

**The effect of Six weeks of swimming exercise on the amount of AMPK and Sirt1 proteins and motor performance of multiple sclerosis model rats induced with Cuprizone**

Maryam Shabanian<sup>1</sup>, Mohammad Rami<sup>2\*</sup>, Mehrzad Shabanf ,Aliakbar Alizadeh

1. Msc, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

**Abstract**

**Background and Aim:** Multiple sclerosis (MS) is one of the most common chronic inflammatory diseases of the central nervous system that affects sensory and motor functions. Since exercise activity may have anti-inflammatory benefits for these patients, the aim of this study is to investigate the effect of six weeks of swimming exercise on the content of AMP-activated protein kinase (AMPK) and Sirtuin 1 (Sirt1) and motor performance of MS model rats.

**Materials and Methods:** In this research, 36 rats with an average age of 12 weeks were randomly divided into four groups: healthy control group, healthy exercise group, MS control group and MS exercise group. In order to induce MS disease, rats in the patient groups were fed food containing Cuprizone with a weight ratio of 0.5% for 6 weeks. The swimming exercise protocol was carried out optionally for six weeks. In this way, it was increased from 10 minutes in the first week to 30 minutes in the sixth week. The time factor was used as exercise overload in exercise weeks. After performing rotarod and open box behavioral tests, hippocampal tissue was extracted and protein levels were measured. Data were analyzed by one-way ANOVA test and then Tukey test. Significance was considered at  $p < 0.05$  level. **Results:** The results of the open field and the Rotarod tests showed that the performance of motor activity and balance in the MS control group was impaired compared to the healthy control group and was significantly improved following swimming exercise ( $p < 0.001$ ). Also, the content of AMPK and Sirt1 proteins in the MS control group significantly decreased compared to the healthy control group ( $P < 0.001$  and moreover the amounts of these proteins in the MS exercise group increased significantly compared to the MS control group ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively). **Conclusion:** It can probably be said that swimming sports activity, by regulating the amount of AMPK and Sirt1 proteins, can be one of the possible ways to improve the energy metabolism of neurons and regulate the metabolic processes of the central nervous system and also increase the movement performance of animal samples suffering from this disease, and this could possibly open the way for human studies in the future.

**Keywords:** Swimming exercise, Multiple sclerosis, Hippocampus, Motor performance.

\*Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. Email: [M.rami@scu.ac.ir](mailto:M.rami@scu.ac.ir)



## تأثیر شش هفته تمرین شنا بر میزان پروتئین‌های AMPK و Sirt1 و عملکرد حرکتی رت‌های مدل مالتیپل اسکلروزیس القاء شده با کوپریزون

هریم شعبانیان<sup>۱</sup>، محمد رمی<sup>۲\*</sup>، مهرزاد شعبانی<sup>۲</sup>، علی اکبر علی زاده<sup>۲</sup>

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

### چکیده

زمینه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که عملکرد حسی و حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. از آنجا که فعالیت ورزشی ممکن است دارای فواید ضد التهابی برای این بیماران باشد، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین شنا بر میزان پروتئین‌های فعال شده با AMP (AMPK) و سیرتوئین ۱ (Sirt1) و عملکرد حرکتی رت‌های مدل MS می‌باشد. روش تحقیق: در این پژوهش، ۳۶ سر رت نر با میانگین سن ۱۲ هفته به طور تصادفی به چهار گروه: گروه کنترل سالم، سالم تمرین، کنترل MS و تمرین MS تقسیم شدند. جهت القای بیماری MS، رت‌ها در گروه‌های بیمار به مدت شش هفته با غذای دارای کوپریزون یا نسبت وزنی ۰/۵ درصد تغذیه شدند. پروتکل تمرین شنا به صورت اختیاری مدت شش هفته انجام شد. به این صورت که، از مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول به ۳۰ دقیقه در هفته ششم اضافه شد. از عامل زمان به عنوان اضافه بار تمرینی در هفته‌های تمرین استفاده شد. پس از انجام آزمون‌های رفتاری روتارود و جعبه باز، بافت هیپوکمپ استخراج و مقادیر پروتئین‌ها اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آزمون آنوای یک‌راهه و سپس آزمون تعقیبی توکی مورد بررسی قرار گرفت. معنی‌داری در سطح  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد. یافته‌ها: نتایج آزمون‌های جعبه باز و روتارود نشان داد که عملکرد فعالیت حرکتی و حفظ تعادل در گروه کنترل MS نسبت به گروه کنترل سالم دچار اختلال شده؛ اما به دنبال فعالیت شنا، به صورت معنی‌داری بهبود یافته است ( $p = 0/001$ ). همچنین محتوای پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در گروه کنترل MS نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی‌داری کاهش یافت ( $p = 0/001$ )؛ ضمن آن که مقادیر این پروتئین‌ها در گروه تمرین MS نسبت به گروه کنترل MS به صورت معنی‌داری افزایش یافت (به ترتیب،  $p = 0/001$  و  $p = 0/003$ ). نتیجه‌گیری: احتمالاً می‌توان گفت که فعالیت ورزشی شنا، با تنظیم میزان پروتئین‌های AMPK و Sirt1 می‌تواند یکی از مسیرهای احتمالی بهبود متابولیسم انرژی نوروها و تنظیم فرآیندهای متابولیسمی سیستم عصبی مرکزی شده و همچنین سبب افزایش عملکرد حرکتی نمونه‌های حیوانی مبتلا به این بیماری شود و این احتمالاً می‌تواند راهگشایی برای مطالعات انسانی در آینده باشد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، بیماری مالتیپل اسکلروزیس، هیپوکمپ، عملکرد حرکتی.

\*نویسنده مسئول، آدرس: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

پست الکترونیک: [M.rami@scu.ac.ir](mailto:M.rami@scu.ac.ir)



## مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس<sup>۱</sup> (MS) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با دمیلینه شدن نورون‌های عصبی همراه است و عملکرد حسی و حرکتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد (پورتاسیو<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۲۴). علت دقیق این بیماری هنوز به طور کامل و واضح شناخته نشده است. در سراسر جهان بیش از ۲/۸ میلیون نفر با این بیماری زندگی می‌کنند (والتون<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). کشور ایران، در ابتلا به بیماری MS جزء ۱۰ کشور اول دنیا است (صادقی و دیگران، ۲۰۲۲). احتمالاً چندین عامل مختلف از جمله استرس، وراثت و نقص ایمنی، فرآیندهای خودایمنی و عوامل محیطی به خصوص عفونت‌های ویروسی در این روند دخالت دارد (جلالی و پورحسین، ۲۰۲۱). ضعف حافظه، اختلال در تمرکز، اختلال بینایی، بی‌حسی و مورمور شدن مداوم اندام‌ها، اسپاسم و گرفتگی عضلانی، اختلال در کنترل ادرار و مدفوع، افسردگی و تغییرات خلق و خو از علائم مهم و اولیه بیماری MS بوده، که از مشکلات رایج مبتلایان به این بیماری هستند، و بطور رایج در مبتلایان مشاهده می‌شوند (رومر<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). معمول‌ترین زمان شروع این بیماری در دوره جوانی بوده و در زنان حدود دوبرابر مردان شایع است. از میان مکانیسم‌های مختلف پیشرفت بیماری MS، آپوپتوز نقش پررنگی بازی کرده و با تخریب نورون‌ها در بخش‌های مختلف دستگاه عصبی، به خصوص هیپوکمپ، منجر به ایجاد نقص در حافظه و یادگیری می‌شود (آرتمیادیس و آناگنوستولی<sup>۵</sup>؛ ۲۰۱۰؛ هالپر<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۰۵). به علاوه، دمیلیناسیون هیپوکمپ یکی از ویژگی‌های برجسته مغز بیماران مبتلا به MS است و نشان داده شده است که آتروفی هیپوکمپ با کاهش عملکرد شناختی در بیماران MS ارتباط دارد (بالتن<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). به هر حال مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مسئول اختلال عملکرد عصبی در هیپوکمپ دمیلینه شده بطور کامل شناخته نشده است. مدل میتنی بر سم کوپریزون<sup>۸</sup> که یک کمپلکس کننده قوی عنصر مس است، با ایجاد اختلال عملکرد میتوکندری، کاهش پروتئین‌های ساختاری میلین نظیر پروتئین پایه میلین<sup>۹</sup> (MBP) و پروتئین پروتئولیبید<sup>۱</sup> (PLP)، میلین زدایی، مرگ الیگودندروسیت‌ها، آسیب آکسونی و در نهایت اختلالات رفتاری و حرکتی موجب ایجاد شرایطی مشابه با MS شده (ژان<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۲۰)، و با توجه به این مسئله که بر خلاف مدل EAE در نهایت موجب فلج کامل آزمودنی نمی‌شود، شرایط مناسب‌تری برای مطالعه اثر فعالیت ورزشی بر نمونه‌های مبتلا به بیماری MS مهیا می‌کند (گاؤ<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). در مطالعات مدل حیوانی یکی از روش‌های تأیید القاء این بیماری استفاده از آزمون روتارود است و هنگامی که مدت زمان پایداری نمونه حیوانی بر روی دستگاه روتارود کمتر از ۹۱ ثانیه باشد، آن نمونه حیوانی (رت) به عنوان نمونه بیمار در نظر گرفته می‌شود (بی<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۳). درمان‌های ضدالتهابی با تعدیل سیستم ایمنی اثرات محدودی بر تخریب اعصاب و ناتوانی بالینی در مرحله پیش رونده این بیماری دارند (بالتن و دیگران، ۲۰۲۱). به همین ترتیب، هیچ درمان موثری که با جلوگیری از تخریب اعصاب و آتروفی مغز، اختلال عملکرد شناختی را به طور موثر کاهش دهد، در دسترس نیست (ریکمن<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۸). بنابراین، رویکردهای جدید درمانی برای محافظت از دستگاه عصبی مورد نیاز است. فعالیت ورزشی ممکن است با تاثیر گذاری بر پلاستیسیته عصبی<sup>۵</sup> سلامت مغز را ارتقاء داده و به کاهش علائم بیماری و بهبود شرایط در بیماران MS کمک کند (سندروف<sup>۶</sup> و دیگران،

1 . Multiple sclerosis

2 . Portaccio

3 . Walton

4 . Rommer

5 . Artermiadis &amp; Anagnostouli

6 . Halper

7 . Baltan

8 . Cuprizone

9 . Myelin basic protein

1 . proteolipid protein

1 . Zhan

1 . Guo

1 . Ye

1 . Rieckmann

1 . Neuroplasticity

1 . Sandroff

3

4

5

6

0

1

2



۲۰۲۰). پروتئین کیناز فعال شده با AMP<sup>1</sup> (AMPK) یک آنزیم حساس به انرژی در تمام سلول‌های بدن پستانداران است، که دارای فعالیت ضدالتهابی وابسته به Sirt1 است و در یک سری فرآیندهای عصبی فیزیولوژیک و پاتولوژیک نقش اساسی دارد (آسلام و لادیلو، ۲۰۲۲). سیگنال دهی AMPK می‌تواند فسفوریلاسیون و تولید آمیلوئید بتا را مهار کند و در نتیجه پیشرفت بیماری MS را به تاخیر بیندازد (گاتانی و دیگران، ۲۰۲۱). شواهدی وجود دارد که AMPK ممکن است با تعدیل متابولیسم انرژی نورون‌های نخاعی در مکانیسم بازسازی اعصاب پس از آسیب شرکت کند و بر متابولیسم انرژی کل بدن تاثیر گذارد (اسپاسیک و دیگران، ۲۰۰۹؛ آمار و دیگران، ۲۰۲۲؛ سادک و دیگران، ۲۰۲۴). به علاوه، به تازگی نقش AMPK در تسریع تمایز سلول‌های نیای الیگودندروسیت و تغییرات بیوانرژتیک الیگودندروسیت‌ها که در فرآیند بازسازی غلاف میلین ضروری می‌باشند، گزارش شده است (نارنی و دیگران، ۲۰۲۳). از دیگر عوامل دخیل در تخریب اعصاب می‌توان از سیرتوئین‌ها<sup>۸</sup> (Sirt) نام برد. آنها به عنوان حسگرهای انرژی و وضعیت ردوکس در سلول‌ها عمل می‌کنند. آنها فعالیت آنزیم‌های متابولیک کلیدی را تعدیل می‌کنند و همچنین رونویسی ژن‌های متابولیک را تنظیم می‌کنند (پاتل و دیگران، ۲۰۲۲). علاوه بر این، سیرتوئین ۱ (Sirt1) می‌تواند به عنوان به عنوان فعال کننده کلیدی AMPK عمل کند (پینتلیا و دیگران، ۲۰۱۳). سیرتوئین‌ها نقش مهمی در فرآیندهای سلولی مانند پیری، رونویسی، آپوپتوز، التهاب و مقاومت در برابر فشار و همچنین بهره‌وری انرژی و هوشیاری در شرایط محدودیت کالری دارند. Sirt ها خانواده‌ای از داستیلازهای<sup>۱۱</sup> حفاظت شده وابسته به NAD<sup>+</sup> هستند که به عنوان حسگرهای درون سلولی باعث شناسایی سطح انرژی سلول و تنظیم فرآیندهای متابولیک می‌شوند و در میان آنها، Sirt1 نقش مهمی در مرگ برنامه ریزی شده سلولی، چرخه سلولی، عملکرد میتوکندری و متابولیسم دارد (یانگ و دیگران، ۲۰۲۲). Sirt1 در طیف وسیعی از ارگان‌ها بیان می‌شود. این ژن در کبد، پانکراس، قلب، عضله و مغز بیان شده و کاهش مقادیر آن در بیماری‌های تخریب عصب مانند MS مشاهده شده است (بامپ و دیگران، ۲۰۰۹). مطالعات نشان داده‌اند که فعال سازی Sirt1 می‌تواند از آسیب عصبی و اختلال عملکرد عصبی طولانی مدت مرتبط با آن جلوگیری کند (فاگرلی و دیگران، ۲۰۲۲؛ پیاسنته و دیگران، ۲۰۲۲؛ شیندلر و دیگران، ۲۰۰۷). همچنین نشان داده شده که افزایش بیان Sirt1، با ایجاد اثرات ضد التهابی، از افزایش سطوح سایتوکاین‌های بیش التهابی نظیر عامل نکروز تومور آلفا<sup>۱</sup> (TNF-a) که مشخصاً در بیماری MS افزایش می‌یابد، جلوگیری کند (فریسگا و دیگران، ۲۰۲۰؛ وو و دیگران، ۲۰۲۲) و شواهدی دال بر کاهش قابل توجه بیان این پروتئین در نمونه‌های انسانی مبتلا به MS وجود دارد (نقیب و دیگران، ۲۰۲۴). به علاوه، با توجه به نقش مهم Sirt1 در سلامت عملکرد میتوکندری و کاهش بیان آن در MS، کاهش این پروتئین می‌تواند اختلال در عملکرد میتوکندری که از مشخصات پاتوژنز این بیماری است (آتکینسون و دیگران، ۲۰۲۳) را تسریع کند. براساس نتایج مطالعات، کم تحرکی این بیماران باعث کوتاهی و ضعف عضلات و زخم بستر می‌شود. بنابراین نرمش و فعالیت بدنی با شدتی قابل تحمل برای این بیماران می‌تواند مشکلات حرکتی افراد مبتلا به این بیماری را بهبود بخشد (واروتکار و دیگران، ۲۰۲۲؛ دالگاس و دیگران، ۲۰۰۸). فعالیت بدنی به عنوان یک مداخله غیر دارویی نقش مهمی در پیشگیری و بهبود بیماری‌های عصبی مانند MS دارد (هریسون و دیگران، ۲۰۲۱؛ لرمونت و موتل،<sup>۲۶</sup>

1 . AMP-activated protein kinase

2 . Aslam &amp; Ladilov

3 . Gaetani

4 . Spasić

5 . Ammar

6 . Sadek

7 . Narine

8 . Sirtuin

9 . Patel

1 . Paintlia

1 . deacetylase

1 . Nicotinamide adenine dinucleotide

1 . Yang

1 . Bamps

1 . Fagerli

1 . Piacente

1 . Shindler

0

1

3

4

5

6

7

1 . Tumor necrosis factor alpha

1 . Fresegna

2 . Wu

2 . Nageeb

2 . Atkinson

2 . Warutkar

2 . Dalgas

2 . Harrison

2 . Learmonth &amp; Motl

9

0

1

2

3

4

5

6



۲۰۲۱؛ کلوز<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۶). در مطالعات پیشین، اثرات مفید فعالیت‌های ورزشی نظیر تمرینات تناوبی پر شدت، تمرینات مقاومتی و هوازی بر بهبود علائم بالینی بیماری MS نشان داده شده است (کمپل<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۸؛ لانگیکو-کریستنسن<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۲۲؛ تال مادسن<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). همچنین نتایج یک مطالعه‌ی متاآنالیز نشان داده است که تمرینات ترکیبی هوازی و مقاومتی نظیر شنا نیز می‌تواند در بهبود علائم و کیفیت زندگی مبتلایان به بیماری MS مؤثرتر باشد (تورس کوستوزو<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۲۲). هرچند به صورت محدود، نشان داده شده است که ورزش شنا در مقایسه با انواع دیگر تمرینات ورزشی، احتمالاً به دلیل ماهیت ترکیبی و مقاومتی که دارد منجر به حفاظت بیشتری از عصب گردد (دفورگس<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۰۹). شنا (شناوری در آب) میزان کاری که بیمار باید انجام دهد را کاهش می‌دهد. بنابراین به طور فرضی خستگی تجمعی را محدود می‌کند. بهره‌گیری از شنا برای بیماران MS علاوه بر تسهیل حرکت دست‌ها و پاها به تقویت عضلات نیز کمک می‌کند. بنابراین روند پیشرفت بیماری را به طور قابل توجهی کندتر خواهد کرد. مهم‌ترین اهمیت فعالیت شنا برای بیماران MS، احساس بی‌وزنی و انجام حرکات ورزشی به شکل ساده‌تر و متعادل‌تر خواهد بود (کیم<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۲۰)، و احتمالاً ممکن است که اثرات آب درمانی برای بیماران MS، کاهش احساس خستگی و ضعف عضلانی، بهبود کیفیت زندگی و افزایش تعادل در هنگام راه رفتن یا ایستادن باشد. با وجود اهمیت درمان‌های دارویی در بهبود علائم این بیماری، برخی از داروهای مورد استفاده نظیر اینترفرون بتا<sup>۸</sup> (IFN-B) برای ۷ تا ۴۹ درصد بیماران موثر نیست (بارسلای و شینوهارا<sup>۹</sup>، ۲۰۱۷)، و عوارض جانبی ناشی از این درمان‌ها نیز پایبندی به درمان را مشکل می‌سازد (تینتوره<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). بنابراین فعالیت ورزشی، به عنوان یک راهبرد ارزان و بی‌ضرر، می‌تواند در کنار درمان‌های دارویی به بهبود وضعیت و شرایط بیماران کمک کند؛ اما با وجود فوائد ذکر شده، سازوکار دقیق ایجاد اثرات مثبت فعالیت ورزشی، به خصوص تاثیرات آن بر مسیرهای سلولی و مولکولی حاکم بر این بیماری کاملاً مشخص نیست. از سوی دیگر، اکثر مطالعات انجام شده بر روی این بیماری و بررسی اثرات احتمالی فعالیت ورزشی معطوف به مطالعات انسانی بوده و لزوم پژوهش‌های گسترده مولکولی و بافت‌شناسی بر روی اثرات احتمالی این نوع فعالیت ورزشی بر بافت‌های حیاتی نظیر سیستم عصبی مرکزی و به خصوص بافت هیپوکمپ در مدل‌های حیوانی بیماری MS احساس می‌شود. تا به حال، تاثیرات فعالیت ورزشی بر این دو پروتئین در مدل آنسفالومیلیت خودایمنی تجربی (EAE) بررسی شده است (نظری و دیگران، ۲۰۲۲)؛ همچنین اثر برخی داروها نیز بر پروتئین‌های ذکر شده در مدل کوپریزون مورد ارزیابی قرار گرفته است (عمار<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۲۲)، اما با توجه به این مسئله که تا به حال تاثیر فعالیت شنا بر AMPK و SIRT1 در مدل کوپریزون بررسی نشده است؛ در مطالعه حاضر، به دنبال پاسخ به این پرسش هستیم که آیا فعالیت شنا به عنوان یک راهبرد غیردارویی می‌تواند تغییرات ناشی از مدل کوپریزون در نمونه‌های مبتلا به MS را در سیستم عصبی مرکزی به خصوص هیپوکمپ تعدیل کند؟ لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات یک دوره فعالیت شنا بر میزان پروتئین‌های AMPK و Sirt1 بافت هیپوکمپ رت‌های مبتلا به بیماری MS القاء شده با کوپریزون می‌باشد.

## روش تحقیق

- 1 . Close
- 2 . Campbell
- 3 . Langeskov-Christensen
- 4 . Taul-Madsen

- 5 . Torres-Costoso
- 6 . Deforges
- 7 . Kim
- 8 . Interferon beta-1b
- 9 . Barclay & Shinohara

- 1 . Tintore 0
- 1 . Experimental autoimmune 1  
encephalomyelitis
- 1 . Ammar 2



**حیوانات و شرایط نگهداری:** در این پژوهش تجربی، از ۳۶ سر رت بالغ با میانگین سنی ۱۲ هفته و وزن  $230 \pm 14$  که از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهیدچمران اهواز خریداری شدند، استفاده شد. در ابتدا رت‌ها، جهت سازگار شدن با محیط به مدت دو هفته در خانه‌ی حیوانات دانشکده دامپزشکی با دمای ۲۰ الی ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد، تهویه مناسب با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و به صورت آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. پس از القاء MS در طول پروتکل تحقیق تعداد سه سر رت تلف شدند و ۳۳ سر رت باقی مانده در گروه‌های چهارگانه تقسیم شدند. رت‌های تلف شده در گروه‌های بیمار بودند. پس از اتمام پروتکل تمرینی تعداد پنج نمونه از هر گروه برای آنالیزهای آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گرفت. رت‌ها در گروه‌هایی شامل: گروه کنترل سالم، سالم تمرین، کنترل MS و تمرین MS در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف تقسیم شدند. در زمان آشنایی تمرین‌پذیری رت‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که تمامی رت‌ها قادر به انجام فعالیت‌شنای اختیاری بودند. تمامی مراحل تحقیق حاضر به تصویب کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شهید چمران اهواز رسید و با شناسه (IR.SCU.REC.1402.067) به ثبت رسید.

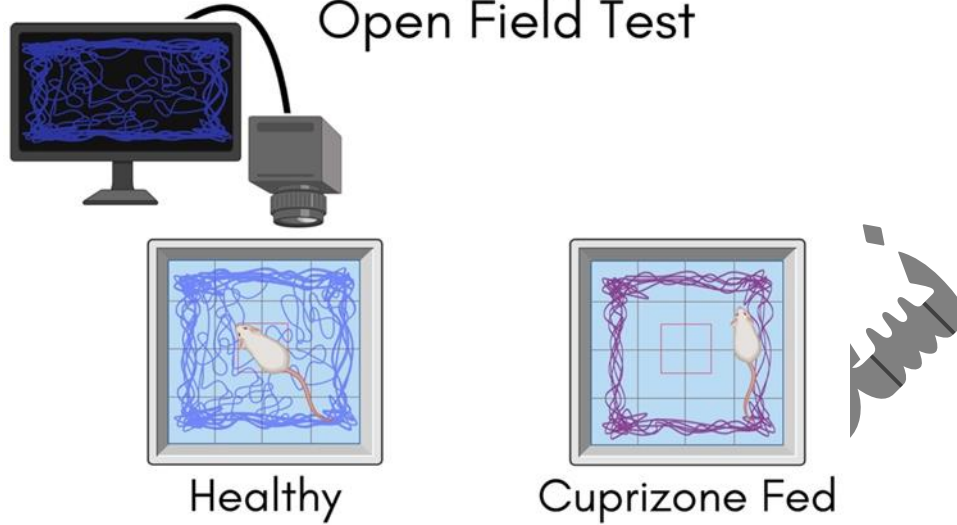
**روش القای بیماری مالتیپل اسکروزیس:** جهت القای بیماری MS، کوپریزون با نسبت وزنی ۰/۵ درصد (۰/۵ گرم کوپریزون در هر ۱۰۰ گرم غذا) به پودر غذای جوندگان اضافه شد و سپس به خوبی مخلوط شد و با اضافه کردن آب، خمیر حاصله به پلت غذایی تبدیل شد و به مدت ۶ هفته در اختیار حیوانات قرار گرفت (زیمرنمان و دیگران، ۲۰۱۸). پس از هفته ششم و تایید القای بیماری MS توسط آزمون روتارود (لوبریک و دیگران، ۲۰۲۲)، مصرف پلت غذایی حاوی کوپریزون تا هفته ۱۲ و انتهای پروتکل تمرینی ادامه پیدا کرد.

**آزمون‌های رفتار حرکتی و حفظ تعادل:** پس از پایان دوره پروتکل تمرینی جهت ارزیابی فعالیت حرکتی و هماهنگی و تعادل از آزمون‌های جعبه باز و روتارود استفاده شد. تمامی آزمون‌ها در دوره روشنایی فعالیت رت‌ها و بین ساعات ۹-۱۲ انجام شدند.

**آزمون جعبه باز:** در این آزمون، فعالیت حرکتی رت‌ها، براساس جابه‌جایی از یک نقطه به نقطه‌ی دیگر، توسط دوربین دیجیتال (شرکت فناوری اطلاعات نولدوس، ورژن ۳/۱، هلند)، که در بالای محفظه دستگاه تعبیه شده بود، ضبط و اندازه‌گیری شد. این دستگاه شامل یک جعبه مکعبی به ابعاد ۵۰ سانتی‌متر ارتفاع، ۶۰ سانتی‌متر طول و ۴۰ سانتی‌متر عرض به صورت روباز بود و با کفی که با خطوطی به ۲۵ مربع تقریباً مساوی تقسیم شده بود، تشکیل می‌شد. رت‌ها در مرکز صفحه دستگاه قرار گرفتند و فعالیت آن‌ها به مدت ۱۰ دقیقه ثبت شد (شکل ۱). کل مسافت طی شده و سرعت حرکت، بعنوان متغیرهای رفتاری ثبت و مورد بررسی قرار گرفتند (قطب‌دین و دیگران، ۲۰۲۰).



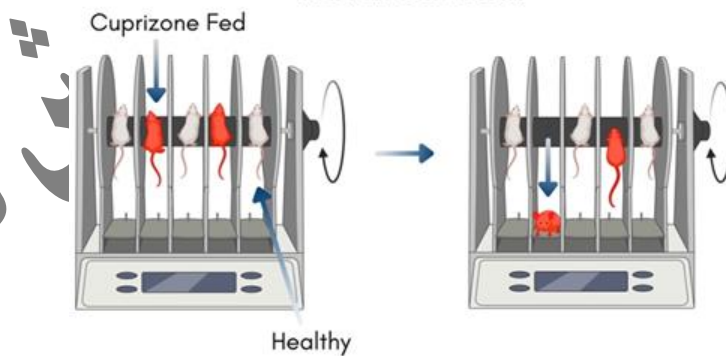
## Open Field Test



شکل ۱. طرح شماتیک از آزمون جعبه‌ی باز

**آزمون روتارود:** این آزمون به منظور سنجش تعادل و هماهنگی بین اندام‌های حرکتی در رت‌ها استفاده می‌شود. دستگاه روتارود شامل یک گردانه (روی میله افقی چرخنده) با حدود ۲۰ سانتی‌متر فاصله از زمین می‌باشد که توسط صفحاتی دایره‌ای شکل به چهار بخش جدا از هم تقسیم می‌شود. جهت ارزیابی تعادل، رت‌ها بر روی گردانه در حال چرخش که سرعت آن در مدت ۳۰۰ ثانیه از پنج به ۴۵ دور در دقیقه افزایش داده می‌شد قرار گرفتند. مدت حفظ تعادل و باقی ماندن بر روی میله برای هر رت ثبت گردید. این عمل برای هر رت سه مرتبه تکرار و میانگین آن محاسبه شد (قطب‌دین و دیگران، ۲۰۲۲) (شکل ۲). نتایج یک مطالعه مروری، هم‌زمانی اثرگذاری کوپریزون در ایجاد آپوپتوز، میلین‌زدایی و کاهش زمان تاخیر افتادن آزمودنی از روی گردانه دستگاه روتارود را نشان داده و روایی این آزمون را تایید می‌کنند (لوریک و دیگران، ۲۰۲۲). بنابراین می‌توان از آزمون روتارود برای تایید القاء ام‌اس استفاده کرد.

## Rotarod Test



شکل ۲. طرح شماتیک آزمون روتارود

**پروتکل تمرین:** بعد از تایید القای MS، پروتکل تمرین شنای در آب به مدت ۶ هفته در استخر مخصوص جواندگان انجام شد. پروتکل تمرینی برگرفته از تحقیق کیم و همکاران ۲۰۲۰ با اندکی اصلاح بود، به این صورت که اصل اضافه بار به پروتکل تمرینی افزوده شد



مطالعات کاربردی

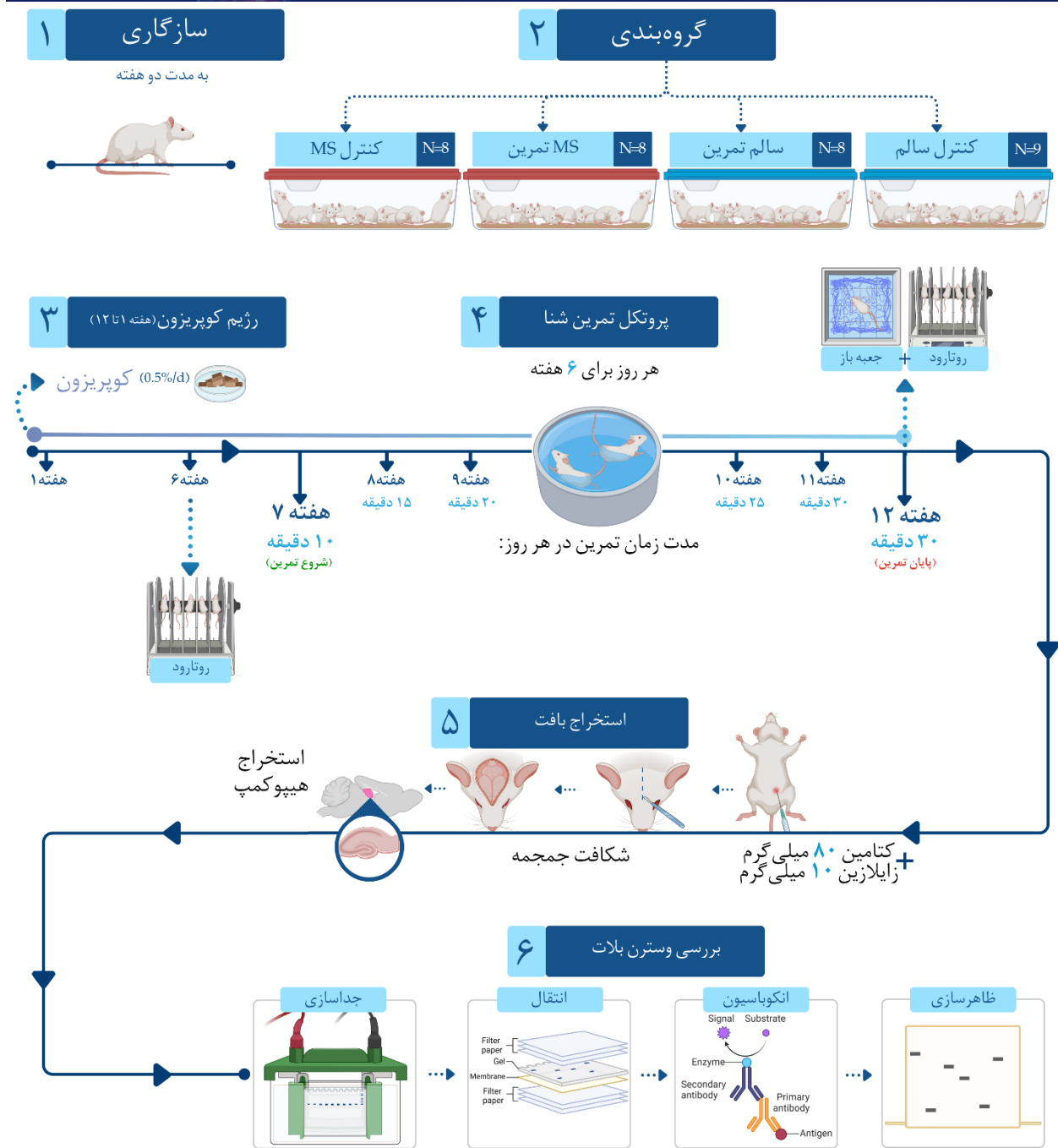
# علوم زیستی در ورزش



(کیم و دیگران، ۲۰۲۲). رت‌های گروه فعالیت شنا یک بار در روز و به مدت ۶ هفته شنا کردند. به منظور رعایت اصل اضافه بار و جهت سازگاری حیوانات، تمرین شنا به این صورت بود که مدت تمرین در هفته اول تا ششم به صورتی افزایش می‌یابد که در آن زمان فعالیت از ۱۰ دقیقه در روز اول شروع، و با اضافه کردن ۵ دقیقه در هر هفته به ۳۰ دقیقه در هفته‌های پنجم و ششم رسید. به منظور جلوگیری از وارد شدن هرگونه استرس اضافی به آزمودنی‌ها و تاثیر ناخواسته آن بر نتایج پژوهش، در پروتکل تمرینی از وزنه استفاده نشد (گاؤ و دیگران، ۲۰۲۰) و فعالیت شنا رت‌ها به صورت اختیاری و تلاش برای شناور ماندن انجام شد. تمرین شنا رت‌ها در استخر جوندگان (شرکت دانش سالار ایرانیان) با ابعاد ۹۰ سانتی متر ارتفاع و ۱۲۰ سانتی متر طول و ۵۰ سانتی متر عرض که با صفحات شیشه‌ای به شش قسمت تقسیم شده بود، انجام شد. عمق در نظر گرفته شده برای آب استخر ۴۰ سانتی متر در نظر گرفته شده بود. طرح شماتیک مراحل انجام پروتکل تمرینی در شکل ۳ نشان داده شده است.

پیش از انتشار ویدئو این نشده





شکل ۳. طرح شماتیک مراحل انجام پروتکل تمرین

روش های آزمایشگاهی: به منظور سنجش محتوای پروتئین های AMPK و Sirt1 از روش وسترن بلات استفاده شد. نخست به ازای هر ۲۰۰ میلی گرم بافت، ۱۰۰ میکرو لیتر بافر لیز کننده سرد شامل تریس پایه (۰/۳ گرم، ۵۰ میلی مول در لیتر)، تریتون X-100 (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، سدیم دیاوکسی کولات (۰/۰۵ گرم، ۰/۲۵ درصد)، کلرید سدیم (۰/۴۳ گرم، ۱۵۰ میلی مول در

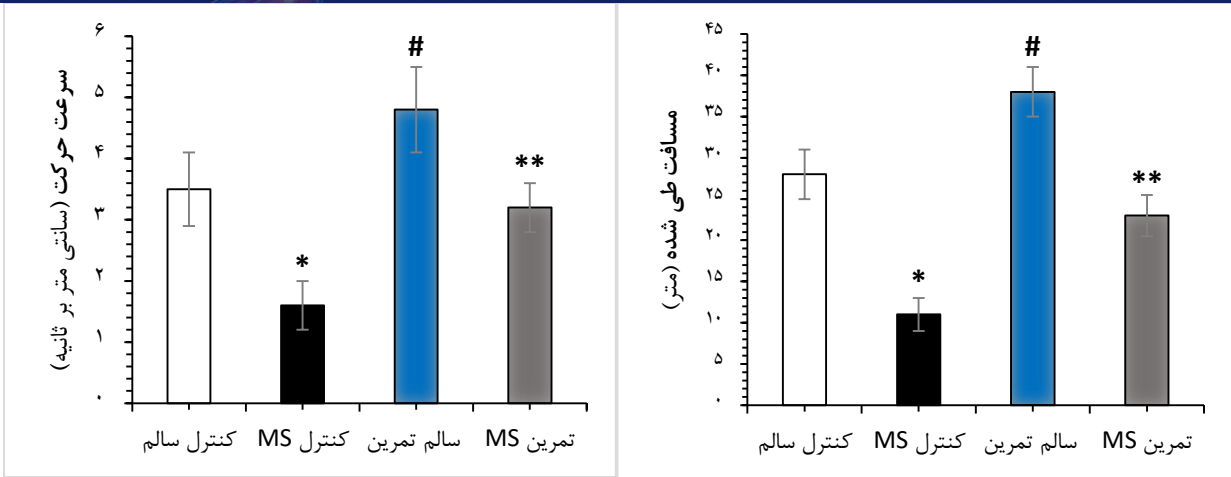


لیتر)، سدیم داوکسی سولفات (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، اسید اتیلن دی آمین تراسیتیک (EDTA، ۵/۸۴ گرم)) که در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر با pH=۷/۴ مخلوط شده بود؛ به نمونه‌های بافت قلبی افزوده شد و با سرعت ۲۵۰۰۰ دور در دقیقه با دستگاه هموژنایزر هموژن شدند (اسپید مایل پلاس ساخت آلمان). در مرحله بعد، پس از ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدن نمونه‌ها با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه و انتقال مایع رویی به میکروتیوپ جدید، از یک قرص مهارکننده پروتئاز به ازای هر ۱۰ میلی لیتر (10X) استفاده شد. سپس با استفاده از کیت براد فورد غلظت سوپرنیتان به دست آمده، مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌ها با نسبت یک به یک (بر اساس برآورد غلظت با روش برادفورد) با بافر نمونه 2X مخلوط و پنج دقیقه جوشانده شدند تا ساختارهای مولکولی پروتئینی‌ها دنا توره شده و حالت خطی پیدا کند. بخارات ایجاد شده در این حالت با پنج ثانیه ورتکس سریع و قرار دادن نمونه در یخ، از بین می‌رود. در روش وسترن بلات از ژل 10% SDS-PAGE استفاده شد و پس از انجام روش های متداول الکتروفوروز و انتقال و بلاکینگ، نمونه‌ها با آنتی بادی‌های اولیه AMPK (D63G4) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology) AMPK $\alpha$  و Sirt1 (D1D7) Rabbit mAb (Cell Signaling Technology) (SirT1 mouse anti-) با رقت ۱/۲۰۰۰ الی ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS مورد سنجش قرار گرفتند. از آنتی بادی ثانویه (mouse anti-rabbit IgG-HRP: sc-2357) نیز با رقت ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS برای اتصال به آنتی بادی اولیه استفاده شد. در این تحقیق از GAPDH (D16H11) XP® Rabbit mAb, Cell Signaling Technology) به عنوان پروتئین معیار استفاده شد. سپس در اتاق تاریک و در زیر نور قرمز با استفاده از کیت ECL (133408, abcam) آمریکا) ظهور باندها در دستگاه پردازشگر X-RAY (LD-14، چین) صورت گرفت. در مرحله‌ی بعد، با استفاده از دستگاه اسکنر JS 2000 (BonniTech، چین) کاغذهای حساس به نور اسکن شده و دانسیته باندها با استفاده نرم افزار دستگاه JS 2000 مورد بررسی قرار گرفت.

**روش های تحلیل آماری:** تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام شد. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد میانگین گزارش شد. به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه (ANOVA) برای مقایسه میانگین گروه‌ها استفاده شد. از آزمون تعقیبی توکی<sup>۲</sup> نیز برای بررسی تفاوت دو به دوی گروه‌ها استفاده گردید و سطح معنی داری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

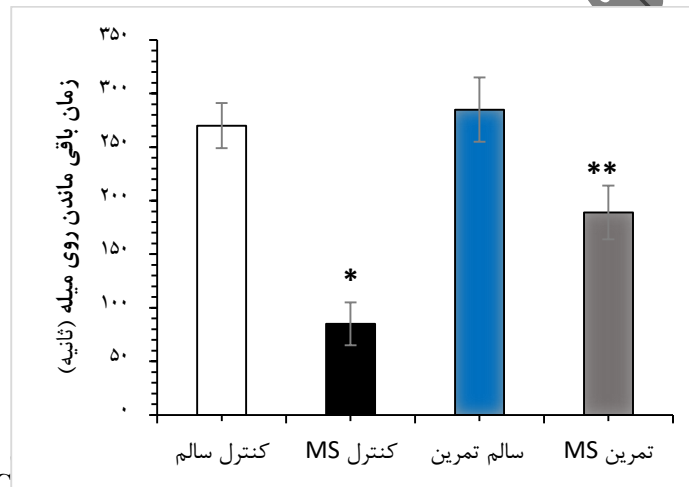
#### یافته ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه و متعاقب آن آزمون تعقیبی توکی در آزمون‌های جعبه باز و روتارود نشان داد که سرعت حرکت و مسافت طی شده در آزمون جعبه باز در رت‌های گروه کنترل MS نسبت به گروه کنترل سالم به صورت معنی داری کمتر بود ( $p=0.001$ ). همچنین نتایج نشان داد که این متغیرها در گروه تمرین MS نسبت به گروه کنترل MS بمیزان قابل توجهی بیشتر بود ( $p=0.001$ ). به علاوه، نتایج آزمون روتارود نشان داد که مدت زمان ماندگاری و حفظ تعادل بر روی میله دستگاه در گروه کنترل MS درمقایسه با گروه کنترل کمتر بود که از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0.001$ ). از سوی دیگر، زمان ماندگاری بر روی میله در گروه تمرین MS نسبت به گروه کنترل MS بطور معنی داری بیشتر بود ( $p=0.001$ ). نتایج آزمون های جعبه باز و روتارود در شکل ۴ ارائه شده است.



A

B

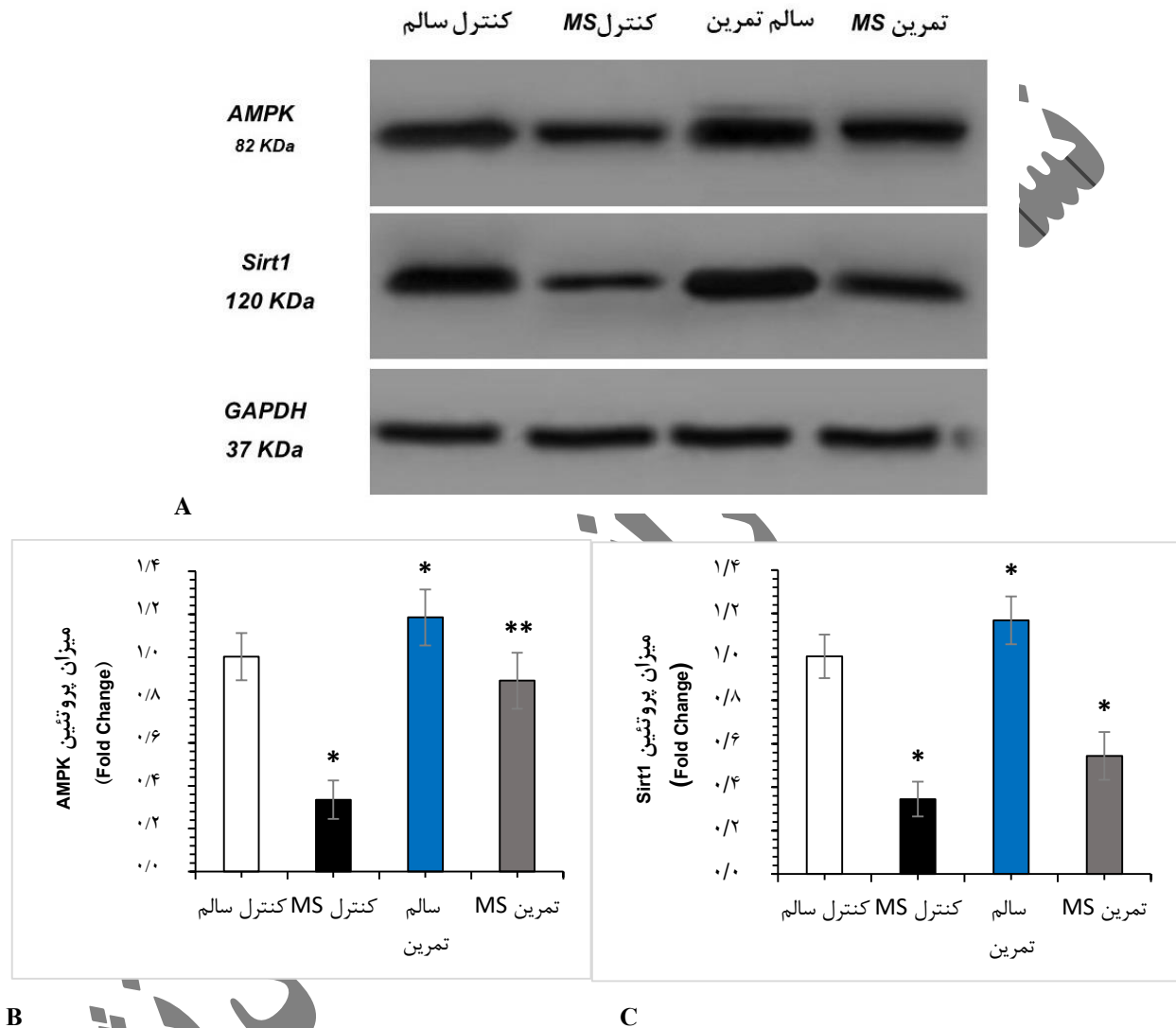


C

شکل ۴. نتایج آزمون های جعبه باز و روتارود در گروه های مختلف. (A و B) نتایج آزمون جعبه باز (سرعت حرکت و مسافت طی شده)، (C) نتایج آزمون روتارود (زمان باقی ماندن روی میله). \* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه کنترل MS و گروه کنترل سالم؛ # نشانه تفاوت معنی دار بین گروه سالم تمرین و سایر گروه‌ها؛ \*\* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه تمرین MS و گروه کنترل MS. سطح معنی داری  $p < 0.05$ .

همچنین نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک راهه در میزان پروتئین‌های AMPK و Sirt1 بافت هیپوکمپ رت‌ها در گروه‌های مختلف نشان دهنده تفاوت معنی دار در میزان این پروتئین‌ها در گروه‌های مختلف تحقیق است ( $p=0/001$ ). نتایج آزمون تعقیبی توکی در رابطه با متغیرهای AMPK و Sirt1 در شکل ۵ (B و C) نشان داده شده است. بر این اساس در متغیر AMPK به استثناء تفاوت بین گروه‌های کنترل سالم و تمرین MS ( $p=0/124$ )، تفاوت در بین سایر گروه‌ها معنی دار بود ( $p < 0/05$ ). همچنین نتایج آزمون تعقیبی توکی در رابطه با متغیر Sirt1 نشان داد که تفاوت در بین تمام گروه‌ها معنی دار بود ( $p < 0/05$ ). به این صورت که،

مقادیر این پروتئین در گروه کنترل MS نسبت به گروه کنترل سالم از نظر آماری کمتر بود ( $p=0/001$ ) و در گروه تمرین MS افزایش معنی داری را نشان داد ( $p=0/011$ ). در شکل ۵ (A) باندهای وسترن بلات پروتئین‌های AMPK و Sirt1 نشان داده شده است.



شکل ۵. تغییرات محتوای پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در گروه‌های مختلف با استفاده از روش وسترن بلات. (B و C) تجزیه و تحلیل باندهای وسترن بلات پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در گروه‌های مختلف. \* نشانه تفاوت معنی دار بین تمام گروه‌ها؛ \*\* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه تمرین MS و گروه‌های سالم تمرین و کنترل MS. سطح معنی داری  $p < 0/05$ .

### بحث

هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تاثیر فعالیت ورزشی شنا بر محتوای پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در بافت هیپوکمپ رت‌های مدل مالتیپل اسکلروزیس القاء شده با کوپریزون بود. مدل کوپریزون از طریق مرگ سلول‌های عصبی به ویژه در هیپوکمپ، باعث ایجاد اختلال در حرکت و تعادل می‌شود که توسط آزمون‌های رفتاری از قبیل روتارود و جعبه‌ی باز قابل مشاهده است (مک کولتر و

برنارد، ۲۰۰۷؛ اومتوسو و دیگران، ۲۰۱۸). در این مطالعه از آزمون‌های ذکر شده برای تایید وجود و القای بیماری و همچنین بررسی عملکرد حرکتی رت‌های بیمار و اثرات تمرین شنا بر این متغیرها استفاده شد. براساس یافته‌های آزمون روتارود در این مطالعه، کاهش قابل توجه زمان باقی ماندن آزمودنی‌های گروه کنترل MS در مقایسه با گروه کنترل سالم بر روی گردانه دستگاه روتارود، نشان دهنده احتمالاً تاثیرگذاری کوپریزون بر ایجاد بیماری بود که همسو با پژوهش انجام شده توسط لوبریک و دیگران (۲۰۲۲) بود، همانگونه که پیشتر بیان شد، مدت زمان کمتر از ۹۱ ثانیه در این آزمون به عنوان نمونه بیمار تلقی می‌شود، نتایج این مطالعه نشان داد که این زمان در گروه تمرین بیمار، پس از اجرای پروتکل تمرینی شنا، به شکل قابل توجهی افزایش پیدا کرد؛ با این وجود، نسبت به گروه‌های کنترل سالم و سالم تمرین کمتر بود که ممکن است این تفاوت احتمالاً به افزایش طول دوره تمرینی مربوط باشد. در تضاد با این نتیجه، در مطالعه ماندولسی و دیگران (۲۰۱۹)، زمان باقی ماندن بر روی گردانه دستگاه در گروه تمرین بیمار، حتی از گروه‌های کنترل سالم و کنترل تمرین نیز بیشتر شده بود. کیم و دیگران (۲۰۲۰) نیز که به بررسی اثر فعالیت شنا در مدل EAE پرداخته بودند، نتایجی مشابه را گزارش کردند؛ اما با وجود عدم رعایت اصل اضافه بار، اثرات مثبت فعالیت همچنان واضح و معنی‌دار بود. براساس نتایج آزمون جعبه باز، مسافت طی شده و سرعت حرکت در رت‌های بیمار کمتر بود که همسو با مطالعات توماس روینگ و دیگران (۲۰۱۹) و هان و دیگران (۲۰۲۰) بود که متعاقب یک دوره فعالیت شنای اختیاری به میزان قابل توجهی افزایش پیدا کردند. برخلاف نتیجه ذکر شده، نقیب زاده و دیگران (۲۰۱۸)، مسافت طی شده کم‌تری را در یکی از گروه‌های کنترل تمرینی، در مقایسه با گروه تمرین بیمار و کنترل سالم گزارش کردند. نتایج حاصله از آزمون‌های رفتاری، احتمالاً می‌تواند با اثرات فعالیت در حفاظت از اعصاب، افزایش پروتئین‌های ساختاری و شعاع غلاف‌های میلین در بافت مخچه مرتبط باشد؛ چنانکه چندین مطالعه ارتباط اختلال عملکرد و آتروفی مخچه را با شکایات متعدد حرکتی و شناختی در مبتلایان به MS گزارش کرده‌اند (فیتسام و دیگران، ۲۰۲۲؛ پارمار و دیگران، ۲۰۲۲). همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی می‌تواند باعث افزایش درخت‌وارگی دندریته‌های سلول‌های پورکینز بافت مخچه و همچنین جلوگیری از مرگ آن‌ها شود (هادبین و دیگران، ۲۰۱۷) و کاهش تعداد این سلول‌ها در بیماری‌هایی نظیر MS، با افزایش اختلالات حرکتی و کاهش هماهنگی و تعادل مرتبط است (دی آمبروسی و دیگران، ۲۰۱۷؛ ویلکینز و دیگران، ۲۰۱۷). به علاوه، هر چند محدود، شواهد وجود دارد که تمرین شنا در بازدارندگی از کاهش پروتئین‌های ساختاری در بافت مخچه، موثرتر از تمرین دویدن عمل کرده‌است (هادبین و دیگران، ۲۰۱۷). در پیشینه تحقیق، مطالعه‌ای که تغییرات AMPK و Sirt1 را در پاسخ به فعالیت شنا و در مدل کوپریزون را مورد بررسی قرار دهد یافت نشده درحالیکه نتایج پژوهش حاضر نشان داد که محتوای پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در گروه کنترل MS نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری داشته است و همسو با نتایج پژوهش عمار و دیگران (۲۰۲۲) است که تاثیر لیراگلویتاید آزا بر این دو پروتئین در مدل کوپریزون بررسی کرده‌اند. لیو و دیگران (۲۰۲۱) نیز کاهش Sirt1 را در مدل کوپریزون گزارش کردند. همچنین نتایج نشان داد که سطوح پروتئین‌های AMPK و Sirt1 بافت هیپوکمپ رت‌ها در گروه تمرین MS در مقایسه با گروه کنترل MS به صورت معنی‌داری افزایش داشت. این افزایش در AMPK همسو با نتایج پژوهش نظری و دیگران (۲۰۲۲) در مدل EAE بود. لازم به ذکر است که بافت مورد بررسی در پژوهش نظری و دیگران با مطالعه حاضر متفاوت بوده و محققین در پژوهش ذکر شده از کبد بجای مغز استفاده کردند. همچنین،

1 . McQualter & Bernard  
2 . Omotoso  
3 . Mandolesi  
4 . Tomas-Roig  
5 . Han

6 . Fietsam  
7 . Parmar  
8 . Houdebine  
9 . D'Ambrosio  
1 . Wilkins

0

1 . Ammar  
1 . Ilraglutide  
1 . Liu

1  
2  
3



ژانگ و دیگران (۲۰۱۹) گزارش کردند که پس از ۸ هفته تمرین هوازی بر روی تردمیل، بیان AMPK به طور قابل توجهی در موش‌های چاق افزایش یافت. از سوی دیگر، موريسست<sup>۲</sup> و دیگران (۲۰۱۹) گزارش دادند که در طول فعالیت AMPK در ماهیچه‌های اسکلتی، بافت چربی، کبد و سایر اندام‌ها با افزایش نسبت AMP/ATP فعال می‌شود. همچنین وادلی<sup>۳</sup> و دیگران (۲۰۰۶) بیان کردند که فعالیت به عنوان قوی‌ترین فعال کننده فیزیولوژیکی AMPK شناخته می‌شود، و تغییر در بیان این پروتئین یک مدل منحصر به فرد برای مطالعه بسیاری از نقش‌های فیزیولوژیک فعالیت ورزشی است. فعالیت ورزشی نقش واسطه‌ای در فعال سازی AMPK ایفا می‌کند که می‌تواند از برخی بیماری‌ها مانند MS پیشگیری کند. طبق نتایج مطالعه حاضر کاهش شدت بیماری مدل کوپریزون با فعال شدن مسیر AMPK/Sirt1 منطبق است. Sirt1 از طریق از بین بردن عوامل متعددی که در مرگ نورون‌ها در بیماری‌های عصبی دژنراتیو دخیل هستند، مانند استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی، نقش اساسی در محافظت عصبی ایفا می‌کند (مانجولا<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). جالب توجه است که AMPK و Sirt1 در تنظیم یکدیگر نقش دارند و فعال سازی آن‌ها ممکن است نقش حیاتی در محافظت عصبی داشته باشد (رودمن<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۱۰). چندین مدل حیوانی MS کاهش سیگنالینگ AMPK/Sirt1 را نشان دادند که به دنبال آن تخریب عصبی برجسته بود (عمار و دیگران، ۲۰۲۲؛ وانگ و دیگران، ۲۰۱۶). فعالیت ورزشی با فعال سازی AMPK و Sirt1 و به دنبال آن غیرفعال سازی Nf-kB<sup>۷</sup>، از رونویسی NLRP3<sup>۸</sup> که مسئول ایجاد مرگ التهابی پاپروپتوز در نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها است جلوگیری می‌کند (عمار و دیگران، ۲۰۲۲). به علاوه Sirt1 از طریق مسیر اتوفاژی، از ایجاد الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMP<sup>۹</sup>) جلوگیری کرده و AMPK نیز گیرنده‌ی TLR<sup>۱</sup> را محدود می‌کند (عمار و دیگران، ۲۰۲۲). عدم اتصال DAMP به گیرنده‌ی TLR، و کاهش سیگنالینگ MYD88<sup>۱</sup>، خود از فعال شدن Nf-KB و رونویسی NLRP3 جلوگیری می‌کند (گویندارجان<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۲۰؛ کیم و دیگران، ۲۰۲۰). شواهد نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی، احتمالاً از طریق افزایش فعال سازی AMPK و PGC-1-a<sup>۱</sup> موجب افزایش سطوح پروتئین klotho می‌شود (فرهمند و دیگران، ۲۰۲۰). Klotho با تنظیم میلین سازی، افزایش بیان پروتئین‌های ساختاری میلین مانند MBP و PLP و همچنین جلوگیری از افزایش سطوح TNF-a<sup>۱۱</sup> ترشح شده از سلول‌های Th17، به بهبود علائم بیماری کمک می‌کند (فرهمند و دیگران، ۲۰۲۰). به علاوه فعالیت ورزشی می‌تواند با افزایش AMPK و متعاقباً فعال سازی PGC-1a<sup>۱۲</sup> بیوزنز میتوکندریایی را تحریک کرده (ماروسی<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۲)، استرس اکسیداتیو را کاهش دهد و همچنین عامل نوروتروفیک مشتق از مغز<sup>۱</sup> (BDNF) را افزایش دهد (سالمون<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۹؛ شن<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). BDNF برای دوباره سازی غلاف میلین و حفاظت از نورون‌ها ضروری است (برناردز<sup>۸</sup> و دیگران، ۲۰۱۳) و پژوهش‌های گسترده، افزایش آن را در پاسخ به فعالیت ورزشی در هیپوکمپ (و دیگر قسمت‌های مغز) به خوبی نشان داده‌اند (ووس<sup>۹</sup> و دیگران، ۲۰۱۳).

**نتیجه گیری:** طبق شواهد ذکر شده فعالیت ورزشی شنا سبب افزایش میزان پروتئین‌های AMPK و Sirt1 در بافت هیپوکمپ رت‌های مبتلا به بیماری مالتیپل اسکلروزیس می‌شود. همچنین فعالیت ورزشی، به خصوص فعالیت شنا، سبب افزایش عملکرد حرکتی

1 . Zhang  
2 . Morissette  
3 . Wadley  
4 . Manjula  
5 . Ruderman  
6 . Wang  
7 . Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B

8 .NLR family pyrin domain containing 3  
9 . damage-associated molecular pattern  
1 . Toll-like receptors 0  
1 . Myeloid differentiation primary response 88  
1 . Govindarajan 2  
1 . Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

1 . Marosi 4  
1 . Brain-derived neurotrophic factor  
1 . Salamon 6  
1 . Shen 7  
1 . Bernardes 8  
1 . Voss 9

نمونه‌های حیوانی مبتلا به این بیماری شد. با این وجود نیاز به مطالعات جامع تر و گسترده تر برای روشن شدن ابعاد دیگر موضوع مورد بحث در این زمینه احساس می شود تا این مطالعات مدل حیوانی بتواند در آینده راهگشایی برای مطالعات انسانی باشد.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند که هیچگونه تعارض منافی در خصوص این مقاله وجود ندارد.

**قدردانی و تشکر:** این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه شهید چمران اهواز است که با استفاده از گرنت پژوهشی به شماره SCU.SS1402.266 انجام گرفته است. بدین وسیله از همکاری و پشتیبانی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز و گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدر دانی می شود.

### منابع

- Ammar, R. A., Mohamed, A. F., Kamal, M. M., Safar, M. M., & Abdalkader, N. F. (2022). Neuroprotective effect of liraglutide in an experimental mouse model of multiple sclerosis: role of AMPK/SIRT1 signaling and NLRP3 inflammasome. *Inflammopharmacology*, 30(3), 919-934. doi.org/10.1007/s10787-022-00956-6
- Atkinson, K. C., Osunde, M., & Tiwari-Woodruff, S. K. (2023). The complexities of investigating mitochondria dynamics in multiple sclerosis and mouse models of MS. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1144896. doi: 10.3389/fnins.2023.1144896
- Artemiadis, A. K., & Anagnostouli, M. C. (2010). Apoptosis of Oligodendrocytes and Post-Translational Modifications of Myelin Basic Protein in Multiple Sclerosis: Possible Role for the Early Stages of Multiple Sclerosis. *European Neurology*, 63(2), 65-72. doi.org/10.1159/000272940
- Aslam, M., & Ladilov, Y. (2022). Emerging role of cAMP/AMPK signaling. *Cells*, 11(2), 308. doi.org/10.3390/cells11020308
- Baltan, S., Jawaid, S. S., Chomyk, A. M., Kidd, G. J., Chen, J., Battapady, H. D., . . . Trapp, B. D. (2021). Neuronal hibernation following hippocampal demyelination. *Acta Neuropathologica Communications*, 9(1), 34. doi.org/10.1186/s40478-021-01130-9
- Bamps, S., Wirtz, J., Savory, F. R., Lake, D., & Hope, I. A. (2009). The *Caenorhabditis elegans* sirtuin gene, *sir-2.1*, is widely expressed and induced upon caloric restriction. *Mechanisms of ageing and development*, 130(11-12), 762-770. doi.org/10.1016/j.mad.2009.10.001
- Barclay, W., & Shinohara, M. L. (2017). Inflammasome activation in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Brain Pathol*, 27(2), 213-219. doi.org/10.1111/bpa.12477
- Bernardes, D., Oliveira-Lima, O. C., da Silva, T. V., Faraco, C. C. F., Leite, H. R., Juliano, M. A., . . . Orian, J. M. (2013). Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. *Journal of neuroimmunology*, 264(1-2), 24-34. doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.08.014
- Campbell, E., Coulter, E. H., & Paul, L. (2018). High intensity interval training for people with multiple sclerosis: a systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders*, 24, 55-63. doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.005
- Close, G. L., Hamilton, D. L., Philp, A., Burke, L. M., & Morton, J. P. (2016). New strategies in sport nutrition to increase exercise performance. *Free radical biology and medicine*, 98, 144-158. doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.016



- Dalgas, U., Stenager, E., & Ingemann-Hansen, T. (2008). Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training. *Multiple Sclerosis Journal*, 14(1), 35-53. doi.org/10.1177/1352458507079445
- D'Ambrosio, A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., Falini, A., ... & Rocca, M. A. (2017). Cerebellar contribution to motor and cognitive performance in multiple sclerosis: an MRI sub-regional volumetric analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 23(9), 1194-1203. doi.org/10.1177/1352458516674567
- Deforges, S., Branchu, J., Biondi, O., Grondard, C., Pariset, C., Lécolle, S., . . . Charbonnier, F. (2009). Motoneuron survival is promoted by specific exercise in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The Journal of physiology*, 587(14), 3561-3572. doi.org/10.1113/jphysiol.2009.169748
- Fagerli, E., Escobar, I., Ferrier, F. J., Jackson, C. W., Perez-Lao, E. J., & Perez-Pinzon, M. A. (2022). Sirtuins and cognition: implications for learning and memory in neurological disorders. *Frontiers in physiology*, 13, 908689. doi: 10.3389/fphys.2022.908689
- Farahmand, F., Nourshahi, M., Soleimani, M., Rajabi, H., & Power, K. E. (2020). The effect of 6 weeks of high intensity interval training on myelin biomarkers and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis model. *Journal of Neuroimmunology*, 346, 577306. doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577306
- Fietsam, A. C., Darling, W. G., Sosnoff, J. J., Workman, C. D., Kamholz, J., & Rudroff, T. (2021). Cerebellar contributions to motor impairments in people with multiple sclerosis. *The Cerebellum*, 21, 1051-1060. doi.org/10.1007/s12311-021-01336-6
- Freseigna, D., Bullitta, S., Musella, A., Rizzo, F. R., De Vito, F., Guadalupi, L., . . . Gentile, A. (2020). Re-Examining the Role of TNF in MS Pathogenesis and Therapy. *Cells*, 9(10), 2290. doi.org/10.3390/cells9102290
- Gaetani, L., Salvadori, N., Chipi, E., Gentili, L., Borrelli, A., Parnetti, L., & Di Filippo, M. (2021). Cognitive impairment in multiple sclerosis: lessons from cerebrospinal fluid biomarkers. *Neural Regeneration Research*, 16(1), 36-42. doi: 10.4103/1673-5374.286949
- Ghotbeddin, Z., Basir, Z., Jamshidian, J., & Delfi, F. (2020). Modulation of behavioral responses and CA1 neuronal death by nitric oxide in the neonatal rat's hypoxia model. *Brain and Behavior*, 10(11), e01841. doi.org/10.1002/brb3.1841
- Ghotbeddin, Z., Khazaeel, K., Tabandeh, M.-R., Aliheydari, M., & Yaghoubi, H. (2022). Effects of omega-3 fatty acid supplementation during chronic maternal hypoxia on behavioral disorders in male rat offspring: The role of Trk family and oxidative stress. *Metabolic Brain Disease*, 37(6), 1959-1967. doi.org/10.1007/s11011-022-01012-6
- Govindarajan, V., de Rivero Vaccari, J. P., & Keane, R. W. (2020). Role of inflammasomes in multiple sclerosis and their potential as therapeutic targets. *Journal of Neuroinflammation*, 17(1), 260. doi.org/10.1186/s12974-020-01944-9
- Guo, L. Y., Lozinski, B., & Yong, V. W. (2020). Exercise in multiple sclerosis and its models: Focus on the central nervous system outcomes. *Journal of neuroscience research*, 98(3), 509-523. doi.org/10.1002/jnr.24524
- Houdebine, L., Gallelli, C. A., Rastelli, M., Sampathkumar, N. K., & Grenier, J. (2017). Effect of physical exercise on brain and lipid metabolism in mouse models of multiple sclerosis. *Chemistry and physics of lipids*, 207, 127-134. doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.06.002
- Halper, J., APN-C, M., & Holland, N. J. (2005). *Multiple sclerosis: A self-care guide to wellness*. 2th Edition. Demos medical publishing. Park Avenue South, New York.
- Han, S. R., Kang, Y. H., Jeon, H., Lee, S., Park, S.-J., Song, D.-Y., . . . Lee, S.-H. (2020). Differential expression of miRNAs and behavioral change in the cuprizone-induced demyelination mouse model. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 646. doi.org/10.3390/ijms21020646
- Harrison, A. M., Safari, R., Mercer, T., Picariello, F., van der Linden, M. L., White, C., ... & Norton, S. (2021). Which exercise and behavioural interventions show most promise for treating fatigue in multiple sclerosis? A network meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal*, 27(11), 1657-1678. doi.org/10.1177/1352458521996002



- Jalali, A., & Pourhosein, R. (2021). adaptability to multiple sclerosis (MS) from psychological and social perspectives: a systematic review of literature. *Rooyesh-e-Ravanshenasi*, 9(10), 143-152. [In persian] doi: 20.1001.1.2383353.1399.9.10.1.2
- Kim, J.-Y., Yi, E.-S., Lee, H., Kim, J.-S., Jee, Y.-S., Kim, S.-E., . . . Ko, I.-G. (2020). Swimming exercise ameliorates symptoms of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting inflammation and demyelination in rats. *International Neurology Journal*, 24(Suppl 1), S39. doi: 10.5213/inj.2040156.078
- Langeskov-Christensen, M., Hvid, L. G., Jensen, H. B., Nielsen, H. H., Petersen, T., Stenager, E., & Dalgas, U. (2022). Efficacy of high-intensity aerobic exercise on common multiple sclerosis symptoms. *Acta Neurologica Scandinavica*, 145(2), 229-238. doi.org/10.1111/ane.13540
- Learmonth, Y. C., & Motl, R. W. (2021). Exercise training for multiple sclerosis: a narrative review of history, benefits, safety, guidelines, and promotion. *International journal of environmental research and public health*, 18(24), 13245. doi.org/10.3390/ijerph182413245
- Liu, Y., Fan, H., Li, X., Liu, J., Qu, X., Wu, X., . . . Yao, R. (2021). Trpv4 regulates Nlrp3 inflammasome via SIRT1/PGC-1 $\alpha$  pathway in a cuprizone-induced mouse model of demyelination. *Experimental Neurology*, 337, 113593. doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113593
- Lubrich, C., Giesler, P., & Kipp, M. (2022). Motor behavioral deficits in the cuprizone model: validity of the rotarod test paradigm. *International journal of molecular sciences*, 23(19), 11342. doi.org/10.3390/ijms231911342
- Manjula, R., Anuja, K., & Alcaín, F. J. (2021). SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Frontiers in pharmacology*, 11, 585821. doi.org/10.3389/fphar.2020.585821
- Mandolesi, G., Bullitta, S., Fresegna, D., De Vito, F., Rizzo, F. R., Musella, A., . . . & Gentile, A. (2019). Voluntary running wheel attenuates motor deterioration and brain damage in cuprizone-induced demyelination. *Neurobiology of disease*, 129, 102-117. doi.org/10.1016/j.nbd.2019.05.010
- Marosi, K., Bori, Z., Hart, N., Sárga, L., Koltai, E., Radák, Z., & Nyakas, C. (2012). Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience*, 226, 21-28. doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.001
- McQualter, J. L., & Bernard, C. C. (2007). Multiple sclerosis: a battle between destruction and repair. *Journal of neurochemistry*, 100(2), 295-306. doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04232.x
- Morissette, M. P., Susser, S. E., Stammers, A. N., Moffatt, T. L., Wigle, J. T., Wigle, T. J., . . . O'Hara, K. A. (2019). Exercise-induced increases in the expression and activity of cardiac sarcoplasmic reticulum calcium ATPase 2 is attenuated in AMPK $\alpha$ 2 kinase-dead mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 97(8), 786-795. doi.org/10.1139/cjpp-2018-0737
- Nageeb, R. S., Fawzy, A., Ateya, M. A.-M., & Talaat, A. (2024). Sirtuin-1 level and gene polymorphisms in multiple sclerosis. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 60(1), 43. doi.org/10.1186/s41983-024-00819-7
- Naghizadeh, M., Ranjbar, R., Tabandeh, M. R., & Habibi, A. (2018). Effects of two training programs on transcriptional levels of neurotrophins and glial cells population in hippocampus of experimental multiple sclerosis. *International journal of sports medicine*, 39(08), 604-612. doi: 10.1055/a-0608-4635
- Narine, M., Azmi, M. A., Umali, M., Volz, A., & Colognato, H. (2023). The AMPK activator metformin improves recovery from demyelination by shifting oligodendrocyte bioenergetics and accelerating OPC differentiation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 1254303. doi.org/10.3389/fncel.2023.1254303
- Nazari, M., Kordi, M. R., Minasian, V., & Quchan, A. H. S. K. (2022). Ameliorating effect of 6-week swimming exercise on mice with experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by reducing fetuin-A and increasing AMPK & NAD<sup>+</sup> levels in liver tissue. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 25(8), 1016. doi: 10.22038/IJBMS.2022.65117.14335



- Nogueiras, R., Habegger, K. M., Chaudhary, N., Finan, B., Banks, A. S., Dietrich, M. O., . . . Tschöp, M. H. (2012). Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. *Physiological reviews*, 92(3), 1479-1514. doi.org/10.1152/physrev.00022.2011
- Omotoso, G. O., Gbadamosi, I. T., Afolabi, T. T., Abdulwahab, A. B., & Akinlolu, A. A. (2018). Ameliorative effects of Moringa on cuprizone-induced memory decline in rat model of multiple sclerosis. *Anatomy & cell biology*, 51(2), 119. doi.org/10.5115/acb.2018.51.2.119
- Paintlia, A. S., Paintlia, M. K., Mohan, S., Singh, A. K., & Singh, I. (2013). AMP-Activated Protein Kinase Signaling Protects Oligodendrocytes that Restore Central Nervous System Functions in an Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Model. *The American Journal of Pathology*, 183(2), 526-541. doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.04.030
- Parmar, K., Fonov, V. S., Naegelin, Y., Amann, M., Wuerfel, J., Collins, D. L., ... & Tsagkas, C. (2022). Regional cerebellar volume loss predicts future disability in multiple sclerosis patients. *The Cerebellum*, 21(4), 632-646. doi.org/10.1007/s12311-021-01312-0
- Patel, S., Khan, H., & Majumdar, A. (2022). Crosstalk between Sirtuins and Nrf2: SIRT1 activators as emerging treatment for diabetic neuropathy. *Metabolic Brain Disease*, 37(7), 2181-2195. doi.org/10.1007/s11011-022-00956-z
- Piacente, F., Bottero, M., Benzi, A., Vigo, T., Uccelli, A., Bruzzone, S., & Ferrara, G. (2022). Neuroprotective potential of dendritic cells and sirtuins in multiple sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4352. doi.org/10.3390/ijms23084352
- Portaccio, E., Magyari, M., Havrdova, E. K., Ruet, A., Brochet, B., Scalfari, A., ... & Amato, M. P. (2024). Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *The Lancet Regional Health-Europe*. 44, 44100977. 10.1016/j.lanepe.2024.100977
- Rieckmann, P., Centonze, D., Elovaara, I., Giovannoni, G., Havrdová, E., Kesselring, J., . . . Oreja-Guevara, C. (2018). Unmet needs, burden of treatment, and patient engagement in multiple sclerosis: a combined perspective from the MS in the 21st century steering group. *Multiple sclerosis and related disorders*, 19, 153-160. doi.org/10.1016/j.msard.2017.11.013
- Rommer, P. S., Eichstädt, K., Ellenberger, D., Flachenecker, P., Friede, T., Haas, J., ... & Zettl, U. K. (2019). Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Multiple Sclerosis Journal*, 25(12), 1641-1652. doi.org/10.1177/1352458518799580
- Ruderman, N. B., Julia Xu, X., Nelson, L., Cacicedo, J. M., Saha, A. K., Lan, F., & Ido, Y. (2010). AMPK and SIRT1: a long-standing partnership? *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 298(4), E751-E760. doi.org/10.1152/ajpendo.00745.2009
- sadeghi,astabsari,ebadi,abbas,resoili,&sadeghi.(2022).social support needs of family caregivers of iranian patients with multiple sclerosis: a qualitative study. *rehabilitation archive Quarterly*,23(1),68-87.[In Persian]. doi:10.32598/RJ.23.1.3330.1
- Sadek, M. A., Rabie, M. A., El Sayed, N. S., Sayed, H. M., & Kandil, E. A. (2024). Neuroprotective effect of curcumin against experimental autoimmune encephalomyelitis-induced cognitive and physical impairments in mice: an insight into the role of the AMPK/SIRT1 pathway. *Inflammopharmacology*, 32(2), 1499-1518. doi.org/10.1007/s10787-023-01399-3
- Salamon, A., Torok, R., Sumegi, E., Boros, F., Pesei, Z. G., Molnar, M. F., . . . Klivenyi, P. (2019). The effect of physical stimuli on the expression level of key elements in mitochondrial biogenesis. *Neuroscience Letters*, 698, 13-18. doi.org/10.1016/j.neulet.2019.01.003
- Sandroff, B. M., Jones, C. D., Baird, J. F., & Motl, R. W. (2020). Systematic review on exercise training as a neuroplasticity-inducing behavior in multiple sclerosis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 34(7), 575-588. doi.org/10.1177/1545968320921836



- Shen, J., Li, Y., Qu, C., Xu, L., Sun, H., & Zhang, J. (2019). The enriched environment ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by activating the SIRT1/miR-134 signaling pathway in hippocampus. *Journal of Affective Disorders*, 248, 81-90. doi.org/10.1016/j.jad.2019.01.031
- Shindler, K. S., Ventura, E., Rex, T. S., Elliott, P., & Rostami, A. (2007). SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(8), 3602-3609. doi.org/10.1167/iovs.07-0131
- Spasić, M. R., Callaerts, P., & Norga, K. K. (2009). AMP-activated protein kinase (AMPK) molecular crossroad for metabolic control and survival of neurons. *The Neuroscientist*, 15(4), 309-316. doi.org/10.1177/1073858408327805
- Taul-Madsen, L., Connolly, L., Dennett, R., Freeman, J., Dalgas, U., & Hvid, L. G. (2021). Is aerobic or resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 102(10), 2032-2048. doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.026
- Tintore, M., Vidal-Jordana, A., & Sastre-Garriga, J. (2019). Treatment of multiple sclerosis — success from bench to bedside. *Nature Reviews Neurology*, 15(1), 53-58. doi.org/10.1038/s41582-018-0082-z
- Tomas-Roig, J., Torrente, M., Cabre, M., Vilella, E., & Colomina, M. (2019). Long lasting behavioural effects on cuprizone fed mice after neurotoxicant withdrawal. *Behavioural brain research*, 363, 38-44. doi.org/10.1016/j.bbr.2019.01.036
- Torres-Costoso, A., Martínez-Vizcaíno, V., Reina-Gutiérrez, S., Álvarez-Bueno, C., Guzmán-Pavón, M. J., Pozuelo-Carrascosa, D. P., . . . Cavero-Redondo, I. (2022). Effect of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a network meta-analysis comparing different types of exercise. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 103(5), 970-987. e918. doi.org/10.1016/j.apmr.2021.08.008
- Voss, M. W., Vivar, C., Kramer, A. F., & van Praag, H. (2013). Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends in cognitive sciences*, 17(10), 525-544. doi: 10.1016/j.tics.2013.08.001
- Wadley, G., Lee-Young, R. S., Canny, B. J., Wasuntarat, C., Chen, Z.-P., Hargreaves, M., . . . McConell, G. K. (2006). Effect of exercise intensity and hypoxia on skeletal muscle AMPK signaling and substrate metabolism in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(4), E694-E702. doi.org/10.1152/ajpendo.00464.2005
- Walton, C., King, R., Rechtman, L., Kaye, W., Leray, E., Marrie, R. A., ... & Baneke, P. (2020). Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*, 26(14), 1816-1821. doi.org/10.1177/13524585209708
- Wang, J., Zhao, C., Kong, P., Bian, G., Sun, Z., Sun, Y., . . . Li, B. (2016). Methylene blue alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating AMPK/SIRT1 signaling pathway and Th17/Treg immune response. *Journal of neuroimmunology*, 299, 45-52. doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.08.014
- Warutkar, V., Gulrandhe, P., Morghade, S., & Kovala, R. K. (2022). Physiotherapy for Multiple Sclerosis Patients From Early to Transition Phase: A Scoping Review. *Cureus*, 14(10): e30779. doi: 10.7759/cureus.30779
- Wilkins, A. (2017). Cerebellar dysfunction in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*, 8, 312. doi.org/10.3389/fneur.2017.00312
- Wu, Q.-J., Zhang, T.-N., Chen, H.-H., Yu, X.-F., Lv, J.-L., Liu, Y.-Y., . . . Zhao, Y.-H. (2022). The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 402. doi.org/10.1038/s41392-022-01257-8
- Yang, Y., Liu, Y., Wang, Y., Chao, Y., Zhang, J., Jia, Y., ... & Hu, D. (2022). Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. *Frontiers in Immunology*, 13, 831168. doi.org/10.3389/fimmu.2022.831168



- Ye, J.-N., Chen, X.-S., Su, L., Liu, Y.-L., Cai, Q.-Y., Zhan, X.-L., . . . Yao, Z.-X. (2013). Progesterone alleviates neural behavioral deficits and demyelination with reduced degeneration of oligodendroglial cells in cuprizone-induced mice. *PLoS One*, 8(1), e54590. doi.org/10.1371/journal.pone.0054590
- Zhan, J., Mann, T., Joost, S., Behrangi, N., Frank, M., & Kipp, M. (2020). The cuprizone model: dos and do nots. *Cells*, 9(4), 843. doi.org/10.3390/cells9040843
- Zhang, Y.-J., Li, J., Huang, W., Mo, G.-Y., Wang, L.-H., Zhuo, Y., & Zhou, Z.-Y. (2019). Effect of electroacupuncture combined with treadmill exercise on body weight and expression of PGC-1 $\alpha$ , Irisin and AMPK in skeletal muscle of diet-induced obesity rats. *Zhen ci yan jiu= Acupuncture Research*, 44(7), 476-480. doi.org/10.13702/j.1000-0607.180460
- Zimmermann, J., Emrich, M., Krauthausen, M., Saxe, S., Nitsch, L., Heneka, M. T., . . . Müller, M. (2018). IL-17A promotes granulocyte infiltration, myelin loss, microglia activation, and behavioral deficits during cuprizone-induced demyelination. *Molecular neurobiology*, 55, 946-957. doi.org/10.1007/s12035-016-0368-3

مطالعات کاربردی زیستی در ورزش  
ویدئوهای علمی از انتشارات ویدئوایس تهیه شده