

اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر برخی نشانگرهای بیوژنز میتوکندری در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

سعیده حجاریان^۱، عبدالعلی بنائی فر^۲، شهرام سهیلی^۳، سجاد ارشدی^۴

چکیده

اهداف: هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر نشانگر بیوژنز میتوکندری سیرتوئین ۱ (SIRT1) و گیرنده پروکسی زوم گاما فعال شده با کوآکسیپتور آلفا (PGC-1 α) در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بود.

روش مطالعه: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی (سن ۱۴-۱۶ هفته و وزن ۲۵۰ تا ۲۷۰ گرم) پارکینسونی شده با رزرپین (۲ mg/kg) به گروه‌های (۱) رزرپین (Res)، (۲) شم (Sh/حلال ویتامین E)، (۳) تمرین هوازی (AT)، (۴) ویتامین E (VE) و (۵) ترکیب تمرین هوازی + ویتامین E (AT+VE) تقسیم شدند. جهت بررسی اثرات Res بر متغیرها تعداد ۸ سر موش صحرایی نیز در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و هر جلسه مدت ۴۸-۱۵ دقیقه انجام شد. VE نیز روزانه ۳۰ mg/kg به صورت خوراکی مصرف شد.

یافته‌ها: مقادیر SIRT1 در گروه‌های AT ($P=0/02$)، VE ($P=0/018$) و AT+VE ($P=0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Res بود. همچنین این متغیر در گروه AT+VE به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های AT ($P=0/001$) و VE ($P=0/001$) بود. همچنین مقادیر PGC-1 α در گروه‌های AT ($P=0/02$)، VE ($P=0/001$) و AT+VE ($P=0/001$) به طور معنی‌داری بیشتر از گروه Res بود. همچنین این متغیر در گروه AT+VE به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های AT ($P=0/001$) و VE ($P=0/001$) بود.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد اگرچه تمرین هوازی و مکمل ویتامین E هرکدام به تنهایی بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی در بافت مغز متعاقب اختلالات نروژنراتیو اثرگذار هستند؛ اما اثر تعاملی آن‌ها به مراتب مطلوب‌تر از اثر هرکدام به تنهایی است.

واژه‌های کلیدی: ویتامین E، بیماری پارکینسون، SIRT1 و PGC-1 α .

^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، ایران. نویسنده مسئول:

Monahajarian@gmail.com

^۲ دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، ایران.

^۳ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، ایران.

^۴ استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران جنوب، ایران.

مقدمه

بیماری پارکینسون نوعی اختلال نورودژنراتیو پیش‌رونده است که بیش از یک درصد از افراد بالای ۶۵ سال را درگیر می‌نماید؛ به عبارتی این بیماری با بروز اختلال در موتور حرکتی، ناتوانی عضلانی، اختلالات جسمی و روانی و در نهایت کاهش کیفیت زندگی همراه است (Chakrabarti & Bisaglia, 2023). مطالعات نشان می‌دهند که بیماری پارکینسون به عنوان دومین اختلال شایع سیستم عصبی شناخته می‌شود که به دلیل نقص سیستم دوپامینرژیک و افزایش رادیکال‌های آزاد در این بخش رخ می‌دهد (Wei et al., 2018). به عبارتی نقص در عملکرد بیولوژیک نورون‌های موجود در جسم سیاه به‌ویژه بخش آمیگدال موجب کاهش توان آنتی‌اکسیدانی می‌گردد؛ بنابراین افزایش گونه‌های فعال اکسیژن^۱ (ROS) در نورون‌های بخش‌های مختلف سیستم عصبی و حتی در بخش مایع مغزی نخاعی منجر به تخریب ساختار اندامک‌های حیاتی سلول مانند میتوکندری می‌گردد (Chakrabarti & Bisaglia, 2023; Wei et al., 2018). اعتقاد بر این است که در پاتوژن بیماری پارکینسون نقص زنجیره انتقال الکترون، افزایش ROSها، افزایش عوامل التهابی با کاهش پروتئین‌های مسئول بیوژن میتوکندری مانند سیرتوئین‌ها (به‌ویژه سیرتوئین ۱^۲ (SIRT1)) و گیرنده پروکسی زوم گاما فعال شده با کو اکتیوتور آلفا^۳ ۱- (PGC-1α) در سیستم دوپامینرژیک شده و در نهایت مرگ سلولی را در پی دارد (Sivagurunathan et al., 2023).

تعدیل متابولیسم انرژی عصبی یک هدف جدید برای درمان بیماری پارکینسون است. در سطوح مولکولی، متابولیسم انرژی عصبی در درجه اول توسط میتوکندری‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلف تنظیم می‌شود. گلیکولیز بی‌هوازی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو به طور مداوم ATP را برای متابولیسم عصبی تولید می‌کنند (Yang et al., 2022). در طی این فرآیند، چندین مسیر سیگنالینگ وجود دارد که بر تولید ATP با واسطه میتوکندری تأثیر می‌گذارد، از جمله مسیر SIRT1/PGC1α، مسیر AMPK و مسیر MAPK/ERK. در میان آن‌ها، گزارش شده است که مسیر SIRT1/PGC1α ارتباط نزدیکی با متابولیسم میتوکندری دارد (Yang et al., 2022). افزایش PGC1α کپی و رونویسی DNA میتوکندری را تنظیم می‌کند، فرآیندی که بیوژن میتوکندری شناخته شده است. افزایش تعداد میتوکندری‌ها با افزایش تولید ATP مرتبط است (Reddy et al., 2023). علاوه بر این، فعال سازی PGC1α همچنین فعالیت زنجیره تنفسی میتوکندری را افزایش می‌دهد و در نتیجه باعث افزایش کارایی تولید ATP میتوکندری می‌شود. علاوه بر PGC1α، نشان داده شده که SIRT1 استرس اکسیداتیو میتوکندری را کاهش می‌دهد و در نتیجه عملکرد میتوکندری را حفظ می‌کند، تولید ATP و متابولیسم عصبی را تضمین می‌کند (Reddy et al., 2023). امروزه با پیشرفت علوم پزشکی و داروشناسی داروهای بسیاری برای پیشگیری و درمان بیماری پارکینسون معرفی شده‌اند که اکثر آن‌ها به عنوان تنظیم‌گر پروتئین آلفا-سینوکلین^۴ عمل می‌کنند (Priya et al., 2023). با این حال عوارض جبران‌ناپذیری متعاقب مصرف طولانی مدت این داروها گزارش شده است و به نظر می‌رسد استفاده از این داروها باید با احتیاط و در شرایط خاص صورت گیرد (Fahn, 2015). لذا محققین همواره به دنبال یافتن روش‌های غیرتهاجمی هستند که بتوانند با کمترین عارضه جانبی بهترین روش درمان را بیابند؛ بر همین اساس محققین بر این اعتقادند که فعالیت‌های

¹ Reactive oxygen species

² Silent information regulator 1

³ Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator

⁴ α-synuclein

ورزشی بلندمدت و منظم همراه با مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی راهکار بسیار مناسبی برای بهبود برخی اختلالات سیستم عصبی و بیماری‌های نورودژنراتیو است (Hosseini et al., 2020). به‌گونه‌ای که تمرینات ورزشی منجر به بهبود عملکرد شناختی، بهبود عملکرد فیزیولوژیک و بهبود سطح کیفیت زندگی می‌گردد (Hosseini et al., 2022). محققین بر این اعتقادند که تمرینات ورزشی بلندمدت و منظم می‌تواند با مکانیسم تعدیل سیستم آنتی‌اکسیدانی، کاهش عوامل التهابی و بهبود سطوح دوپامین و سروتونین در بافت مغز در کاهش اضطراب و افسردگی در اختلالات نورودژنراتیو نقش داشته باشد (Ghanbari et al., 2022). علاوه بر این محققین بر این باورند که تمرینات ورزشی می‌تواند با تعدیل ال-لاکتات منجر به القا مسیرهای بیوژنز میتوکندریایی و افزایش پروتئین‌های PGC-1 α ، SIRT3، افزایش DNA میتوکندریایی و درنهایت افزایش بیوژنز میتوکندریایی در بافت مغز شود (Akter et al., 2023). اگرچه غالب مطالعات پیشین به نقش مطلوب ورزش در بافت مغز و این نشانگرها اشاره نموده‌اند، با این حال به نظر می‌رسد روند سریع تخریب نورون‌ها متعاقب بیماری پارکینسون چالش‌های فراوانی در زمینه شیوه، نوع و طول دوره تمرین به‌وجود آورده است. از طرفی نقش مسیر SIRT1/PGC1 α در اختلالات مغزی گزارش شده است. به عنوان مثال، فعال شدن مسیر SIRT1/PGC1 α از طریق شنا کردن، آپوتوز و التهاب در هیپوکامپ پیر را سرکوب می‌کند (Lin et al., 2020). فعال سازی SIRT1 از طریق مکمل بایکالین به طور قابل توجهی التهاب عصبی ناشی از LPS را کاهش می‌دهد (Li et al., 2020).

از سویی اعتقاد بر این است که با توجه به نیاز به سازگاری طولانی‌مدت به تمرینات ورزشی استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی می‌تواند به‌عنوان روش مکملی برای بهره‌وری بیشتر تمرینات ورزشی استفاده شود؛ بنابراین استفاده از ویتامین E به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان با توجه به اثرات مطلوبی که بر سیستم عصبی دارد موردتوجه قرار گرفته است (Jamali et al., 2023). محققین عنوان نموده‌اند که ساختار اصلی ویتامین E آلفا/بتا توکوفرول دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی در بافت مغز هستند و با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و بهبود بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مهار آپوتوز نورونی در بیماری پارکینسون نقش دارند (Jamali et al., 2023). علاوه بر این محققین در مطالعه خود نشان داده‌اند که مصرف ویتامین E با بهبود نسبی عملکرد جسمانی و بهبود عملکرد شناختی در بیماری‌های نورودژنراتیو مؤثر هستند (Salehi et al., 2021). علاوه بر این مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ویتامین E با خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد منتشرشده از میتوکندری و تعدیل مکانیسم کلسیم می‌تواند با پیشگیری از آسیب‌های اکسایشی عملکرد میتوکندری را در سنتز ATP بهبود بخشد (Napolitano et al., 2019)؛ اگرچه مطالعات نقش مطلوب ویتامین E را بر عملکرد میتوکندری در بافت مغز نشان داده‌اند. با این حال هنوز اطلاعات دقیقی در ارتباط با مکانیسم آن بر بیوژنز میتوکندریایی وجود ندارد. این در حالی است که مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند که مصرف ویتامین E همراه با تمرینات ورزشی تا حدودی اثرات هم‌افزایی بر بهبود عملکرد شناختی و عملکرد جسمانی در مدل‌های حیوانی مبتلابه نورودژنراتیو دارند (Salehi et al., 2021). همچنین در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که تمرینات ورزشی و ویتامین E اثرات مطلوبی بر بهبود مسیر عامل رونویسی هسته‌ای -2 (NRF2) و درنهایت بیان آنتی‌اکسیدان‌ها در مغز و عضله اسکلتی دارند (Souza et al., 2022).

با توجه به روند رو به رشد سالمندی در جوامع بشری، افزایش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های نروژنراتیو به نظر می‌رسد انجام مطالعات بنیادی بتواند اطلاعات دقیق‌تری در اختیار محققین قرار دهد تا بتوانند در کنار فعالیت‌های ورزشی منظم مکمل آنتی‌اکسیدانی مناسبی را انتخاب کنند. علاوه بر این با توجه به محدودیت اطلاعات در ارتباط با اثرات بیوژنز میتوکندریایی تمرینات ورزشی و مصرف همزمان ویتامین E انجام مطالعه حاضر خلأ مطالعات پیشین را تکمیل خواهد نمود. لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مکمل ویتامین E بر برخی نشانگرهای بیوژنز میتوکندری در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلابه پارکینسون انجام شد.

روش‌شناسی تحقیق

تهیه و نگهداری حیوانات

این مطالعه تجربی با طرح پس‌آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد. در این تحقیق طبق نظر مطالعات قبلی (Liu et al., 2019; Salehi et al., 2021) ابتدا تعداد ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ-داولی با محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۲۷۰ گرم و سن تقریبی ۱۴-۱۶ هفته از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شد. سپس موش‌های صحرایی به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی حیوانی این واحد دانشگاهی منتقل شدند. این نکته قابل ذکر است که ملاک ورود برای حیوانات دارا بودن وضعیت جسمی سالم، محدوده وزن و سن مشخص شده بود و از به کار بردن موش‌های صحرایی بیمار در این تحقیق خودداری شد. در تمام دوره تحقیق شرایط استاندارد کار با حیوانات بر اساس معاهده هلسینکی رعایت گردید و شامل تأمین آب و غذا به‌طور آزادانه و در دسترس، دمای هوای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعت به ۱۲ ساعت بود. همچنین موش‌های صحرایی در تمام دوره در قفس‌های پلی‌کربنات با قابلیت اتوکلاو و با تعداد ۵ سر در هر قفس نگهداری می‌شدند. تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق تحت نظارت کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد با کد مصوب IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1402.088 رعایت شد.

القا بیماری و طرح تحقیق

پس از گذشت یک هفته سازگاری با محیط موش‌های صحرایی در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی تحت تزریق ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نوروتوکسین رزپین ساخت شرکت سیگما آلدریج کشور آمریکا قرار گرفتند. ۱۴ روز پس از تزریق رزپین برای مشاهده بالینی القا بیماری با مشاهده خونریزی اطراف چشم، پیچ‌وتاب‌های دمی، پرخاشگری، اضطراب، عدم تعادل حرکتی و استفاده از آزمون‌های چرخشی از القا بیماری اطمینان حاصل شد (Moradi et al., 2019). سپس موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون به‌طور تصادفی به گروه‌های (۱) کنترل رزپین (Res)، (۲) شم (Sh/حلال ویتامین E)، (۳) تمرین هوازی (AT)، (۴) ویتامین E (VE) و (۵) تمرین هوازی+ویتامین E (AT+VE) تقسیم شدند. همچنین برای بررسی اثرات القا بیماری پارکینسون بر متغیرهای تحقیق تعداد ۸ سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار داده شدند.

تمرین هوازی

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 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 (Moradi et al., 2019).

تهیه و مصرف ویتامین E

در طول دوره تحقیق مکمل ویتامین E تهیه شده از شرکت SolarBio کشور چین تهیه شد. سپس با توجه به تعداد و وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مکمل ویتامین E ابتدا روزانه ۱۲۰/۲ میلی‌گرم ویتامین E با ۴/۸ سی‌سی دکستروز حل شد و سپس با قرار دادن آن محلول در بطری ویژه موش‌های صحرایی به هر موش ۰/۳ سی‌سی از محلول به طور انفرادی خوراندند. بدین صورت موش‌های صحرایی روزانه ۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن ویتامین E را به صورت خوراکی دریافت نمودند (Hamid et al., 2011). با توجه به طولانی بودن دوره تحقیق و آسیب‌های احتمالی ناشی از تزریق و گاوژ محققین در این پژوهش مکمل ویتامین E را بر طبق مطالعات گذشته (Nouri et al., 2021; Salehi et al., 2021) به صورت خوراکی به موش‌های صحرایی خوراندند. همچنین استفاده از دکستروز در مکمل ویتامین E، سبب خوش طعم شدن مکمل و ترغیب موش‌ها به مصرف آن خواهد شد.

تشریح و نمونه‌برداری

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) تهیه‌شده از شرکت آلفاسان هلند بی‌هوش شدند. جهت اطمینان از بی‌هوشی موش‌های صحرایی توسط آزمون‌های حس درد و فشردن پا آزمون شدند و پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل ابتدا حفره جمجمه‌ای 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 کرایوتیوپ‌های ویژه نگهداری بافت قرار داده شدند و سپس به دمای ۷۰- منتقل شدند.

روش اندازه‌گیری متغیرها

برای اندازه‌گیری SIRT1 و PGC-1 α در این تحقیق از روش Real Time PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا ۴۰ میلی‌گرم از بافت مغز با استفاده از آون کوبیده شد تا محلول همگن به دست آید. در ادامه استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های موردبررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، 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 (KI621) و با استفاده از پرایمرهای طراحی‌شده (جدول ۱) از بر اساس راهنمای ژن‌های PGC-1 α و SIRT1 در سایت PUBMED واکنش رونویسی معکوس انجام شد. برای تعیین کارایی و اختصاصی بودن پرایمرها از پیش پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار موجود در سایت NCBI ارزیابی گردید، همچنین جهت اندازه‌گیری سطوح بیان ژنی متغیرهای تحقیق با استفاده از ژن کنترل داخلی TBP استفاده شد و پس از اطمینان از اتمام کار دستگاه qReal Time PCR و رسیدن نمونه‌ها به آستانه بیان (Cycle Threshold) جهت کمی سازی نسبت ژن موردنظر به ژن مرجع از فرمول $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ استفاده شد.

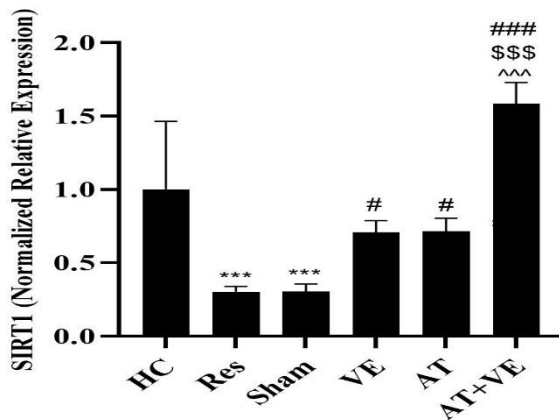
جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در تحقیق حاضر		
Genes	Primer Sequences	Sizes (bp)
SIRT1	Forward: 5'- TCCTGTGGGATACCTGACTT-3'	300
	Reverse: 5'- AAAGGAACCATGACACTGAATGA -3'	
PGC1a	Forward: 5'- CAGAAGCAGAAAGCAATTGAAGA -3'	230
	Reverse: 5'- GTTTCATTCGACCTGCGTAAAG -3'	
TBP	Forward: 5'- GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3'	147
	Reverse: 5'- AGTGATGTGGGGACAAAACGA -3'	

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

ابتدا برای بررسی نحوه توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. سپس با توجه به نرمال بودن توزیع داده‌ها برای بررسی اثرات القا پارکینسون و همچنین اثر حلال ویتامین E از آزمون آماری ANOVA یکطرفه استفاده شد. در ادامه برای بررسی تأثیر همزمان تمرین هوازی و مصرف ویتامین E از آزمون ANOVA دوطرفه استفاده شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها و مقایسه زوجی گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی در نرم‌افزار Graph Pad PRISM 9.0.0 استفاده شد. همچنین سطح معنی‌داری برای تمام تجزیه و تحلیل‌ها ($p \leq 0.05$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر SIRT1 در گروه‌های HC، Res و Sham وجود دارد ($P=0.012$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر SIRT1 در گروه‌های Res ($P=0.019$) و Sham ($P=0.019$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC می‌باشد. با این حال تفاوت معنی‌داری در گروه‌های Res و Sham مشاهده نشد. در ادامه نتایج آزمون آنالیز واریانس دو راهه نشان داد تمرین هوازی ($P=0.001$ ، $F=162/92$) و اندازه اثر ($0/92$) و مکمل ویتامین E ($P=0.001$ ، $F=154/61$) و اندازه اثر ($0/92$) اثر معنی‌داری بر تغییرات SIRT1 در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا پارکینسون دارد. همچنین تعامل تمرین هوازی و مکمل ویتامین E بر تغییرات SIRT1 معنی‌دار می‌باشد ($P=0.001$ ، $F=22/14$) و اندازه اثر ($0/63$). جهت تعیین نوع اثر تمرین بر مقادیر SIRT1 نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد مقادیر SIRT1 در گروه‌های تمرین هوازی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های بدون تمرین می‌باشد ($P=0.001$). همچنین جهت بررسی نوع اثر مکمل ویتامین E بر مقادیر SIRT1 نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی مقادیر SIRT1 در گروه‌های مکمل به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های عدم مصرف مکمل می‌باشد ($P=0.001$). در ادامه برای بررسی اثر تمرین و مکمل ویتامین E به طور همزمان، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد، بیشترین میزان بیان SIRT1 متعلق به گروه تمرین+ویتامین E ($1/58$) می‌باشد؛ پس از آن تمرین ($0/71$) و مکمل ($0/69$) دارای بیشترین میزان نسبت به گروه کنترل مبتلا به پارکینسون ($0/30$) می‌باشند. با توجه به این که اندازه گروه تعاملی بیشتر از جمع اثر تمرین و مکمل به تنهایی است، بنابراین نتایج نشان می‌دهد تمرین و مکمل ویتامین E دارای اثر هم‌افزایی بر افزایش SIRT1 در بافت مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون می‌باشند ($P=0.001$) (شکل ۱).



شکل ۱. مقادیر بیان ژنی SIRT1 در بافت مغز موش‌های صحرائی

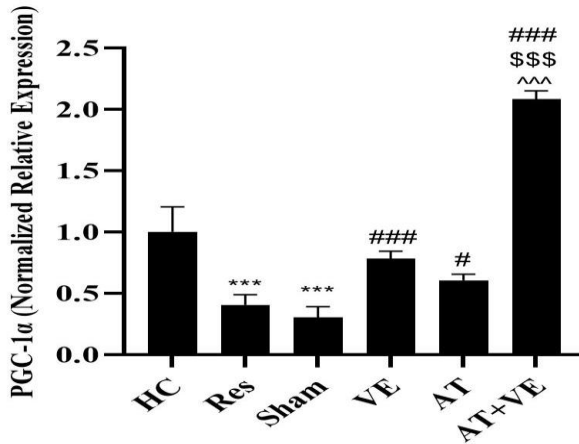
*** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه HC ($P=0/001$)

تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Res ($P=0/001$) # ($P=0/05$)

\$\$\$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه AT ($P=0/001$)

^^^ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه VE ($P=0/001$)

نتایج آزمون ANOVA یکطرفه برای بررسی اثرات القا پارکینسون و حلال ویتامین E بین گروه‌های HC، Res و Sham نشان داد تفاوت معنی‌داری در مقادیر $PGC1-\alpha$ در گروه‌های تحقیق وجود دارد ($P=0/001$). جهت تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد مقادیر $PGC1-\alpha$ در گروه‌های Res ($P=0/003$) و Sham ($P=0/001$) به طور معنی‌داری کمتر از گروه HC می‌باشد. با این حال تفاوت معنی‌داری در گروه‌های Res و Sham مشاهده نشد ($P=0/4$). سپس نتایج ANOVA دوطرفه نشان داد، تمرین هوازی ($P=0/001$)، $F=447/48$ و اندازه اثر $0/97$) و مکمل ویتامین E ($P=0/001$)، $F=689/07$ و اندازه اثر $0/98$) اثر معنی‌داری بر تغییرات $PGC1-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرائی مبتلا پارکینسون دارد. همچنین تعامل تمرین هوازی و مکمل ویتامین E بر تغییرات $PGC1-\alpha$ معنی‌دار می‌باشد ($P=0/001$)، $F=284/20$ و اندازه اثر $0/95$). جهت تعیین نوع اثر تمرین بر مقادیر $PGC1-\alpha$ نتایج آزمون تعقیبی نشان داد مقادیر $PGC1-\alpha$ در گروه‌های تمرین هوازی به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های عدم تمرین می‌باشد ($P=0/001$). همچنین جهت بررسی نوع اثر مکمل ویتامین E بر مقادیر $PGC1-\alpha$ نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد مقادیر $PGC1-\alpha$ در گروه‌های مکمل به طور معنی‌داری بالاتر از گروه‌های عدم مصرف مکمل می‌باشد ($P=0/001$). در ادامه برای بررسی نوع اثر تمرین و مکمل ویتامین E به طور همزمان، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که بیشترین میزان بیان $PGC1-\alpha$ متعلق به گروه تمرین+ویتامین E ($2/08$) می‌باشد؛ پس از آن ویتامین E ($0/77$) و تمرین ($0/60$) دارای بیشترین میزان نسبت به گروه کنترل مبتلا به پارکینسون ($0/45$) می‌باشند. با توجه به این که اندازه گروه تعاملی بیشتر از جمع اثر تمرین و مکمل به تنهایی است، بنابراین نتایج نشان می‌دهد تمرین و مکمل ویتامین E دارای اثر سینرژیستی بر افزایش $PGC1-\alpha$ در بافت مغز موش‌های صحرائی مبتلا به پارکینسون می‌باشند ($P=0/001$) (شکل ۲).



شکل ۲. مقادیر بیان ژنی PGC-1α در بافت مغز موش‌های صحرایی

*** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه HC ($P=0/001$)

تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه Res ($P=0/001$), # ($P=0/05$)

\$\$\$ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه AT ($P=0/001$)

^^ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه VE ($P=0/001$)

بحث و بررسی:

نتایج نشان داد مقادیر PGC-1α و SIRT1 در گروه AT به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه Res بود. اعتقاد بر این است که فعالیت‌های ورزشی منظم و طولانی‌مدت در وهله اول می‌تواند با مکانیسم افزایش بیان AMPK/PkA منجر به افزایش PGC-1α شود. به عبارتی تمرینات ورزشی با کاهش التهاب سیستمیک، افزایش بیان رونویسی از آنتی‌اکسیدان‌ها از مسیر NRF2 منجر به افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردد؛ علاوه بر این فعالیت ورزشی با تأثیر بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال منجر به افزایش بیان پروتئین ۵ هیدروکسی تریپتامین (5-HT) می‌شود. در ادامه 5-HT می‌تواند به بیان افزایشی PGC-1α mRNA منجر شود. علاوه بر این افزایش میوکاین فیبرونکتین نوع III متصل به پروتئین ۱۵ (FNDC5) منجر به افزایش بیان عامل نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) گردد که در نتیجه این پروتئین نقش متابولیکی و محافظتی از سلول‌های عصبی را بر عهده دارد (Qiu et al., 2023). علاوه بر این به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی از مسیر کاهش عوامل التهابی مانند عامل نکروز دهنده تومور آلفا ($TNF-\alpha$)، اینترلوکین ۱ بتا ($IL-1\beta$) موجب تعدیل سیستم ایمنی می‌گردد و همچنین فعالیت ورزشی با تنظیم متابولیسم کلسیم، فعال‌سازی مسیر سیگنالی کالمودولین – کیناز وابسته به کلسیم موجب افزایش استیلازها شده و در نتیجه موجب فعال‌سازی SIRT1 و SIRT3 در بافت مغز می‌گردد (Panés et al., 2020; Qiu et al., 2023). در مطالعات پیشین نیز اشاره شده است که سیگنالینگ PGC-1α/SIRT1 در سیستم عصبی می‌تواند مهارکننده عملکرد آمیلوئید بتا با زیر واحدهای متعدد شود و از اختلالات نروژنراتیو پیشگیری نماید (Panés et al., 2020). در این زمینه مطالعه‌ای نشان داد تمرینات منظم ورزشی موجب بهبود مونوآمین اکسیداز، بهبود

¹ fibronectin type III domain-containing protein 5

سطوح دوپامین، سروتونین، BDNF، SIRT1، IGF-1 و کاهش عوامل التهابی در سیستم عصبی مرکزی متعاقب افسردگی می‌شود (Qiu et al., 2023). در مطالعه‌ای دیگر بیان شد که فعالیت‌های ورزشی منظم می‌توانند موجب تنظیم لنفوسیت‌های T نوع ۱ شده و با افزایش مقادیر FNDC5 سطوح آیریزین سرمی را افزایش دهد و این پروتئین با عبور از سد خونی مغزی در فعال‌سازی مسیر AMPK، SIRT1 و PGC-1 α نقش مهمی ایفا می‌کند (Sánchez et al., 2022). اگرچه مطالعات نشان می‌دهند که سازگاری‌های نورونی به فعالیت ورزشی به‌شدت تمرین، فرکانس تمرین و طول دوره تمرین وابسته است (Thirupathi et al., 2021). در این مطالعه بیان شد که تمرینات ورزشی در وهله‌های کوتاه‌مدت منجر به افزایش ROS ها می‌شوند اما در ادامه تمرینات ورزشی وابسته به‌شدت و طول دوره می‌توانند موجب افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها شوند و محافظت سلولی را بهبود بخشند (Thirupathi et al., 2021). در انتها به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با شدت‌های مشابه با پروتکل حاضر غالباً اثر مطلوبی بر بیوژنز میتوکندریایی دارند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد مقادیر SIRT1 و PGC-1 α در گروه VE به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه Res بود. در زمینه تأثیر ویتامین E بر سیستم عصبی محققین نشان داده‌اند که آلفا توکوفرول با مکانیسم افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مهار رادیکال‌های آزاد با فعال‌سازی پروتئین تنظیم‌گر اطلاعاتی خاموش ۱۲ (Sir2) منجر به افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند SOD در سلول عصبی شود؛ همچنین ویتامین E با تعدیل مکانیسم کالمودولین کیناز ۲، سیناپسین ۱، پروتئین باند شده به cAMP2 (CREB) منجر به افزایش بیان نوروتروفین BDNF و درنهایت فعال‌سازی سیرتوئین‌ها و PGC-1 α داشته باشد (Wu et al., 2010). هرچند اطلاعات محدودی در ارتباط با تأثیر ویتامین E بر SIRT1 و PGC-1 α به‌ویژه در بافت مغز وجود دارد، اما مطالعه‌ای نیز نشان داد که تیمار سلول‌های هیپوکامپ با ویتامین E به مدت سه هفته منجر به افزایش Bcl-xL به‌عنوان عامل رشد سلول عصبی و همچنین بهبود نسبت ADP به ATP گردید (Park et al., 2021). در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که مصرف ویتامین E به مدت هشت هفته با دوز ۳۰ mg/kg موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی، کاهش افسردگی و بهبود برخی از شاخص‌های آنتروپومتریکی در موش‌های صحرایی سالمند مبتلا به بیماری آلزایمر گردید (Nouri et al., 2021; Salehi et al., 2021). همچنین مطالعه Wu و همکاران نشان داد روزانه ۵۰۰ IU/mg ویتامین E منجر به افزایش BDNF، CREB و SOD در بافت مغز موش‌های صحرایی دچار آسیب مغزی گردید (Wu et al., 2010). در مطالعه‌ای دیگر محققین نشان دادند که ویتامین E می‌تواند منجر به خنثی‌سازی پراکسید هیدروژن در سلول‌های عصبی مشتق از مغز گردد (Chiroma et al., 2020). نکته قابل توجه این که اکثر مطالعات انجام‌شده در این زمینه به نقش آنتی‌اکسیدانی و بهبود سطح انرژی متعاقب مصرف ویتامین E اشاره نموده‌اند؛ اما اطلاعات با توجه به پیچیدگی‌های سلول و به‌ویژه عملکرد میتوکندریایی مطالعات بنیادی بیشتری در این زمینه برای درک سیگنالینگ آن مورد نیاز است.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد مقادیر SIRT1 و PGC-1 α در گروه AT+VE به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه Res، AT و VE بود. اعتقاد بر این است که ورزش با مکانیسم افزایش بیان PGC-1 α ، AMPK/PkA، کاهش التهاب، افزایش NRF2، SOD، کاتالاز، افزایش 5-HT، FNDC5 و ایریزین درنهایت منجر به

¹ silent information regulator 2

² cAMP-response element-binding protein

افزایش بیوژنز میتوکندری می‌شود (Qiu et al., 2023). علاوه بر این کاهش عوامل التهابی، تنظیم کالمودولین-کیناز وابسته به کلسیم در نهایت منجر به افزایش فعالیت SIRT1 و SIRT3 در بافت مغز می‌گردد (Panes et al., 2020; Qiu et al., 2023). در حالی که ویتامین E با مکانیسم افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، مهار رادیکال‌های آزاد، افزایش SOD، Sir2، تعدیل مکانیسم کالمودولین کیناز ۲، CREB، افزایش نوروتروفین‌ها در نهایت فعال‌سازی سیرتوئین‌ها و PGC-1 α داشته باشد (Park et al., 2021; Wu et al., 2010). لذا با توجه به نتایج مطالعه حاضر مبنی بر تأثیر مطلوب‌تر تمرین هوازی همراه با ویتامین E بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی حتی نسبت به گروه تمرین و مکمل ویتامین E به‌تنهایی، به نظر می‌رسد این دو مداخله احتمالاً تکمیل‌کننده اثر یکدیگر هستند. علاوه بر این مطالعات نشان می‌دهند که هر دو مداخله با سازگاری آنتی‌اکسیدانی در بافت مغز اثر یکدیگر را بر دیگر مسیرهای بیولوژیکی تقویت می‌کنند. در این زمینه محققین نشان دادند که تمرین تناوبی شدید و ویتامین E دارای اثر هم‌افزایی بر بهبود شاخص‌های آتروپومتریکی، شاخص‌های فیزیولوژیکی و روان‌شناختی است؛ این در حالی بود که این محققین سازگاری‌های فیزیولوژیک و عملکرد جسمانی را بیشتر به فعالیت بدنی وابسته می‌دانسته‌اند و در برخی از شاخص‌های روان‌شناختی سازگاری مثبت را به ویتامین E نسبت دادند (Salehi et al., 2021). همچنین در این زمینه محققین اشاره نمودند که خود تمرینات ورزشی منظم می‌تواند منجر به توسعه ویتامین E و C در مغز سالمندان گردد (Mock et al., 2017). در مطالعه‌ای نیز محققین نشان دادند که مصرف ویتامین E و تمرین استقامتی به مدت شش هفته موجب کاهش پراکسید هیدروژن، TNF- α ، افزایش BDNF، GDNF و افزایش سطح ویتامین E در بافت مغز شود؛ اما سازگاری‌های آنتی‌اکسیدانی بیشتر به ویتامین E نسبت داده شد (Foadoddini et al., 2018). بنابراین برآیند این مطالعات نشان‌دهنده اثر مکمل این دو مداخله بر بهبود سیستم عصبی است. با توجه به نقش BDNF و آیریزین در بیان نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی در بافت مغز عدم اندازه‌گیری این دو عامل از محدودیت‌های مطالعه حاضر است. لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی مسیر آیریزین و نوروتروفین‌ها نیز در سرم و مغز بررسی شود. همچنین با توجه به نقش آنتی‌اکسیدانی ویتامین E و مبهم بودن نقش آن متعاقب فعالیت‌های ورزشی، به نظر می‌رسد عدم اندازه‌گیری نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی، Akt، AMPK، NFKB و عوامل نوروتروفیک مغزی در بافت مغز از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر باشد؛ لذا پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی از روش‌های پاتولوژی میکروسکوپی و فیزیولوژیک سیستم اکسیدان-آنتی اکسیدانی مغز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد اگرچه تمرین هوازی و مکمل ویتامین E هرکدام به‌تنهایی بر نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی اثرگذار هستند؛ اما اثر تعاملی آن‌ها به‌مراتب مطلوب‌تر از اثر هرکدام به‌تنهایی است. از این‌رو استفاده از تمرین هوازی و مصرف همزمان ویتامین E در شرایط بیماری پارکینسون توصیه می‌شود.

تضاد منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

سهم نویسندگان

هر چهار نویسنده در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشته‌اند.

- Akter, M., Ma, H., Hasan, M., Karim, A., Zhu, X., Zhang, L., & Li, Y. (2023). Exogenous L-lactate administration in rat hippocampus increases expression of key regulators of mitochondrial biogenesis and antioxidant defense. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *16*, 1117146.
- Chakrabarti, S., & Bisaglia, M. (2023). Oxidative Stress and Neuroinflammation in Parkinson's Disease: The Role of Dopamine Oxidation Products. *Antioxidants*, *12*(4), 955.
- Chiroma, A. A., Khaza'ai, H., Abd. Hamid, R., Chang, S. K., Zakaria, Z. A., & Zainal, Z. (2020). Analysis of expression of vitamin E-binding proteins in H₂O₂ induced SK-N-SH neuronal cells supplemented with α -tocopherol and tocotrienol-rich fraction. *Plos One*, *15*(11), e0241112.
- Fahn, S. (2015). The medical treatment of Parkinson disease from James Parkinson to George Cotzias. *Movement Disorders*, *30*(1), 4–18.
- Foadoddini, M., Afzalpour, M. E., TaheriChadorneshin, H., & Abtahi-Eivary, S.-H. (2018). Effect of Intensive Exercise Training and Vitamin E Supplementation on the Content of Rat Brain Neurotrophic Factors. *Iran Red Crescent Med J*, *20*(2), e57298.
- Ghanbari, P., Khajehzadeh, S., Sayyed, A., Raeisi, D., & Salehi, O. (2022). 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*, *12*(6), 627.
- Hamid, N. A. A., Hasrul, M. A., Ruzanna, R. J., Ibrahim, I. A., Baruah, P. S., Mazlan, M., Yusof, Y. A. M., & Ngah, W. Z. W. (2011). Effect of vitamin E (Tri E®) on antioxidant enzymes and DNA damage in rats following eight weeks exercise. *Nutrition Journal*, *10*(1), 1–7.
- Hosseini, S. A., Salehi, O., Keikhosravi, F., Hassanpour, G., Ardakani, H. D., Farkhaie, F., Shadmehri, S., & Azarbayjani, M. A. (2022). Mental health benefits of exercise and genistein in elderly rats. *Experimental Aging Research*, *48*(1), 42–57.
- Hosseini, S. A., Salehi, O. R., Farzanegi, P., Farkhaie, F., Darvishpour, A. R., & Roozegar, S. (2020). 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*, *7*(2).
- Jamali, B., Entezari, M., Babaei, N., & Hashemi, M. (2023). The evaluation of vitamin E and TiO₂ nanoparticles administration in parkinson's rat model. *Cell Journal (Yakhteh)*, *25*(2), 102.
- Li, Y., Liu, T., Li, Y., Han, D., Hong, J., Yang, N., He, J., Peng, R., Mi, X., & Kuang, C. (2020). Baicalin ameliorates cognitive impairment and protects microglia from LPS-induced neuroinflammation via the SIRT1/HMGB1 pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020.
- Lin, J.-Y., Kuo, W.-W., Baskaran, R., Kuo, C.-H., Chen, Y.-A., Chen, W. S.-T., Ho, T.-J., Day, C. H., Mahalakshmi, B., & Huang, C.-Y. (2020). Swimming exercise stimulates IGF1/PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1 α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging (Albany NY)*, *12*(8), 6852.
- Liu, W., Li, L., Liu, S., Wang, Z., Kuang, H., Xia, Y., Tang, C., & Yin, D. (2019). MicroRNA expression profiling screen miR-3557/324-targeted CaMK/mTOR in the rat striatum of Parkinson's disease in regular aerobic exercise. *BioMed Research International*, 2019.
- Mock, J. T., Chaudhari, K., Sidhu, A., & Sumien, N. (2017). The influence of vitamins E and C and exercise on brain aging. *Experimental Gerontology*, *94*, 69–72.

- Moradi, S., Habibi, A., Tabandeh, M. R., & Shakerian, S. (2019). 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*, 27(3), 1302–1312.
- Napolitano, G., Fasciolo, G., Di Meo, S., & Venditti, P. (2019). Vitamin E supplementation and mitochondria in experimental and functional hyperthyroidism: a mini-review. *Nutrients*, 11(12), 2900.
- Nouri, H., Sheikholeslami-Vatani, D., & Moloudi, M. R. (2021). Changes in UPR-PERK pathway and muscle hypertrophy following resistance training and creatine supplementation in rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 77, 331–339.
- Panes, J. D., Godoy, P. A., Silva-Grecchi, T., Celis, M. T., Ramirez-Molina, O., Gavilan, J., Muñoz-Montecino, C., Castro, P. A., Moraga-Cid, G., & Yévenes, G. E. (2020). Changes in PGC-1 α /SIRT1 signaling impact on mitochondrial homeostasis in amyloid-beta peptide toxicity model. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 709.
- Park, H.-A., Crowe-White, K., Davis, A., Bannerman, S., Burnett, G., Scott, M., Broman, K., Lackey, K., Licznarski, P., & Jonas, E. (2021). Vitamin E Improves Neurite Complexity by Enhancing Mitochondrial Function. *Current Developments in Nutrition*, 5(Supplement_2), 915.
- Priya, M., Zochedh, A., Arumugam, K., & Sultan, A. B. (2023). Quantum Chemical Investigation, Drug-Likeness and Molecular Docking Studies on Galangin as Alpha-Synuclein Regulator for the Treatment of Parkinson's Disease. *Chemistry Africa*, 6(1), 287–309.
- Qiu, X., Lu, P., Zeng, X., Jin, S., & Chen, X. (2023). Study on the Mechanism for SIRT1 during the Process of Exercise Improving Depression. *Brain Sciences*, 13(5), 719.
- Reddy, I., Yadav, Y., & Dey, C. S. (2023). Cellular and molecular regulation of exercise. A neuronal perspective. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 43(4), 1551–1571.
- Salehi, O. R., Sheikholeslami-Vatani, D., & Hosseini, S. A. (2021). Psycho-physiological effects of high intensity interval training and vitamin E consumption in elderly trimethyltin-treated Alzheimer's rats. *Metabolism and Exercise*, 11(2), 57–76.
- Sánchez, B., Muñoz-Pinto, M. F., & Cano, M. (2022). Irisin enhance longevity by boosting SIRT1, AMPK, Autophagy and Telomerase. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 1–39.
- Sivagurunathan, N., Gnanasekaran, P., & Calivarathan, L. (2023). Mitochondrial Toxicant-Induced Neuronal Apoptosis in Parkinson's Disease: What We Know so Far. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease*, 1–13.
- Souza, J., da Silva, R. A., da Luz Scheffer, D., Penteado, R., Solano, A., Barros, L., Budde, H., Trostchansky, A., & Latini, A. (2022). Physical-Exercise-Induced Antioxidant Effects on the Brain and Skeletal Muscle. *Antioxidants*, 11(5), 826.
- Thirupathi, A., Wang, M., Lin, J. K., Fekete, G., István, B., Baker, J. S., & Gu, Y. (2021). Effect of different exercise modalities on oxidative stress: a systematic review. *BioMed Research International*, 2021, 1–10.
- Wei, Z., Li, X., Li, X., Liu, Q., & Cheng, Y. (2018). Oxidative stress in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 236.
- Wu, A., Ying, Z., & Gomez-Pinilla, F. (2010). Vitamin E protects against oxidative damage and learning disability after mild traumatic brain injury in rats. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24(3), 290–298.
- Yang, Y., Gong, Z., Wang, Z., & Lu, Y. (2022). Activation of Sirt1/PGC1 α pathway attenuates neuroinflammation injury in Parkinson's disease. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 42(1), 67–70.

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

Saeideh Hajarian^{*1}, Abdolali Banaiefar¹, Shahram Soheili², Sajjad Arshadi¹

1 Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Iran.

2 Department of Exercise Physiology, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Quds Branch, Iran.

* **Corresponding author:** Monahajarian@gmail.com

Abstract

Objectives: The aim of this study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training with vitamin E supplementation on the mitochondrial biogenesis marker sirtuin 1 (SIRT1) and peroxisome gamma receptor activated with coactivator alpha (PGC-1 α) in the brain tissue of rats with Parkinson's disease.

Methods: In this experimental study, 40 Sprague-Dawley male rats (age 14-16 weeks and weight 250-270 grams) were given Parkinsonism with reserpine (2 mg/kg) were divided into groups (1) Res, (2) sham (Sh/soluble vitamin E), (3) AT, (4) VE and (5) AT+VE. 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 per week and each session lasted 15-48 minutes. VE was also taken orally at 30 mg/kg daily.

Results: SIRT1 and PGC-1 α mRNA values in AT, VE and AT+VE groups were significantly higher than Res group ($P \leq 0.05$). In addition, SIRT1 and PGC-1 α values in the AT+VE group were significantly higher than the AT and VE groups ($P \leq 0.05$). SIRT1 mRNA values in AT ($P=0.02$), VE ($P=0.018$) and AT+VE ($P=0.001$) groups were significantly higher than Res group. It was also significantly higher in AT+VE group than AT ($P=0.001$) and VE ($P=0.001$) groups. Also, PGC-1 α mRNA values in AT ($P=0.02$), VE ($P=0.001$) and AT+VE ($P=0.001$) groups were significantly higher than Res group. It was also significantly higher in AT+VE group than AT ($P=0.001$) and VE ($P=0.001$) groups.

Conclusion: It seems that although aerobic training and vitamin E supplementation alone have an effect on mitochondrial biogenesis markers in brain tissue following neurodegenerative disorders; but their interactive effect is much more favorable than the effect of each of them alone

Key words: Vitamin E, Parkinson's disease, SIRT1 and PGC-1 α