 7: 13-22. [Persian]
- Shichiri, M., Yoshida, Y., Ishida, N., Hagihara, Y., Iwahashi, H., Tamai, H., et al. (2011). α -Tocopherol suppresses lipid peroxidation and

- behavioral and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med.* 15: 1801-1811.
- Shim, S.Y., & Kim, H.S. (2013). Oxidative stress and the antioxidant enzyme system in the developing brain. *Korean J Pediatr.* 56: 107-111.
- Strydom, A., Coppus, A., Blesa, R., Danek, A., Fortea, J., Hardy, J., et al. (2018). Alzheimer's disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials. *Alzheimers Dement (N Y).* 4:703-713.
- Wentz, E.E., Looper, J., Menear, K.S., Rohadia, D., & Shields, N. (2021). Promoting participation in physical activity in children and adolescents with Down Syndrome. *Physical Therapy.* 101: 22-33.
- Yoshii, A., & Constantine-Paton, M. (2010). Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Development Neurobiol.* 70: 304-322.
- Zambrano, J.C., Marquina, R., Sulbarán, N., Rodríguez-Malaver, A.J., Reyes, R.A. (2009). Aerobic exercise reduced oxidative stress in saliva of persons with Down syndrome. *Res Sports Med.* 17: 195-203.
- Zhang, X.Y., Chen, D.C., Tan, Y.L., Tan, S.P., Wang, Z.R., Yang, F.D., et al. (2015). The interplay between BDNF and oxidative stress in chronic schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 51: 201-208.
- Zitnanova, I., Korytar, P., Aruoma, O.I. (2004). Uric acid and allantoin in Down syndrome antioxidant and oxidative stress mechanism. *Clin Chim Acta.* 341: 139-146.

Effect of eight weeks SPARK program on malondialdehyde and brain-derived neurotrophic factor in boys with Down syndrome

Atefeh Janmohammadi¹, Mehrzad Moghadasi^{2*}

1 Department of exercise physiology, Marvdasht branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

2 Department of exercise physiology, Shiraz branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

*Corresponding author: mehrzad.moghadasi@gmail.com

Abstract

Background & Purpose: One of the main problems of Down syndrome is cognitive impairment with problems in the nervous system. These problems partly are due to oxidative stress increases and reduce of brain-derived neurotrophic hormone (BDNF) in these people. Regular exercise with moderate intensity is effective in reduces of oxidative stress and improves BDNF levels; however, the effect of exercise on oxidative stress indexes and BDNF in people with Down syndrome is not well known. The present study was done to examine the effect of eight weeks spark training on malondialdehyde (MDA) and BDNF in boys with Down syndrome.

Methodology: In this quasi study, twenty boys with Down syndrome (aged 9-14 years old) and IQs 50 to 70, were randomly divided into control group (n = 10) or training group (n = 10). Participants in the training group were performed a selected SPARK program 3 sessions of 45 minutes per week for 8 weeks. Fasting blood Sample was taken before the intervention and 48h after last session of training.

Results: The results demonstrated that MDA concentration reduced significantly in the training group compare to the control group (P=0.002). Moreover, BDNF level was increased after eight weeks of SPARK program compare to the control group (P=0.02). No significant relationship was observed between changes of BDNF and MDA after the intervention (r= -0.18, P= 0.9).

Conclusion: Generally, we can conclude that SPARK program caused an increase BDNF level and reduce MDA in boys with Down syndrome. Thus, performing of this program is introduced to improve oxidative stress in adolescents with Down syndrome.

Key Words: Down syndrome, Cognitive impairment, BDNF, Oxidative stress, SPARK program