



The effect of swimming training on hippocampic mir-23b and mir-let-7 gene expression related to pain in Wistar rats with Parkinson's disease

Reza Zeinolebadi¹, Mehrzad Moghadasi^{2*}, Mohammadamin Edalatmanesh³, Mehdi Noora⁴

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Shiraz Branch, Islamic azad University, Shiraz, Iran.
2. Associate Professor at Department of Sport Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
3. Associate Professor at Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
4. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Abstract

Background and Aim: Dysregulated miRNAs play critical roles in many disorders such as pain in Parkinson's disease (PD). The aim of this study was to examine the effect of swimming training on hippocampic miRNAs gene expression related to pain in rats with PD. **Materials and Methods:** Twenty-one male Wistar rats (age eight to 10 weeks) were divided (n=7) into healthy control, PD, and training groups. PD was induced by injection of one mg/kg Reserpine to rats in PD and training groups. The rats in the training group performed six weeks of high-intensity interval training, including 20 times of 30 seconds of swimming with 30 seconds rest between each time and three times a week. mir-23b and mir-let-7 gene expressions were measured in hippocampus using Real Time-PCR method. Data were analyzed using one-way ANOVA and LSD tests at a significant level of $p < 0.05$. **Results:** The hippocampic mir-23b gene expression was significantly lower in PD compare to the healthy control group ($p = 0.01$), while no significant difference was observed between PD and training groups ($p = 0.22$); and between healthy control and training groups ($p = 0.09$). On the other hand, hippocampic mir-let-7 gene expression did not significantly difference between PD and healthy control group ($p = 0.50$); moreover, no significant difference was observed between PD and training ($p = 0.82$); and healthy and training ($p = 0.64$) groups. **Conclusion:** It seems that high-intensity interval swimming training did not affect miRNAs related pain in rats with PD; however, due to existing limitations, more investigations are needed.

Keywords: Parkinson's disease, Swimming training, Pain, miRNAs gene expression.

Cite this article:

Zeinolebadi, R., Moghadasi, M., Edalatmanesh, M.A., & Noora, M. (2024). The effect of swimming training on hippocampic mir-23b and mir-let-7 gene expression related to pain in Wistar rats with Parkinson's disease. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 12(32), 20-28.

* Corresponding Author, Address: Department of Sport Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran;

E-mail: mehrzad.moghadasi@gmail.com

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7032.1840>





اثر تمرین شنا بر بیان ژن‌های هیپوکامپی *mir-23b* و *mir-let-7* مرتبط با درد، در موش‌های صحرائی نژاد ویستار مبتلا به پارکینسون

رضا زین العبادی^۱، مهرزاد مقدسی^{۲*}، محمدامین عدالت‌منش^۳، مهدی نورا^۴

۱. دانشجوی دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

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

۳. دانشیار گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

۴. استادیار گروه علوم ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: عدم تنظیم در میکرو آر ان‌ها (miRNAs)، نقش کلیدی در بروز اختلالات رایجی از جمله درد، در بیماری پارکینسون دارند. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین شنا بر miRNAs مرتبط با درد، در موش‌های مبتلا به پارکینسون بود. **روش تحقیق:** تعداد ۲۱ سرموش نژاد ویستار هشت تا ۱۰ هفته‌ای، در سه گروه (هر گروه هفت سر موش) شامل گروه سالم، بیمار، و تمرین شنا تقسیم شدند. به گروه بیمار و تمرین، با تزریق یک میلی‌گرم به ازای هر کیلو وزن رزپین، بیماری پارکینسون القا شد. تمرین شنا تنابسی شدید به مدت شش هفته در قالب ۲۰ نوبت ۳۰ ثانیه‌ای، با ۳۰ ثانیه استراحت بین نوبت‌ها؛ با تکرار سه جلسه در هفته، اجرا گردید. بیان ژن های *mir-23b* و *mir-let-7* در بافت هیپوکامپ، با روش Real Time-PCR اندازه‌گیری شد. تغییرات بیان ژن با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند. **یافته‌ها:** بیان ژن هیپوکامپی *mir-23b* در گروه بیمار نسبت به گروه سالم، به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($p = 0.01$)؛ اما تفاوتی بین گروه بیمار با گروه تمرین ($p = 0.22$) و بین گروه تمرین و گروه سالم ($p = 0.09$)؛ مشاهده نشد. از طرف دیگر، بیان ژن هیپوکامپی *mir-let-7* تفاوت معنی‌داری بین گروه بیمار و گروه سالم نداشت ($p = 0.50$) و تفاوت معنی‌داری در بیان این ژن، بین گروه تمرین و سالم ($p = 0.82$)، و بین گروه بیمار و تمرین ($p = 0.64$)؛ مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرینات شنا تنابسی شدید تأثیر چندانی بر miRNAs مرتبط با درد، در موش‌های پارکینسونی ندارد؛ هرچند به دلیل محدودیت‌های موجود، نیاز به بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری پارکینسون، تمرین شنا، درد، بیان ژن miRNAs.

مقدمه

نقش miRNAها در بروز برخی بیماری‌ها، از جمله پارکینسون، وجود نداشت؛ آنهم به علت عدم وجود ابزار دقیق برای شناسایی و سازوکار عمل آن‌ها می‌باشد. در حال حاضر، مطالعات بالینی روز به روز نسبت به شناخت miRNAهای مختلف، اقدام می‌کنند (گاورمونت^{۱۶} و دیگران، ۲۰۲۳). تاکنون چندین miRNA مرتبط با درد شناسایی شده‌اند که از آن جمله، می‌توان به mir-23b و mir-let-7 اشاره کرد. برای اولین بار کاهش بیان ژن mir-23b و ارتباط مستقیم آن با افزایش درد، توسط ایم^{۱۷} و دیگران (۲۰۱۲) در نمونه‌های حیوانی و پس از آسیب ستون مهره‌ها گزارش شد. در دیگر مطالعات نیز کاهش بیان ژن mir-23b و mir-let-7 در بیماران مختلف مبتلا به درد، از جمله فیبروما لایا^{۱۸} (برسینگ^{۱۹} و دیگران، ۲۰۱۳) و پارکینسون (سان^{۲۰} و دیگران، ۲۰۱۸؛ کای^{۲۱} و دیگران، ۲۰۲۱؛ ژانگ^{۲۲} و دیگران، ۲۰۱۹)؛ گزارش شده است.

تاکنون مطالعات معدودی به بررسی تغییرات mir-23b و mir-let-7 در پاسخ به تمرینات ورزشی، در نمونه‌های پارکینسونی پرداخته‌اند. پیش از این، افزایش mir-23b در بافت عضلانی پس از اجرای تمرینات هوازی در موش‌ها (لی^{۲۳} و دیگران، ۲۰۱۹) و همچنین پس از اجرای تمرینات ترکیبی در مردان سالم (کمر^{۲۴} و دیگران، ۲۰۱۶)؛ گزارش شده است. افزایش mir-let-7 نیز در پاسخ به تمرینات ورزشی در نمونه‌های مبتلا به سرطان گزارش شده است (انوشه و دیگران، ۲۰۱۵؛ عیسی‌نژاد و دیگران، ۲۰۱۶). تمرینات تناوبی با شدت بالا تمریناتی هستند که با شدت زیاد و در تناوب‌های کوتاه مدت اجرا می‌شوند و به دلیل اثرات متفاوتی که ممکن است نسبت به دیگر شیوه‌های تمرینی داشته باشند، امروزه مورد استقبال قرار گرفته‌اند (زهرایی و دیگران، ۲۰۲۲). عنوان شده است که با انجام این نوع تمرینات، سازگاری‌های جدیدی از جمله سازگاری‌های محیطی، عصبی، و قلبی-عروقی؛ ایجاد می‌گردد (بیاتی و دیگران، ۲۰۱۵). همچنین مطالعات نشان داده‌اند که اجرای تمرینات در آب بر خلاف تمرینات در

بیماری پارکینسون برای اولین بار توسط جیمز پارکینسون^۱ در سال ۱۸۱۷ شناسایی شد و چندین سال بعد، یک متخصص مغز و اعصاب فرانسوی، به نام ژان مارتین شارکو^۲، این اختلال را به یاد جیمز، بیماری پارکینسون نامید (پرنت^۳، ۲۰۱۸). این بیماری با از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیک^۴ در جسم سیاه مغز^۵ آغاز می‌شود و به طور کلی، با کند شدن حرکات^۶، سفتی، و لرزش همراه است (ناسبام و ایس^۷، ۲۰۰۳). این علائم معمولاً با از بین رفتن حدود ۶۰ درصد از نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه مغز، آغاز می‌شود و با اختلالات گسترده در سیستم عصبی ادامه پیدا می‌کند (دائر و پریژدبورسکی^۸، ۲۰۰۳). بروز درد یکی از عوارض بیماری پارکینسون است که ۶۸ تا ۹۵ درصد بیماران با آن مواجه هستند و کیفیت زندگی شان را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (بامن^۹ و دیگران، ۲۰۱۷). افزایش درد در بیماران پارکینسونی، موجب ناتوانی جدی، کاهش کیفیت زندگی، فلج شدن و در نهایت؛ مرگ می‌شود (ریو^{۱۰} و دیگران، ۲۰۲۳).

سازوکارهای بروز درد در بیماران پارکینسونی متفاوت است، اما به نظر می‌رسد یکی از اصلی‌ترین دلایل بروز دردهای مزمن در این بیماران، اختلال در میکرو آر ان‌های (miRNAها) بافت مغز و به تبع آن، اختلال در گیرنده‌های مرتبط با درد (مانند گیرنده‌های اپیوئیدی و به خصوص گیرنده‌های μ) باشد (نامنمان و تومینن^{۱۱}، ۲۰۱۸). این گیرنده‌ها در سراسر دستگاه عصبی مرکزی^{۱۲} (CNS) و محیطی^{۱۳} (PNS) توزیع شده‌اند و نقشی مهم در کنترل پاسخ‌های فیزیولوژیک، همچون بی‌دردی دارند (کوردر^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۸).

miRNAها، RNAهای غیرکدکننده کوچکی هستند که در کنترل پس از رونویسی بیان ژن، شرکت می‌کنند و به تازگی اختلال در بیان ژن آن‌ها، در مغز بیماران پارکینسونی فوت شده، شناسایی شده است (سالمی^{۱۵} و دیگران، ۲۰۲۳). تا چند سال پیش، اجماعی در خصوص

1. James Parkinson
2. Jean-Martin Charcot
3. Parent
4. Dopaminergic neurons
5. Substantia nigra
6. Bradykinesia
7. Nussbaum and Ellis
8. Dauer and Przedborski

9. Buhmann
10. Ryu
11. Nummenmaa and Tuominen
12. Central nervous system
13. Peripheral nervous system
14. Corder
15. Salemi
16. Guévremont

17. Im
18. Fibromyalgia
19. Bjersing
20. Sun
21. Cai
22. Xang
23. Lee
24. Camera

نمی‌توانست تعادلش را حفظ کند و شروع به چرخش به دو طرف می‌کرد، به عنوان نشانه القاء پارکینسون در نظر گرفته می‌شد (شفیعی و دیگران، ۲۰۱۴).

از ۱۴ سر موش پارکینسونی شده، هفت سر موش به مدت یک هفته پیش از شروع دوره تمرینات اصلی، با استخر حیوانات (به قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر) آشنا شدند. در روز اول این دوره، موش‌ها با نهایت دقت و آرامش، در استخر حیوانات قرار داده شدند و با سرعت دلخواه، به مدت پنج دقیقه شنا کردند. در جلسات بعد و پس از آشناسازی کافی با تمرین شنا، برای آموزش شنای تناوبی، چند بار پس از یک دقیقه شنا، حیوانات به وسیله صفحه استراحت، از آب بیرون آورده شده و مجدد در آب قرار می‌گرفتند. مدت برنامه اصلی تمرین شنای تناوبی شدید شش هفته بود که با تکرار سه روز در هفته و به صورت یک روز در میان اجرا شد. در این شیوه تمرینی، بار اعمال شده در هفته اول، وزنه‌ای به میزان هفت درصد وزن بدن هر موش صحرایی بود که به دم آن‌ها بسته می‌شد و هر هفته به میزان یک درصد به وزن آن اضافه می‌گردید؛ به طوری که در هفته آخر، موش‌ها با وزنه‌ای به میزان ۱۲ درصد بدن خود تمرین می‌کردند (عباسی و دیگران، ۲۰۲۳). پس از هر جلسه تمرین در آب، موش‌های صحرایی با حوله خشک شده و به محل نگهداری منتقل می‌گردیدند. طی دوره مطالعه، نمونه‌های گروه کنترل سالم و گروه بیمار، هیچگونه برنامه تمرینی نداشتند. مشخصات برنامه تمرینی در جدول یک ارائه شده است. چهار و هشت ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، تمامی موش‌ها به وسیله تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم/هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (سه میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در نهایت، بافت هیپوکامپ استخراج و بلافاصله برای سنجش‌های بعدی به آزمایشگاه منتقل گردید و در دمای منهای ۸۰ درجه سانتی‌گراد؛ فریز شد. پس از جداسازی بافت هیپوکامپ، مرحله جدا سازی mRNA توسط کیت مخصوص Favor- Prep™ Tissue Total RNA Mini Kit و بر اساس دستورالعمل بروشور کیت، انجام شد. بعد از استخراج mRNA، مرحله سنتز cDNA با استفاده از ۱۰۰۰ نانوگرم mRNA استخراج

خشکی، به دلیل خواص هیدرودینامیکی و ایجاد شرایط بی‌وزنی، موجب کاهش صدمات ناشی از تمرین می‌شوند (ناگل^۱ و دیگران، ۲۰۱۷). با توجه به نوظهور بودن نقش miRNAها در بروز بیماری‌هایی همچون پارکینسون از یک طرف؛ و مشخص نبودن پاسخ آن‌ها به تمرینات ورزشی (به خصوص تمرینات تناوبی با شدت بالا)؛ مطالعه حاضر با هدف مشخص ساختن اثر یک دوره شش هفته‌ای تمرین شنا بر miRNAهای مرتبط با گیرنده‌های درد (mir-23b و mir-let-7) در موش‌های مبتلا به پارکینسون به اجرا درآمد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر از نوع مطالعات تجربی و آزمایشگاهی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل بود. کلیه مراحل تحقیق به تأیید کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز رسید و شناسه IR.IAU.SHIRAZ.REC.1402.49 توسط این کمیته، صادر گردید. در این مطالعه، از ۲۱ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار در دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد که از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، خریداری شدند و به آزمایشگاه حیوانی منتقل گردیدند. به منظور سازگاری با محیط آزمایشگاهی، به مدت یک هفته موش‌ها درون قفس‌های پلاستیکی پوشیده شده با خاک اره، در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، و رطوبت نسبی ۴۵ درصد؛ نگهداری شدند. در این مدت، آب و غذا به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت و چرخه ۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی، حفظ شد.

به غیر از هفت سر موش که به عنوان گروه سالم در نظر گرفته شدند، ۱۴ سر موش دیگر با تزریق درون صفاقی یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از ماده رزورپین^۲ (ساخت شرکت سیگما آلدریج^۳ کشور هند)، بیماری پارکینسون مبتلا شدند. تزریق رزورپین به مدت پنج روز متوالی با یک برنامه منظم در شبانه روز انجام شد (هابرت و کیرک وود^۴، ۲۰۱۰). پس از پایان دوره القاء و به منظور تأیید القاء بیماری، آزمون چرخشی اجرا شد. در این آزمون، از حدود دو سانتی‌متر بالای محل اتصال دم به بدن، موش بالا آورده می‌شدند، به گونه‌ای که بینی حیوان دو سانتی‌متر بالای سطح اتکا قرار گیرد. چنانچه حیوان

1. Nagle
2. Reserpine

3. Sigma-Aldrich
4. Hubrecht & Kirkwood

جدول ۱. پروتکل تمرین شنای تناوبی شدید اجرا شده

میزان اضافه بار (درصد وزن بدن)	مدت استراحت (ثانیه)	مدت تلاش (ثانیه)	تعداد نوبت‌ها	خفته‌ها
۷	۳۰	۳۰	۲۰	هفته اول
۸	۳۰	۳۰	۲۰	هفته دوم
۹	۳۰	۳۰	۲۰	هفته سوم
۱۰	۳۰	۳۰	۲۰	هفته چهارم
۱۱	۳۰	۳۰	۲۰	هفته پنجم
۱۲	۳۰	۳۰	۲۰	هفته ششم

شد و پرایمر تصادفی، توسط کیت ThermoScientific-Fischer انجام گردید. سپس، پرایمرهای دو ژن هدف و ژن کنترل، با مشخصات ارائه شده در جدول دو آماده گردید و با استفاده از دستگاه Real Time-PCR، نمونه cDNA آماده شد و پرایمرها درون دستگاه قرار گرفت و دستگاه، نمودارهای تکثیر Real

Time-PCR، نمونه cDNA آماده شد و پرایمرها درون دستگاه قرار گرفت و دستگاه، نمودارهای تکثیر Real

جدول ۲. فهرست پرایمر های استفاده شده

Gene	Primer sequence
mir-23b	F: 5' ACACTCCAGCTGGGATCACATTGCCAGG 3'
	R: 5' TGGTGTCTGGAGTCG 3'
mir-let-7	F: 5' AGGTAGTAGTTGTATAGTTG 3'
	R: 5' CCCAGTTATGGCCGTTTA 3'
U6	F: 5' CTCGCTTCGGCAGCAC 3'
	R: 5' AACGCTTCACGAATTTGCGT 3'

اما تفاوتی در بیان ژن mir-23b بین گروه بیمار با گروه بیمار تمرین کرده (MD=-۰/۲۳ و p=۰/۲۲) و بین گروه بیمار تمرین کرده با گروه سالم (MD=۰/۳۳ و p=۰/۰۹) وجود ندارد. از طرف دیگر، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه حاکی از عدم وجود اختلاف معنی‌دار در بیان ژن mir-let-7 بین گروه‌های مختلف بود (F=۰/۲۵ و p=۰/۷۸) (جدول سه و شکل دو).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن هیپوکامپی mir-23b با القاء پارکینسون کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند. همراستا با نتایج مطالعه حاضر، کای و دیگران (۲۰۲۱) گزارش کرده‌اند که بیان ژن mir-23b در افراد مبتلا به پارکینسون، ۹۶/۲۴ درصد پایین‌تر از همسن و سالان سالم شان است. پیش از این عنوان شده است که mir-23b با تسکین التهاب و آپوپتوزیس عصبی ناشی از هیپوکسی

به منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون شاپیرو-ویلک^۱ استفاده شد و از آنجا که داده‌ها دارای توزیع طبیعی بودند، برای بررسی تغییرات متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه همراه با آزمون تعقیبی ال اس دی^۲ (LSD) بهره برداری گردید. کلیه محاسبات آماری در بستر نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام گردید و سطح معنی‌داری، p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه مربوط به بیان ژن هیپوکامپی mir-23b در جدول دو و شکل یک نشان داده شده است. نتایج حاکی از وجود تفاوت معنی‌دار در بیان این ژن بین گروه‌های مختلف است (F=۵/۱۹ و p=۰/۰۳). نتایج آزمون تعقیبی LSD حاکی از آن بود که بیان ژن هیپوکامپی mir-23b در گروه بیمار نسبت به گروه سالم به طور معنی‌داری پایین‌تر است (MD=۰/۵۷ و p=۰/۰۱)؛

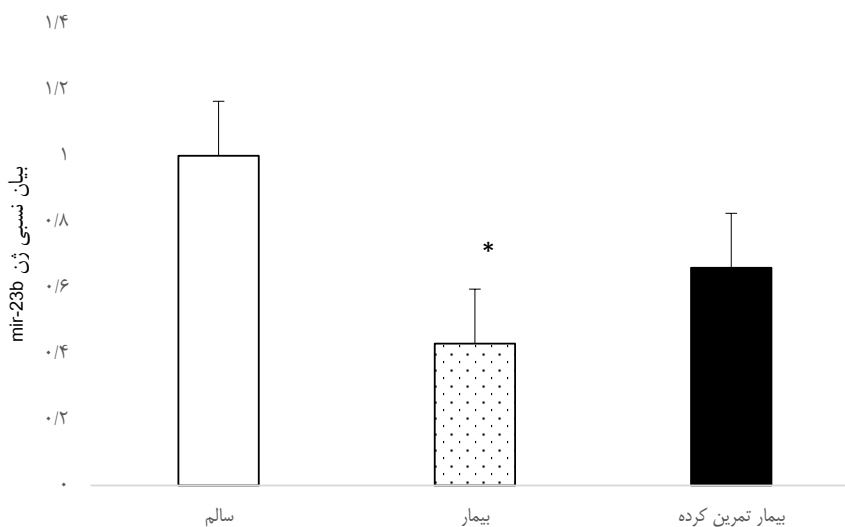
1. Shapiro-Wilk

2. Least significant difference

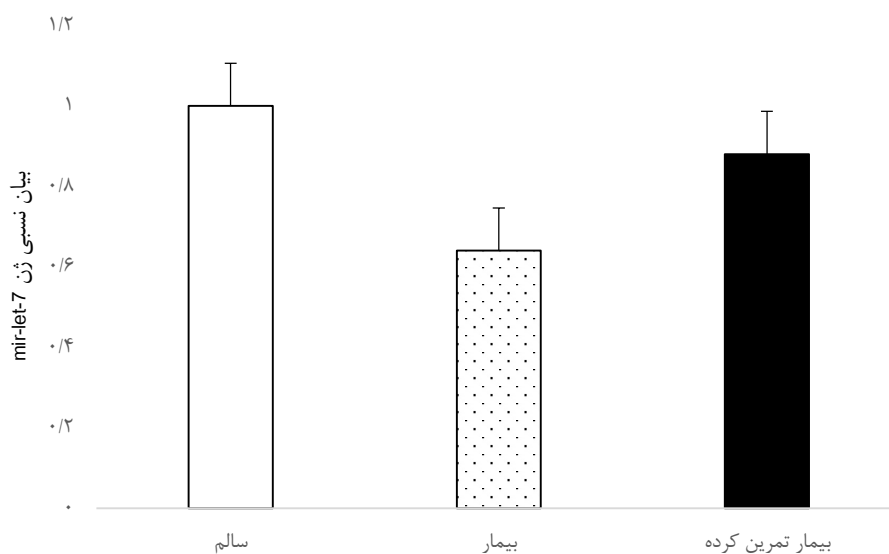
جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص تغییرات بیان ژن های miRNAهای بررسی شده

متغیرها	شاخص / منابع	میانگین مربعات	درجه آزادی	F	p
mir-23b	بین گروهی	۰/۳۲	۲	۵/۱۹	۰/۰۳*
	درون گروهی	۰/۰۶	۹		
mir-let-7	بین گروهی	۰/۱۳	۲	۰/۲۵	۰/۷۸
	درون گروهی	۰/۵۲	۹		

* نشانه اختلاف معنی دار بین گروهها در سطح $p < 0/05$.



شکل ۱. مقایسه بیان نسبی ژن miR-23b در گروههای مختلف موش های صحرایی؛
* نشانه اختلاف معنی دار بین گروه بیمار و گروه سالم در سطح $p < 0/05$.



شکل ۲. مقایسه بیان نسبی ژن miR-let-7 در گروههای مختلف موش های صحرایی؛ تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

به گروه بیمار، معنی‌دار نبود. همچنین، تفاوتی در بیان این دو ژن، بین گروه بیمار تمرین کرده و گروه سالم مشاهده نشد. بر اساس اطلاعات ما، تغییرات بیان ژن این miRNA ها در پاسخ به انواع مختلف فعالیت ورزشی در نمونه‌های پارکینسونی، بندرت مورد بررسی قرار گرفته است. بر خلاف نتایج مطالعه حاضر، افزایش بیان ژن mir-23b بافت عضلانی پس از اجرای تمرینات هوازی (لی^۵ و دیگران، ۲۰۱۹) و همچنین پس از اجرای تمرینات ترکیبی (کمر و دیگران، ۲۰۱۶)؛ گزارش شده است. افزایش mir-let-7 نیز در پاسخ به تمرینات هوازی، در نمونه‌های مبتلا به سرطان گزارش شده است (انوشه و دیگران، ۲۰۱۵؛ عیسی‌نژاد و دیگران، ۲۰۱۶). همان‌طور که پیش از این عنوان شد، امروزه مشخص شده است که miRNA نقش‌های متفاوتی در بیماری‌های مختلف ایفا می‌کنند. اکثر محققین، افزایش بیان ژن این دو miRNA را به کاهش عوامل التهابی از جمله اینترلوکین-۶ (IL-6) و عامل هسته‌ای کاپای B (NFκB) پس از ورزش نسبت داده‌اند (انوشه و دیگران، ۲۰۱۵؛ الیپولوس^۸ و دیگران، ۲۰۰۹). تفاوت در نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های این مطالعات ممکن است به دلیل اختلاف در نوع بیماری، بافت مورد بررسی و نوع تمرین ورزشی اجرا شده باشد. هرچند می‌تواند سازوکارهای افزایش بیان ژن mir-23b و mir-let-7 در پاسخ به فعالیت ورزشی، در مطالعات انجام شده؛ مشترک باشد.

از آنجا که احتمالاً مطالعه حاضر جزو اولین مطالعاتی است که تغییرات بیان ژن mir-23b و mir-let-7 را پس از فعالیت ورزشی در نمونه‌های پارکینسونی بررسی می‌کند، ارائه سازوکارهای مرتبط با تغییرات آن‌ها مشکل است. با توجه به نتایج مطالعات بالینی گذشته مبنی بر وجود رابطه بین تغییرات بیان ژن این دو miRNA با عوامل پیش التهابی، فعالیت میکروگلیا و تغییرات آلفا سینوکلئین؛ و در نهایت، درد ناشی از التهاب عصبی در بیماران مبتلا به پارکینسون (کای و دیگران، ۲۰۲۱؛ ژانگ و دیگران، ۲۰۱۹)، به نظر می‌رسد تمرین به کار رفته در مطالعه حاضر توانسته است تحریکاتی را در مهار این عوامل ایجاد نماید، اما این تحریک‌ها به اندازه‌ای نبوده‌اند که بتوانند به طور معنی‌دار بیان ژن mir-23b و mir-let-7 را افزایش دهد. با توجه

که در بیماری پارکینسون روی می‌دهد، رابطه دارد (هو^۱ و دیگران، ۲۰۱۹). طی سال‌های اخیر، بیان افزایشی یا کاهش‌ی تعدادی از miRNAها در برخی بیماری‌ها، از جمله پارکینسون شناسایی شده است (سالمی و دیگران، ۲۰۲۳). از آنجا که یکی از عواض التهاب عصبی درد است (جی^۲ و دیگران، ۲۰۱۸)، کاهش این miRNA موجب افزایش درد در بیماران مبتلا به پارکینسون می‌شود. مطالعات گذشته عنوان کرده‌اند که کاهش mir-23b با افزایش استرس اکسایشی و التهاب در ارتباط است و با کاهش بیان این ژن، گونه‌های فعال اکسیژن افزایش یافته و به تبع آن، تخریب نورون‌های عصبی در هیپوکامپ روی می‌دهد (ژائو^۳ و دیگران، ۲۰۱۹). از این رو، ممکن است یکی از دلایل کاهش mir-23b در گروه بیمار نسبت به گروه سالم در مطالعه حاضر، افزایش سطح استرس اکسایشی در بافت هیپوکامپ باشد.

دیگر نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اگرچه بیان ژن mir-let-7 در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل سالم کاهش می‌یابد، اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. این نتایج ناهمسو با یافته‌های ژانگ و دیگران (۲۰۱۹) است؛ زیرا این محققین کاهش mir-let-7 را در موش‌های مبتلا به پارکینسون مشاهده کرده‌اند. علت اصلی ناهمسوئی در نتایج تحقیق حاضر و مطالعه فوق، احتمالاً نحوه القاء بیماری پارکینسون و محل اندازه‌گیری بیان ژن mir-let-7 باشد. لازم به ذکر است که در مطالعه حاضر از تزریق رزربین برای القاء بیماری استفاده شد و بیان ژن نیز در بافت هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت؛ در حالی که در مطالعه اشاره شده، القاء بیماری با تزریق ویروس‌های AAV2 و آلفا سینوکلئین^۴ صورت گرفته است و بیان ژن هم درون سلول‌های میکروگلیا مورد بررسی قرار گرفته است. مشخص شده است که mir-let-7 نیز با مهار فعالیت میکروگلیا و کاهش تولید مواد پیش التهابی، موجب کاهش تولید آلفا سینوکلئین می‌گردد (ژانگ و دیگران، ۲۰۱۹).

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن بود که با انجام شنای تناوبی شدید، بیان ژن‌های mir-23b و mir-let-7 در گروه بیمار تمرین کرده افزایش پیدا می‌کند، اما این افزایش نسبت

1. Hu
2. Ji
3. Zhu

4. α -synuclein
5. Lee
6. Interlukin-6

7. Nuclear factor kapa B
8. Iliopoulos

درد در بیماری پارکینسون؛ انجام مطالعات بیشتر در مورد نقش miRNAها، ضروری بنظر می رسد.

تضاد منافع

کلیه نویسندگان اظهار می کنند هیچگونه تعارض منافی بین آن ها وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

نتایج مطالعه حاضر مربوط به رساله دکتری فیزیولوژی ورزشی می باشد که با حمایت و تأیید دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز اجرا شده است؛ لذا از کلیه افرادی که در پیشبرد مطالعه حاضر با محققین همکاری داشته اند، صمیمانه تشکر می گردد.

به محدودیت های مطالعه حاضر از جمله عدم اندازه گیری میزان درد، عدم اندازه گیری عوامل التهابی و پیش التهابی در مغز، و همچنین عدم ارزیابی فعالیت میکروگلیا و مقدار آلفا سینوکلئین؛ نیاز به انجام مطالعات دیگر برای بررسی سازوکارهای کاهش درد در نمونه های پارکینسون، پس از مداخله های ورزشی؛ ضروری به نظر می رسد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین شنای تناوبی شدید، اثر معنی داری بر بیان ژن های مرتبط با درد (mir-23b و mir-let-7) در بیماری پارکینسونی ندارد؛ اما به دلیل عدم وجود اطلاعات کافی در خصوص بررسی سازوکارهای مرتبط با اثربخشی تمرینات ورزشی بر میزان

منابع

- Abbasi, M., Kordi, M., Daryanoosh, F. (2023). 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*, In press. <https://doi.org/10.22049/jahssp.2023.28611.1552>
- Anoosheh, L., Kordi, M.R., Gaeini, A., Mahdian, R., & Mirakhori, Z. (2015). Effects of exercise training on development of breast cancer in mice. *Biomedical & Pharmacology Journal*, 8(2), 785-792. <https://dx.doi.org/10.13005/bpj/827>
- Bayati, M., Gharakhanlou, R., & Farzad, B. (2015). Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. *Sport Physiology*, 7, 15-32. [In Persian]. <https://doi: 20.1001.1.2322164.1394.7.26.1.3>
- Bjersing, J.L., Lundborg, C., Bokarewa, M.I., & Mannerkorpi, K. (2013). Profile of cerebrospinal microRNAs in fibromyalgia. *PLoS One*, 8(10), e78762. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078762>
- Buhmann, C., Wrobel, N., Grashorn, W., Freundt, O., Wesemann, K., Diedrich, S., ... & Bingel, U. (2017). Pain in Parkinson disease: A cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. *Journal of Neurology*, 264, 758-769. <https://doi: 10.1007/s00415-017-8426-y>
- Cai, M., Chai, S., Xiong, T., Wei, J., Mao, W., Zhu, Y., ... & Xiong, N. (2021). Aberrant expression of circulating microRNA leads to the dysregulation of alpha-synuclein and other pathogenic genes in Parkinson's disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 695007. <https://doi: 10.3389/fcell.2021.695007>
- Camera D.M., Ong J.N., Coffey V.G., & Hawley J.A. (2016). Selective modulation of microRNA expression with protein ingestion following concurrent resistance and endurance exercise in human skeletal muscle. *Frontiers in Physiology*, 7, 87. <https://doi: 10.3389/fphys.2016.00087>
- Corder, G., Castro, D.C., Bruchas, M.R., & Scherrer, G. (2018). Endogenous and exogenous opioids in pain. *Annual Review of Neuroscience*, 41(1), 453-73. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>
- Dauer, W., & Przedborski, S. (2003). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6), 889-909. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3)

- Guévremont, D., Roy, J., Cutfield N.J., & Williams, J.M. (2023). MicroRNAs in Parkinson's disease: a systematic review and diagnostic accuracy meta-analysis. *Scientific Reports*, 13(1), 16272. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43096-9>
- Hu, L., Zhang, H., Wang, B., Ao, Q., Shi, J., & He, Z. (2019). MicroRNA-23b alleviates neuroinflammation and brain injury in intracerebral hemorrhage by targeting inositol polyphosphate multikinase. *International Immunopharmacology*, 76, 105887. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105887>
- Hubrecht, R., & Kirkwood, J. (2010). *UFAW Handbook on the care and management of laboratory and other research animals*. 8th ed. Wiley-Blackwell Publishing Ltd, P:460-520.
- Iliopoulos, D., Hirsch, H.A., & Struhl, K. (2009). An epigenetic switch involving NF-κB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*, 139(4), 693-706. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.014>
- Im, Y.B., Jee, M.K., Choi, J.I., Cho, H.T., Kwon, O.H., & Kang, S.K. (2012). Molecular targeting of NOX4 for neuropathic pain after traumatic injury of the spinal cord. *Cell Death and Disease*, 3(11), e426. <https://doi.org/10.1038/cddis.2012.168>
- Isanejad, A., Alizadeh, A.M., Amani Shalamzari, S., Khodayari, H., Khodayari, S., Khori, V. ... & Khojastehnezhad, N. (2016). MicroRNA-206, let-7a and microRNA-21 pathways involved in the anti-angiogenesis effects of the interval exercise training and hormone therapy in breast cancer. *Life Sciences*, 151, 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.090>
- Ji, R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*, 129(2), 343-366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- Kielb, S., Kisanuki, Y.Y., & Dawson, E. (2021). Neuropsychological profile associated with an alpha-synuclein gene (SNCA) duplication. *Clinical Neuropsychologist*, 36(7), 1787-1798. <https://doi.org/10.1080/13854046.2021.1914735>
- Lee, M., Wada, S., Oikawa, S., Suzuki, K., Ushida, T., & Akimoto, T. (2019). Loss of microRNA-23-27-24 clusters in skeletal muscle is not influential in skeletal muscle development and exercise-induced muscle adaptation. *Scientific Reports*, 9(1), 1092. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37765-3>
- Nagle, E.F., Sanders, M.E., & Franklin, B.A. (2017). Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: Benefits and training design. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 11(1), 64-76. <https://doi.org/10.1177/1559827615583640>
- Nummenmaa, L., & Tuominen, L. (2018). Opioid system and human emotions. *British Journal of Pharmacology*, 175(14), 2737-49. <https://doi.org/10.1111/bph.13812>
- Nussbaum, R.L., & Ellis, C.E. (2003). Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*, 348, 1356-1364. <https://doi.org/10.1056/NEJM2003ra020003>
- Parent, A. (2018). A tribute to James Parkinson. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 45(1), 83-89. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.270>
- Ryu, D.W., Han, K., & Cho, A. (2023). Mortality and causes of death in patients with Parkinson's disease: a nationwide population-based cohort study. *Front Neurology*, 14, 1-13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1236296>
- Salemi, M., Marchese, G., Lanza, G., Cosentino, F.I.I., Salluzzo, M.G., Schillaci, F.A., ... & Ferri, F. (2023). Role and dysregulation of miRNA in patients with Parkinson's disease. *International Journal of Molecular*, 24(1), 712. <https://doi.org/10.3390/ijms24010712>

- Shafiee, A., Gaeini, A., Soleimani, M., Nekouei, A., & Hadidi V. (2014). The effect of eight week of high intensity interval training on expression of mir-210 and ephrinA3 mRNA in soleus muscle healthy male rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 17(3), 26-34. [In Persian]. <http://jams.arakmu.ac.ir/>
- Sun, L., Liu, A., Zhang, J., Ji, W., Li, Y., Yang, X., ... & Guo, J. (2018). miR-23b improves cognitive impairments in traumatic brain injury by targeting ATG12-mediated neuronal autophagy. *Behavioural Brain Research*, 340, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.09.020>
- Zahraei, H., Mogharnasi, M., Afzalpour, M.E., & Fanaei, H. (2022). The effect of 8 weeks of continuous and high intensity interval swimming on chemerin levels in liver and visceral fat tissues and insulin resistance in male rats with metabolic syndrome. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, 15(1), 33-44. <https://doi.org/10.52547/joeppa.15.1.33>
- Zhang, J., Zhou, D., Zhang, Z., Qu, X., Bao, K., Lu, G., ... & Duan, J. (2019). miR-let-7a suppresses α -Synuclein-induced microglia inflammation through targeting STAT3 in Parkinson's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 519(4), 740-746. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.140>
- Zhu, X., Zhang, A., Dong, J., Yao, Y., Zhu, M., Xu, K., & Al Hamda, M.H. (2019). MicroRNA-23a contributes to hippocampal neuronal injuries and spatial memory impairment in an experimental model of temporal lobe epilepsy. *Brain Research Bulletin*, 152(2019), 175-183. <https://doi:10.1016/j.brainresbull.2019.07.021>