

The Effect of Simultaneous Administration of Nanoliposomal Ursolic Acid Supplement along with Physical Activity in an Enriched Environment on the Expression of MOG, PLP, MBP and MAG Genes in Cerebellar Tissue of Aged Rats

Ali Zare Banadkouki, Alireza Rahimi*, Fuad Feizolahi

Department of Exercise Physiology, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

Background and Purpose: Demyelination, axonal damage and loss of neurons with increasing age and advancing aging, which leads to decreased cognitive and motor performance and neurological diseases, is one of the concerns of today's societies due to the global increase in the population of elderly people. Not only does exercise improve overall brain health, it also acts as a powerful anti-aging treatment with minimal side effects. Also, ursolic acid with its anti-inflammatory properties prevents brain damage and reduces cognitive defects. Therefore, the aim of this study is to investigate the effect of simultaneous administration of ursolic acid supplement along with physical activity in an enriched environment on the expression of genes involved in myelination including myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), myelin proteolipid protein (PLP), myelin basic protein (MBP) and Myelin-associated glycoprotein (MAG) in aged rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 20 male Wistar rats, aged 16-20 months, were divided into four equal groups including: 1- old control + solvent, 2- old + supplement, 3- old + exercise and 4- old + supplement + exercise. Physical activity for 4 weeks, 5 sessions per week and each session was 30 minutes, which included voluntary exercise in an enriched environment (a metal cage larger than a standard cage with structures for the animal to climb, opportunities for shelter (houses, PVC pipes, cardboard tunnels), chews, spinning wheel and a set of 14 different non-chewable plastic objects). Nanoliposomal ursolic acid supplement gavage at the rate of 250 mg/kg body weight was performed on an empty stomach and according to training days. The expression of MOG, PLP, MBP and MAG genes in cerebellar tissue was done by Real-Time PCR method. The resulting data were analyzed using two-factor analysis of variance and Bonferroni's post hoc test at a significance level of $P \leq 0.05$.

Results: The simultaneous administration of ursolic acid and physical activity caused a significant increase in the expression of all studied genes compared to the other three groups. Voluntary physical activity and ursolic supplementation each alone led to a significant increase in the expression of MOG, PLP and MAG genes compared to the old control group.

Conclusion: According to the research findings, the simultaneous administration of ursolic acid supplement and voluntary and regular physical activities in old age, by stimulating myelination, may reduce axonal damage, neuronal destruction and age-related cognitive function decline to some extent. However, due to the limited research in this field, more investigations are needed in human societies.

Keywords: Voluntary Exercise Training, Ursolic Acid, Myelin, Aging

How to cite this article: Zare Banadkouki A, Rahimi A, Feizolahi F. The effect of simultaneous administration of nanoliposomal ursolic acid supplement along with physical activity in an enriched environment on the expression of MOG, PLP, MBP and MAG genes in cerebellar tissue of aged rats. 2025;18(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: a_r_rahimi@hotmail.com

<https://doi.org/10.48308/joeppa.2025.237648.1314>

Received: 20/11/2024

Revised: 07/01/2025

Accepted: 08/03/2025

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

تاثیر تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال به همراه فعالیت بدنی در محیط غنی سازی شده بر بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش‌های مسن

علی زارع بنادکوکي، علیرضا رحیمی*، فؤاد فیض الهی

گروه فیزیولوژی ورزش، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دمیلینه شدن، آسیب آکسونی و از دست رفتن نرون‌ها با افزایش سن و پیشرفت پیری که منجر به کاهش عملکرد شناختی و حرکتی و بیماری‌های عصبی می‌گردد، یکی از دغدغه‌های جوامع امروزی با توجه به افزایش جهانی جمعیت افراد سالمند محسوب می‌شود. فعالیت‌های ورزشی نه تنها سلامت کلی مغز را بهبود می‌بخشند، بلکه به عنوان یک درمان ضد پیری قوی با حداقل اثرات منفی عمل می‌کنند. همچنین اورسولیک اسید با خواص ضدالتهابی خود، از آسیب‌های مغزی و کاهش نقایص شناختی جلوگیری می‌کند. لذا هدف این مطالعه بررسی تاثیر تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید به همراه فعالیت بدنی در محیط غنی شده بر بیان ژن‌های دخیل در میلین سازی شامل گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG)، پروتئین پروتولپید میلین (PLP)، پروتئین پایه میلین (MBP) و گلیکوپروتئین مرتبط با میلین (MAG) در موش‌های مسن می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۶-۲۰ ماه به چهار گروه مساوی شامل: ۱- کنترل پیر + حلال، ۲- پیر + مکمل، ۳- پیر + ورزش و ۴- پیر + مکمل + ورزش تقسیم شدند. فعالیت بدنی به مدت ۴ هفته، ۵ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه بود که شامل ورزش داوطلبانه در یک محیط غنی سازی شده (قفسی فلزی بزرگتر از قفس استاندارد که دارای سازه‌هایی جهت بالا رفتن حیوان، فرصت‌هایی برای سرپناه (خانه‌ها، لوله‌های پی وی سی، توپل‌های مقوایی)، مواد جویدنی، چرخ دوار و مجموعه‌ای از ۱۴ اشیاء مختلف پلاستیکی غیرقابل جویدن) بود. گاوژ مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال شده به میزان ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن، به صورت ناشتا و مطابق با روزهای تمرین انجام شد. بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه به روش Real-Time PCR صورت گرفت. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: تجویز همزمان اورسولیک اسید و فعالیت بدنی باعث افزایش معنادار بیان تمام ژن‌های مورد مطالعه در مقایسه با سه گروه دیگر شد. فعالیت بدنی داوطلبانه و مکمل اورسولیک نیز هر کدام به تنهایی منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG نسبت به گروه کنترل پیر گردید.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌های تحقیق، تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید و فعالیت‌های بدنی داوطلبانه و منظم در دوران سالمندی، با تحریک میلین سازی شاید بتواند آسیب آکسونی، تخریب نرونی و کاهش عملکرد شناختی مرتبط با سن را تا حدی کاهش دهد. هر چند که با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در این زمینه، بررسی‌های بیشتر در جوامع انسانی مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی اختیاری؛ اورسولیک اسید؛ میلین؛ سالمندی

نحوه استناد به این مقاله: زارع بنادکوکى ع، رحيمى ع، فيض الهى ف. تاثير تجويز همزمان مکمل اورسولیک اسید نانولیپوزومال به همراه فعالیت بدنى در محیط غنى سازی شده بر بیان ژنهای MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش های مسن. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنى. ۱۴۰۴؛ ۱۸(۳): ۴-۹.
* رایانامه نویسنده مسئول: a_r_rahimi@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۳۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰/۱۲/۱۸

نسخه پیش انتشار

سالمندی فرایندی است که با زوال جسمانی همراه بوده و منجر به افزایش خطر بیماری و مرگ و میر می‌گردد. در میان بیماری‌های مختلف مرتبط با سن، تخریب عصبی و کاهش عملکرد شناختی مرتبط با آن به‌ویژه به دلیل تأثیر زیاد آن بر طول عمر و کیفیت زندگی، حائز اهمیت است (۱). تخریب عصبی مرتبط با افزایش سن، منجر به ناتوانی در حفظ تعادل در سالمندان نیز می‌گردد که از علل اصلی زمین خوردن در این افراد محسوب می‌شود و حتی در بعضی مواقع عامل اصلی مرگ آن‌ها است (۲). مخچه به عنوان یک بازیگر کلیدی برای کنترل حرکتی و عملکرد شناختی، در زمان بندی فرایندهای حرکتی و شناختی، به ویژه برای کارهای پیچیده، به منظور اطمینان از هماهنگی ادراکی و تعامل ما با محیط اطراف، مشارکت زیادی دارد. نحوه تأثیر فرایند پیری بر محل اصلی تجمع نورون‌ها در مغز، یعنی مخچه که شامل بیش از ۶۰ درصد نورون‌های مغزی است، از اهمیت زیادی برخوردار است؛ به خصوص که مخچه یکی از ساختارهای مغزی است که با افزایش سن، از دست دادن قابل توجه نورون‌ها را نشان می‌دهد (۳).

میلین‌ها، تنظیم کننده اصلی هدایت آکسونی در سیستم عصبی مرکزی هستند؛ میلین، یک غلاف چند لایه است که با غشای سلولی فشرده به نام الیگودندروسیت‌ها که توسط سلول‌های گلیال تشکیل شده‌اند، احاطه می‌شود. در پیری طبیعی شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد نقص میلین یک نشانه پاتولوژیک اولیه است که در الیگودندروسیت‌ها قبل از اینکه سایر سلول‌های مغز علائم تخریب را نشان دهند، رخ می‌دهد. اگر حفظ میلین به جایگزینی الیگودندروسیت متکی باشد، کاهش تولید الیگودندروسیت در پیری منجر به از دست دادن خالص میلین می‌شود. علاوه بر این، شواهدی دیگری نشانگر این است که از دست دادن یک الیگودندروسیت منفرد در مغز سالخورده ممکن است نیاز به تولید الیگودندروسیت‌های متعدد برای برقراری مجدد الگوی میلین داشته باشد (۴). ویژگی بارز میلین نسبت چربی به پروتئین آن است که چربی آن ۷۰٪ و پروتئین آن ۳۰٪ می‌باشد. پروتئین‌های میلین نقش مهمی در پایداری و فشرده‌سازی لایه‌ها و برهم‌کنش غشاهای میلین با خودشان بین لایه‌ها و در تعامل غشای میلین با غشای سلول‌های عصبی دارند. پروتئین‌های میلین شامل گلیکوپروتئین مرتبط با میلین^۱ (MAG)، پروتئین پروتئولپید میلین^۲ (PLP)، پروتئین پایه میلین^۳ (MBP) و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین^۴ (MOG) می‌باشد (۵). MAG نقش مهمی در تشکیل و نگهداری آکسون‌های میلین دار دارد و توسط سلول‌های میلین ساز در هر دو سیستم عصبی محیطی و مرکزی بیان می‌شود. MAG در چسبندگی و سیگنال دهی بین آکسون و میلین نیز نقش دارد و به حفظ فاصله میلین-آکسون کمک می‌کند؛ همچنین تشکیل میلین و بازسازی آکسون را کنترل می‌کند (۶). PLP نقش اساسی در ثبات میلین و حمایت آکسون در مخچه ایفا می‌کند و فراوان ترین پروتئین مجموعه میلین در سیستم عصبی مرکزی است و در چسبندگی غشاهای میلین نقش مهمی دارد. پروتئین‌های پایه میلین نیز نقش محوری در مخچه بازی می‌کنند؛ آن‌ها اجزای اصلی غلاف میلین هستند که به عنوان یک عایق برای هدایت موثر تکانه‌های عصبی عمل می‌کنند و همچنین در تشکیل و نگهداری میلین در مخچه، در ارتقاء بقای نورون‌ها و تنظیم بیان ژن‌های مختلف نقش دارند (۷). MOG نیز که در سطح خارجی غلاف میلین یافت می‌شود، در ایجاد یکپارچگی ساختاری غلاف میلین نقش دارد. در بیماران مبتلا به مخچه عود کننده، آنتی بادی‌های MOG شناسایی شده است که نقش بالقوه MOG را در ضایعات مخچه نشان می‌دهد. بیان MOG در ساقه و نیمکره مخچه زیاد است که ممکن است به رشد و نگهداری مخچه کمک کند. درک نقش MOG در مخچه برای روشن کردن پاتوژنز بیماری‌های مخچه و توسعه درمان‌های هدفمند مهم است (۸).

در حال حاضر ادعای فزاینده‌ای وجود دارد که تنظیم عملکردهای شناختی و حرکتی در پیری ممکن است به فرآیندهای رشد عصبی مرتبط باشد که توسط مخچه ایجاد می‌شوند (۹). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که فعالیت‌های ورزشی نه تنها سلامت کلی مغز

^۱Myelin-associated glycoprotein

^۲Myelin proteolipid protein

^۳Myelin basic protein

^۴Myelin oligodendrocyte glycoprotein

را بهبود می‌بخشد، بلکه به عنوان یک درمان ضد پیری قوی با حداقل اثرات منفی عمل می‌کند (۱۰). ورزش با کاهش التهاب عصبی و کاهش استرس و اضطراب، افزایش آزادسازی عوامل رشدی به ویژه عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، نورونز، بهبود پلاستیسیته و شکل پذیری عصبی و رگرایی، منجر به افزایش سلامت کلی روانشناختی و عصبی روانی در دوران سالمندی می‌شود (۱۱). در همین راستا، اخیراً، یک متاآنالیز شواهدی را در مورد ایمنی و اثربخشی ورزش به عنوان یک مداخله درمانی کمکی در شش اختلال مزمن مغزی ارائه کرده است. این اختلالات عبارت بودند از بیماری هانتینگتون، آلزایمر، پارکینسون، ام اس، افسردگی تک قطبی و اسکیزوفرنی. این متاآنالیز نشان داد که ۶۹ درصد از مطالعات هیچ عارضه‌ای را به دنبال ورزش گزارش نکردند. این مطالعه همچنین نشان داد که ورزش در بهبود کیفیت زندگی، علائم افسردگی، توجه، حافظه کاری و سرعت روانی حرکتی نسبت به درمان‌های معمول برتری دارد (۱۲). همچنین نتایج پژوهش فراتحلیلی فتر^۶ و همکاران (۲۰۱۸) نشان می‌دهد که ورزش مداوم با شدت متوسط می‌تواند به طور بالقوه باعث افزایش بازسازی غلاف میلین و بهبود غلظت پروتئین‌های مرتبط با میلین‌سازی (۱۳). اخیراً، یافته‌های تحقیق سهرابی و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی در موش‌های مدل ام اس، با تنظیم مثبت بیان MBP، MAG و PLP، تخریب میلین در سلول‌های عصبی هیپوکامپ را به طور معنی دار کاهش داد (۵). در همین راستا، گراسیانی^۷ و همکاران (۲۰۲۳) ادعان داشتند که فعالیت بدنی باعث افزایش تکثیر الیگودندروسیت‌های آکسونی و حفظ میلین در دوران پیری می‌شود (۱۴).

دمیلینه شدن، آسیب آکسونی و از دست رفتن نرون‌ها با افزایش سن، یکی از دغدغه‌های جوامع امروزی با توجه به افزایش جهانی جمعیت افراد سالمند محسوب می‌شود. از این رو به کار گرفتن مداخلاتی که در پیشگیری و درمان تخریب عصبی و اختلالات وابسته به آن موثر باشد، حائز اهمیت است. اسید اورسولیک (UA)، یک ترکیب تری ترپنوئیدی که به طور طبیعی در پوست میوه‌ها و در بسیاری از گیاهان وجود دارد، بطور گسترده‌ای در جهت درمان آسیب‌های عصبی استفاده شده است. شواهد موجود نشان می‌دهند که اسید اورسولیک با خواص ضدالتهابی خود، از آسیب‌های مغزی و کاهش نقایص شناختی از طریق سرکوب مسیرهای سیگنالینگ NF-κB جلوگیری می‌کند. مطالعات قبلی فعالیت آنتی اکسیدانی و محافظت‌کننده عصبی UA را نیز نشان داده‌اند (۱۵). در همین راستا، پژوهشی گزارش کرد که مکملیاری با اورسولیک اسید در موش‌های پیر که تحت سمیت نورونی قرار گرفتند، توانست از طریق کاهش آسیب اکسایشی، حافظه و یادگیری را در این نمونه‌ها بهبود بخشد (۱۶). همچنین نتایج پژوهش اخیر سالائو^۸ و همکاران (۲۰۲۱) نشان دهنده اثر محافظت عصبی UA در برابر آسیب اکسیداتیو در مغز موش همراه با سرکوب همزمان فعالیت پروتئولیتیک می‌باشد (۱۷). علاوه بر این، در مطالعه هنرور و همکاران (۲۰۲۲) گزارش شد که ۲ هفته مکملیاری با اورسولیک اسید در موش‌های مدل ام اس، باعث افزایش تعداد سلول‌های نسل اولیگودندروسیت و میلین‌سازی شد. هر چند که برای روشن شدن مکانیزم اثر اورسولیک اسید بر تغییرات مثبت در بافت عصبی و اختلالات مربوطه، نیاز به بررسی‌های بیشتری می‌باشد (۱۵).

با توجه به ادبیات پیشینه مذکور، فعالیت ورزشی منظم در دوره سالمندی، علاوه بر فواید ضد التهابی در بافت‌های عصبی مانند مغز و مخچه، می‌تواند در بازسازی و ترمیم غلاف میلین نقش مثبت و بالقوه‌ای داشته باشد (۵)؛ از طرفی با توجه به این موضوع که شواهد موجود در مورد اثرات مثبت مکملیاری با اورسولیک اسید در بهبود آسیب آکسونی و تخریب میلین وابسته به افزایش سن محدود است (۱۶)، به نظر می‌رسد که شاید تعامل تجویز این مکمل همراه با فعالیت ورزشی منظم در دوره سالمندی احتمالاً اثرات مثبتی در بهبود عملکرد شناختی و حرکتی، کاهش تخریب عصبی و دمیلینه شدن آکسونی داشته باشد. هر چند که پژوهش‌های اندکی به اثرات تعاملی ورزش و اورسولیک اسید بر وضعیت تخریب آکسونی در سالمندی پرداخته‌اند و عدم بررسی دقیق مکانیسم‌های مولکولی از شکاف‌های

^۵Brain-derived neurotrophic factor

^۶Feter

^۷Graciani

^۸Ursolic acid

^۹Salau

تحقیقاتی در این زمینه محسوب می‌گردد. این تحقیق احتمالاً می‌تواند شواهد علمی قوی برای بهبود کیفیت زندگی سالمندان، پیشگیری و درمان اختلالات عصبی و شناختی در این گروه سنی ارائه نماید.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این مطالعه تجربی و بنیادی به منظور تعیین تعداد نمونه‌های مورد نیاز در پژوهش، با توجه به دشواری‌های تعیین انحراف معیار و اندازه اثر در زمان‌هایی که بیش از ۳ گروه وجود دارد، توصیه شده است از نرم افزارهای آماری مانند G Power استفاده شود. پس از استفاده از این نرم افزار، با انتخاب آزمون F و سپس روش آماری تحلیل واریانس (اثرات اصلی و تعاملی)، اندازه اثر بزرگ یا قوی، میزان α معادل ۰/۰۵ و توان آماری ۰/۷۰ در نظر گرفته شد و در نهایت ۲۰ سر موش برای ۴ گروه تعیین شد. استفاده از اندازه اثر بزرگ، بر اساس اندازه اثر گزارش شده در نتایج حاصل از پژوهش‌های پیشین است. موش‌های صحرایی مسن (۱۶ تا ۲۰ ماهه) نر و از نژاد ویستار با میانگین وزن بدن 20 ± 330 گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش‌های مسن به مدت ۲ هفته با هدف سازگاری با محیط در قفس‌هایی استاندارد از جنس پلی کربنات شفاف، به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتیگراد، رطوبت ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند و به آب و غذای استاندارد آزمایشگاهی که تولید شرکت خوراک دام بهپرور است، به صورت آزادانه دسترسی داشتند. لازم به ذکر است که تمامی روش‌های آزمایشگاهی در این پژوهش مطابق با دستورالعمل مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی هلسینکی ۱۹۶۴ و همچنین مطابق با دستورالعمل‌های کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی صورت گرفت. این تحقیق بر اساس طرح پژوهشی رساله دکتری با کد رهگیری ۱۶۲۹۴۷۷۴۰ ثبت شده در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج انجام شد.

روش اجرای پژوهش: ۲۰ سر موش صحرایی نر مسن به روش تصادفی انتخاب و پس از سازگاری با محیط جدید، به صورت تصادفی به ۴ گروه شامل ۵ سر موش در هر گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل پیر + حلال، شامل موش‌های مسن که به مدت ۴ هفته به محیط غنی سازی شده دسترسی نداشته و فقط حلال (آب مقطر) دریافت کردند. ۲- گروه پیر + مکمل، شامل موش‌های مسن که به مدت ۴ هفته مکمل اورسولیک اسید دریافت کردند. ۳- گروه پیر + ورزش، شامل موش‌های مسن که به مدت ۴ هفته در محیط غنی سازی شده به فعالیت بدنی پرداختند. ۴- گروه پیر + مکمل + ورزش شامل موش‌های مسن که به مدت ۴ هفته هم مداخله مکمل و هم مداخله فعالیت بدنی را دریافت کردند. با توجه به محدودیت‌های جدید ارائه شده توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی و جلوگیری از کشتار بی رویه حیوانات و به منظور اخذ کد اخلاق، پیشنهاد شده است که حداقل تعداد حیوانات (به عنوان مثال ۵ سر موش در هر گروه پژوهشی) مد نظر قرار گیرد.

پروتکل تمرین ورزشی: جهت آشناسازی نمونه‌ها با محیط غنی و پروتکل تمرینی، پیش از شروع دوره اصلی پژوهش که شامل ۴ هفته می‌شود، نمونه‌های گروه پیر + ورزش و گروه پیر + مکمل + ورزش، یک جلسه به مدت ۳۰ دقیقه در این محیط قرار داده شدند. سپس این نمونه‌ها بر اساس الگویی از پروتکل تمرینی ژو و گریس (۲۰۲۱)، ۵ جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه، در ساعات صبح در محیط غنی سازی شده قرار داده شدند و به صورت داوطلبانه به فعالیت بدنی در این محیط پرداختند (۱۸). محیط غنی شامل یک قفس (با ابعاد ۱۲۲ سانتی متر \times ۶۱ سانتی متر \times ۴۶ سانتی متر) بزرگتر از قفس استاندارد از جنس فلز می‌باشد که دارای سازه‌هایی جهت بالا رفتن (مانند رمپ)، فرصت‌هایی برای سرپناه (خانه‌ها، لوله‌های پی وی سی، تونل‌های مقوایی)، مواد جویدنی (تکه‌های چوب)، چرخ دوار و مجموعه‌ای از ۱۴ اسباب بازی و اشیاء مختلف پلاستیکی غیرقابل جویدن (توپ، اشکال هندسی، لگو) می‌باشد (۱۹). این مجموعه از اسباب‌بازی‌ها و اشیاء دو بار در هفته جا به جا و تمیز شدند.

پروتکل مکملیاری: مطابق با پروتکل کاظمی و همکاران (۲۰۲۳)، موش‌های صحرایی در گروه پیر + مکمل و گروه پیر + مکمل + ورزش، مکمل نانولیپوزومال شده اورسولیک اسید را به میزان ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن (۱ میلی گرم/میلی لیتر)، به صورت ناشتا و ۵ روز در هفته (مطابق با روزهای تمرین) به صورت گاواژ دریافت نمودند (۲۰).

روش‌های آزمایشگاهی:

به منظور از بین بردن اثرات حاد تمرین، ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی و گاوژ مکمل، بافت برداری مخچه در هر گروه انجام شد. حیوانات با تزریق درون صفاقی کتامین و زایلازین (مقدار ۸۰ به ۱۰ میلی گرم کتامین به زایلازین به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) بیهوش شدند و برداشت بافت مخچه بلافاصله انجام شد. بافت نمونه هر حیوان بلافاصله در میکروتیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و در دمای ۸۰- درجه فریز گردید. نمونه در آزمایشگاه تا زمان انجام آزمایشات ارزیابی مقدار تغییرات بیان ژن در فریزر ۸۰- درجه نگهداری شد.

بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG با روش Real-Time PCR (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems) مورد بررسی قرار گرفت. استخراج RNA با استفاده از بافت مخچه انجام شد. بافت مورد نظر با استفاده از یک میلی لیتر محلول تریزول لیز شده و با دستگاه همگن کننده بافت، هموژن گردید. برای سنجش کمی RNA استخراج شده از دستگاه نانودراپ استفاده شد. بهترین میزان جذب در OD 260/280 بین ۱/۸ تا ۲ در نظر گرفته شد و غلظت و خلوص RNA استخراج شده توسط اسپکتروفوتومتر نانودراپ بررسی شد. سپس، بعد از RNA استخراجی محصول cDNA ساخته می‌شود. ۱۰ میکرولیتر از RNA استخراج شده با ۱ میکرولیتر رندوم هگزامر به هر نمونه اضافه و (۱ میکرولیتر dNTPs به هر میکروتیوب اضافه می‌شود. میکروتیوب حاوی محلول بالا به مدت ۵ دقیقه در دمای ۶۵ درجه سلسیوس قرار داده می‌شود تا ساختارهای ثانویه از بین برود. به ازای هر نمونه، ۲ میکرولیتر از بافر $\times 10$ ، ۲ میکرولیتر از ۱،۰ (MDTT)، ۱ میکرولیتر آنزیم نسخه بردار معکوس و ۱ میکرولیتر از (RNase inhibitor)، اضافه و بلافاصله میکروتیوپها به مدت ۱ دقیقه روی یخ قرار داده شد. نمونه‌ها داخل دستگاه ترموسایکلر قرار داده شده و زمان بندی شامل: ۲۵ درجه سلسیوس در ۵ دقیقه، ۵۵ درجه سلسیوس ۶۰ دقیقه و ۸۵ درجه سلسیوس در ۵ دقیقه اجرا شد. پس از اتمام کار نمونه‌ها به دمای ۲۰- درجه سلسیوس منتقل شدند. پروتکل cDNA سازی مربوط به شرکت Gene All کره می‌باشد. فرایند Real Time به صورت دو مرحله‌ای انجام می‌شود. مرحله سنتز cDNA با استفاده از کیت HyperScript شرکت GeneAll کره جنوبی بر طبق پروتکل ذکر شده انجام شد. مرحله تکثیر نیز با استفاده از مستر آماده سایبرگرین متعلق به شرکت AMPLIION با نام تجاری RealQ Plus 2x Master Mix Green صورت گرفت. این مستر به صورت Hot Start بوده و برای انجام مرحله تکثیر، تنها به مستر پرایمر، آب و cDNA اضافه می‌شود. پروتکل دمایی نیز شامل یک چرخه ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سلسیوس فعالسازی آنزیم (TEMPase hot start) و به دنبال آن ۲۵-۳۵ چرخه ۱۵-۳۰ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سلسیوس (واسرشت اولیه) و ۶۰ ثانیه در دمای ۶۰ درجه سلسیوس (ثابت انعکاس نور فلوروسنت در طول مراحل اتصال پرایمر و گسترش) و انتخاب دمای مناسب بر اساس دمای اتصال پرایمرها انجام می‌شود. برای کمی سازی مقادیر بیان ژن هدف موردنظر، از فرمول $2^{-\Delta CT}$ استفاده شد. برای تحلیل داده‌های بیان ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG از پروتکل استاندارد لیواک استفاده شد. همچنین در این مطالعه از ژن گلیسرالدهید ۳- فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. در نهایت بیان ژن‌ها به صورت نسبی با ژن شاخص (GAPDH) مقایسه گردید. در پایان توالی ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG از سایت NCBI بدست آمده و توسط برنامه Primer Express پرایمرهای اختصاصی طراحی گردید. پس از طراحی توالی پرایمرها توسط NCBI و Gene Runner نیز Blast می‌گردد تا دقت و اختصاصی بودن آنها بطور کامل مورد بررسی قرار گیرد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش حاضر

Genes	Primer Sequence
r-PLP-F	AGCAAAGTCAGCCGCAAAC
r-PLP-R	CCAGGGAAGCAAAGGGGG
r-MOG-F	TACTGGATCAACCCTGGCG

r-MOG-R	TCTGCACGGAGTTTTCTCTC
r-MAG-F	GCGTCATGTATGCACCTTGGA
r-MAG-R	GTGGAACACAGGATGGAGACTG
r-MBP-F	AGCATCTGAGAAGGCCAGTAA
r-MBP-R	GCATGCCAGTTATTCTTT

تحلیل آماری: اطلاعات مورد نیاز پس از جمع آوری، از طریق نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۴ در سطح معنی داری $P < 0.05$ پردازش و تحلیل شدند و کلیه نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک و تجانس واریانس‌ها با آزمون لوین مورد بررسی قرار گرفت؛ سپس داده‌های حاصل با استفاده از آزمون تحلیل واریانس دو عاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

داده‌های توصیفی حاصل از بیان نسبی ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG پس از اجرای مداخله در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه پس از اجرای پژوهش

MAG		MBP		PLP		MOG		گروه‌ها
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
۱/۰۱۲	۰/۱۸۹	۱/۰۳۷	۰/۳۱۵	۱/۰۳۲	۰/۳۲۹	۱/۰۱۲	۰/۱۹۴	کنترل پیر
۳/۸۰۹	۰/۵۹۷	۱/۷۶۰	۰/۲۵۵	۲/۰۹۷	۰/۱۳۲	۲/۳۳۳	۰/۲۷۶	پیر + مکمل
۵/۲۹۵	۰/۱۱۲	۱/۶۷۷	۰/۴۳۸	۲/۲۶۸	۰/۳۸۷	۲/۲۵۱	۰/۶۲۱	پیر + ورزش
۷/۵۹۷	۰/۵۲۱	۲/۲۷۲	۰/۵۱۰	۲/۹۳۸	۰/۳۳۲	۳/۳۸۸	۰/۱۱۰	پیر + مکمل + ورزش

نتایج روش آماری تحلیل واریانس دو عاملی و آزمون تعقیبی بونفرونی در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ برای تعیین تغییرات بین گروهی ژن‌های مورد مطالعه در جدول ۲ و همچنین در نمودار ۱ قابل مشاهده است:

جدول ۲. نتایج تحلیل واریانس ۲ عاملی برای تغییرات بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه

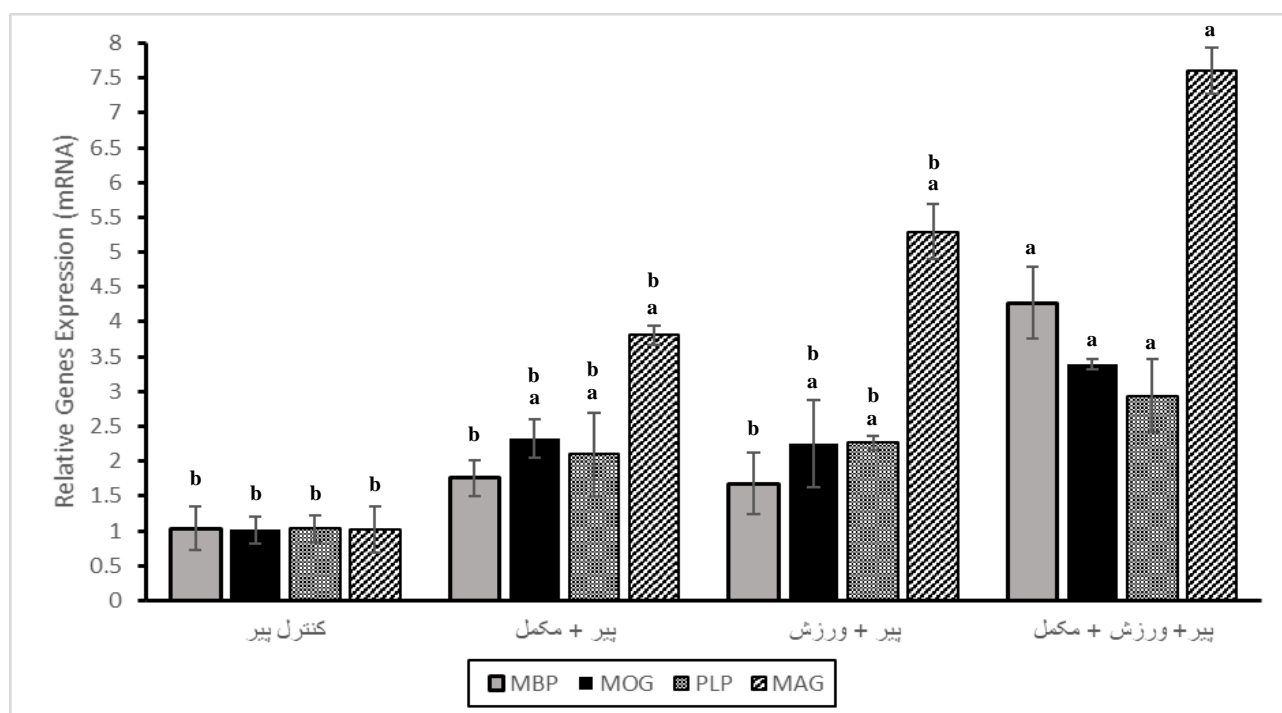
متغیرها	منبع	SS	df	MS	F	Sig.	η^2
MOG	تمرین	۲/۳۰۴	۱	۲/۳۰۴	۱۸/۲۱۶	۰/۰۰۳*	۰/۶۹

۰/۷۲	۰/۰۰۲***	۲۰/۶۹۷	۲/۶۱۸	۱	۲/۶۱۸	مکمل	
۰/۶۶	۰/۰۰۴***	۱۵/۳۳۶	۱/۹۴۰	۱	۱/۹۴۰	تمرین×مکمل	
			۱/۰۱۲	۸	۲۱/۲۴	خطا	
۰/۷۵	۰/۰۰۱*	۲۳/۶۷۶	۲/۲۸۹	۱	۲/۲۸۹	تمرین	PLP
۰/۶۹	۰/۰۰۳***	۱۷/۶۰۴	۱/۷۰۲	۱	۱/۷۰۲	مکمل	
۰/۵۸	۰/۰۱۱***	۱۰/۹۷۰	۱/۰۶۰	۱	۱/۰۶۰	تمرین×مکمل	
			۰/۷۷۳	۸	۲۱/۲۴	خطا	
۰/۳۳	۰/۰۸۲	۳/۹۶۰	۰/۶۱۴	۱	۰/۶۱۴	تمرین	MBP
۰/۳۹	۰/۰۵۵	۵/۰۵۵	۰/۷۸۴	۱	۰/۷۸۴	مکمل	
۰/۸۹	۰/۰۰۰***	۶۵/۱۳۱	۱۰/۱۰۳	۱	۱۰/۱۰۳	تمرین×مکمل	
			۱/۲۴۱	۸	۲۱/۲۴	خطا	
۰/۹۵	۰/۰۰۰*	۱۶۳/۱۹۴	۲۷/۵۲۰	۱	۲۷/۵۲۰	تمرین	MAG
۰/۹۰	۰/۰۰۰***	۶۹/۵۶۲	۱۱/۷۳۰	۱	۱۱/۷۳۰	مکمل	
۰/۹۴	۰/۰۰۰***	۱۲۷/۶۷۶	۲۱/۵۳۰	۱	۲۱/۵۳۰	تمرین×مکمل	
			۱/۳۴۹	۸	۲۱/۲۴	خطا	

* نشان دهنده اثر معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی شده بر بیان نسبی ژن های تحقیق ($P \leq 0/05$)

** نشان دهنده اثر معنادار مکمل اورسولیک اسید بر بیان نسبی ژن های تحقیق ($P \leq 0/05$)

*** نشان دهنده اثر تعاملی معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی شده همراه با مکمل اورسولیک اسید بر بیان نسبی ژن‌های تحقیق ($P \leq 0/05$)



نمودار ۱. مقایسه تغییرات بین گروهی بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه پس از اجرای مداخلات پژوهشی

^a تفاوت معنادار با گروه کنترل پیر ($P \leq 0/05$)

^b تفاوت معنادار با گروه پیر + ورزش + مekomل ($P \leq 0/05$)

با توجه به جدول ۲، نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس دو عاملی در تعیین وجود اثر معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی شده در بین گروه‌ها نشان داد که اثر اصلی و مستقل تمرین بر بیان ژن‌های MOG ($p=0/003$)، PLP ($p=0/001$) و MAG ($p=0/000$) معنادار بود. به طوری که فعالیت بدنی در محیط غنی شده به تنهایی منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر شد. هم‌چنین نتایج این آزمون در تعیین وجود اثر معنادار مکمل اورسولیک اسید در بین گروه‌ها نشان داد که اثر اصلی و مستقل مکمل بر بیان ژن‌های MOG ($p=0/002$)، PLP ($p=0/003$) و MAG ($p=0/000$) معنادار بود. به طوری که مکملیاری با اورسولیک اسید به تنهایی منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر شد. علاوه بر این، نتایج آنوای دو عاملی در تعیین وجود اثر تعاملی معنادار فعالیت بدنی در محیط غنی شده به همراه مکمل اورسولیک اسید در بین گروه‌ها نشان داد که اثر تعاملی و هم‌زمان تمرین و مکمل بر بیان ژن‌های MOG ($p=0/004$)، PLP ($p=0/011$) و MBP ($p=0/000$) و MAG ($p=0/000$) معنادار بود. به طوری که فعالیت بدنی در محیط غنی شده به همراه مکملیاری با اورسولیک اسید به صورت هم‌زمان منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های MOG، PLP، MBP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر شد.

در نمودار ۱ یافته‌های آزمون تعقیبی بونفرونی در تعیین تفاوت‌های بین دو گروه ارائه شده است که نشان می‌دهد در گروه پیر + تمرین + مکمل میانگین بیان ژن‌های MBP ($M=4/272$ و $Se=0/227$ و $p=0/000$)، MOG ($M=3/388$ و $Se=0/205$ و $p=0/007$)، PLP ($M=7/597$ و $Se=0/237$ و $p=0/000$) و MAG ($M=2/938$ و $Se=0/180$ و $p=0/011$) وجود داشت؛ به طوری که بیان ژن‌های مورد مطالعه در گروه دریافت هم‌زمان مکمل و تمرین نسبت به گروه دریافت کننده مکمل تنها به صورت معناداری بالاتر بود. هم‌چنین نتایج آزمون تعقیبی نشان می‌دهد که در گروه پیر + تمرین + مکمل میانگین بیان ژن‌های MBP ($M=4/272$ و $Se=0/227$ و $p=0/000$)، MOG ($M=3/388$ و $Se=0/205$ و $p=0/004$)، PLP ($M=3/388$ و $Se=0/180$ و $p=0/030$) و

MAG و ($M=2/938$) و ($M=7/597$ و $Se=0/237$ و $p=0/000$) نسبت به گروه پیر + تمرین تفاوت معناداری وجود داشت؛ به طوری که بیان ژن‌های مورد مطالعه در گروه دریافت همزمان مکمل و تمرین نسبت به گروه تمرین تنها به صورت معناداری بالاتر بود.

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت بدنی در محیط غنی شده به همراه مکملیاری با اورسولیک اسید منجر به افزایش بیان ژن‌های MOG، MBP، PLP و MAG در بافت مخچه موش‌های پیر شد. هر چند که فعالیت بدنی به تنهایی و دریافت اورسولیک اسید به طور جداگانه، بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG را نیز به صورت معناداری افزایش داد. هم‌چنین تعامل مکمل اورسولیک اسید و فعالیت بدنی در محیط غنی شده، اثر بیشتری در افزایش بیان ژن‌های MOG، PLP و MAG در مقایسه با تمرین و یا مکمل تنها داشت.

این یافته‌ها در پژوهش‌های اخیر نیز مورد تایید قرار گرفته است؛ همسو با این نتایج، لطفی و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که ۶ هفته تمرین هوازی روی نوار گردان در موش‌های مدل دمیلیناسیون، منجر به افزایش معنادار بیان MOG و PLP و هم‌چنین کاهش آسیب آکسونی در بافت مخچه شد. این پژوهشگران نتیجه‌گیری کردند که تمرین با تردمیل باعث بهبود پروتئین‌های ساختاری غلاف میلین و آسیب آکسون در بافت مخچه در مدل موش دمیلیناسیون می‌شود (۲۱). پوریا مهر و همکاران (۲۰۲۳) نیز گزارش کردند که ۸ هفته تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط روی نوار گردان در موش‌ها، توانست به طور معناداری بیان MBP و PLP را در کورتکس مغز افزایش دهد. در نتیجه می‌توان گفت تمرین تداومی با شدت متوسط می‌تواند در تسریع فرآیند میلین سازی در قشر مغز مفید باشد و می‌تواند به عنوان یک روش غیرتهاجمی در این زمینه مطرح شود (۲۲). یافته‌های تحقیق سهرابی و همکاران (۲۰۲۳) نیز نشان داد که ۶ هفته تمرین هوازی در موش‌های مدل ام اس، با تنظیم مثبت بیان MBP، MAG و PLP، تخریب میلین در سلول‌های عصبی هیپوکامپ را به طور معنی دار کاهش داد (۵). هم‌چنین بائو و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که ۶ هفته و ۵ روز در هفته تمرین هوازی در موش‌های پیر منجر به بهبود عملکرد شناختی و حافظه، از طریق افزایش معنادار بیان MBP و ضخامت غلاف میلین در مغز شد (۲۳). از سویی دیگر، در راستای اثرات اورسولیک اسید بر میلین سازی و بهبود آسیب‌های نورونی، هنرور و همکاران در سال ۲۰۲۲ گزارش کردند که ۲ هفته مکملیاری با اورسولیک اسید در موش‌های مدل ام اس که به مدت ۶ و ۱۲ هفته با تخریب عصبی همراه بودند، باعث افزایش تعداد سلول‌های نسل اولیگودندروسیت و میلین‌سازی شد (۱۵). علاوه بر این، در پژوهش دیگری گزارش گردید که مکملیاری با اورسولیک اسید در موش‌های پیر که تحت سمیت نورونی قرار گرفتند، توانست از طریق کاهش آسیب اکسایشی، حافظه و یادگیری را در این نمونه‌ها بهبود بخشد (۱۶). با توجه به پیشینه تحقیقات موجود و محدود بودن مطالعات در زمینه آثار اورسولیک اسید بر بهبود آسیب‌های نورونی، به نظر می‌رسد که اثرات هم افزای فعالیت‌های بدنی به همراه اورسولیک اسید در بهبود وضعیت عصبی در دوران سالمندی نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

به نظر می‌رسد که ساز و کار اصلی اثرات مثبت اورسولیک اسید در کاهش آسیب‌های مغزی و نقایص شناختی و بهبود محافظت نورونی در افراد مسن، با خواص آنتی اکسیدانی آن مرتبط است. در واقع، اثرات آنتی اکسیدانی قابل توجه اورسولیک اسید، به نوروزن و میلیناسیون آکسونی کمک می‌کند. این ماده با تعدیل استرس اکسیداتیو و مسیرهای التهابی به ویژه مسیر NF-kB که در محافظت عصبی و بازسازی عصبی بسیار مهم هستند، عمل می‌کند. نشان داده شده است که اورسولیک اسید، فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی درون زا مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز را افزایش می‌دهد و در نتیجه آسیب اکسیداتیو در بافت‌های عصبی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، توانایی اورسولیک اسید در از بین بردن رادیکال‌های آزاد و مهار پراکسیداسیون لیپیدی، نقش محافظت کننده عصبی آن را بیشتر پشتیبانی می‌کند (۲۴).

از طرفی مکانیزم اثر فعالیت ورزشی در بهبود میلین سازی و آسیب‌های نرونی از طریق تغییر در ژن‌های مورد مطالعه نیز احتمالاً به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش تشکیل رادیکال‌های آزاد برمی‌گردد. استرس اکسیداتیو در آپوپتوز سلول‌های الیگودندروسیت، تخریب میلین و در نهایت آسیب عصبی نقش مهمی دارد. تمرین ورزشی منظم منجر به بهبود فعالیت‌های آنزیمی، تقویت ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و بیوزنز میتوکندریایی می‌شود (۲۵). مطالعات گذشته همبستگی نیرومندی را بین PGC-1 α به عنوان مهم‌ترین شاخص بیوزنز میتوکندری و سلامت میلین ارائه داده‌اند که این ارتباط می‌تواند با ورزش تقویت شود. فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند با تحریک و فعالسازی PGC-1 α ، میلین سازی و احتمالاً بیان ژن‌های دخیل در میلینه شدن آکسون‌ها یعنی MBP، MOG، PLP و MAG را تحریک کند (۲۶). البته یافته‌های اخیر در سال ۲۰۲۳ نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی اختیاری مزمن نیز می‌تواند در افزایش مستقل PGC-1 α نقش مثبت معنادار داشته باشد (۲۷). با توجه به این که بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، مکملیاری با اورسولیک اسید توام با فعالیت بدنی، اثر بیشتری بر افزایش بیان ژن‌های دخیل در میلین سازی آکسونی و ترمیم نرون‌ها داشته است، به نظر می‌رسد که این اثر هم‌افزای ورزش و اورسولیک اسید با مکانیزم مشترک این دو مداخله یعنی فعالسازی مسیره‌های SIRT1 و PGC-1 α در ارتباط باشد؛ فعال شدن مسیره‌های SIRT1 و PGC-1 α به دنبال ورزش و هم‌چنین مصرف اورسولیک اسید از طریق افزایش عملکرد میتوکندری می‌تواند تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشد که این امر در محافظت از سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت (OPC) و الیگودندروسیت‌های بالغ در برابر اثرات مخرب ROS مفید به نظر می‌رسد (۲۴، ۲۸). هم‌چنین، تنظیم مثبت PGC1 α ناشی از ورزش، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را افزایش می‌دهد و منجر به افزایش بیان پروتئین مرتبط با میلین و ضخامت غلاف میلین می‌شود که برای ترمیم میلین و بهبود عملکرد حرکتی پس از آسیب نخاع ضروری است. از طرف دیگر، سیرتوئین یک (SIRT1)، یک هیستون/پروتئین داستیلاز است که فعالیت انواع فاکتورهای رونویسی و تنظیم‌کننده‌های کمکی از جمله PGC-1 α را برای افزایش عملکرد میتوکندری، متابولیسم انرژی و گلوکونوزنز تنظیم می‌کند. احتمالاً افزایش PLP و دیگر ژن‌های دخیل در میلیناسیون آکسونی در سیستم عصبی مرکزی، ناشی از تمرین ورزشی مداوم می‌تواند در اثر افزایش احتمالی SIRT1 باشد که نشان‌دهنده ارتباط احتمالی بین مسیره‌های پیام‌رسانی بوده و نیاز به تحقیقات بیشتر را اجتناب‌ناپذیر می‌کند. در همین راستا، یون و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که ورزش و رژیم غذایی، تنظیم‌کننده‌های کلیدی هموستاز انرژی از جمله SIRT1 و PGC-1 α در میتوکندری‌ها هستند و تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهند (۲۴). در همین راستا، شواهد علمی جدید نیز نشان می‌دهند که اسید اورسولیک از طریق تعامل با مسیره PGC-1 α /SIRT1 و تقویت این مسیره‌ها، بر نوروژنز و میلین‌سازی تأثیر می‌گذارد. به طور کلی، تعامل بین اورسولیک اسید، PGC-1 α ، و SIRT1 مکانیسم بالقوه‌ای را پیشنهاد می‌کند که توسط آن اورسولیک اسید می‌تواند نوروژنز و بازسازی میلین‌ها را ارتقا دهد و از طریق افزایش بیوزنز و عملکرد میتوکندری از آسیب عصبی محافظت کند (۲۹). از طرفی با توجه به این که در مطالعه حاضر، اثر تعاملی ورزش و مکمل بیان MBP را به طور فزاینده و معنادار افزایش داده و اثرات مستقل ورزش و مکمل به تنهایی به طور غیرمعناداری MBP را افزایش داده است، به نظر می‌رسد که فعالسازی مسیره‌های مرتبط با PGC-1 α ، احتمالاً مکانیسم محوری مداخلات پژوهشی ما باشد؛ در حالی که تمرکز اولیه بر روی اثرات مثبت تنظیم مثبت PGC1 α از طریق ورزش است، مهم است که در نظر بگیریم که اختلال در تنظیم PGC1 α می‌تواند منجر به مشکلات میلیناسیون شود، همانطور که در شرایط عصبی مانند بیماری هانتینگتون دیده می‌شود. در چنین مواردی، کمبود فعالیت PGC1 α منجر به کاهش بیان MBP و میلین‌سازی غیرطبیعی می‌شود که بر اهمیت فعالیت متعادل PGC1 α برای سلامت بهینه میلین تأکید می‌کند (۳۰). هم‌چنین، تنظیم مثبت PGC1 α ، تکثیر و بلوغ سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت را افزایش می‌دهد و منجر به افزایش بیان پروتئین‌های مرتبط با میلین (به ویژه MBP) و ضخامت غلاف میلین می‌شود؛ این فرآیند با تنظیم رونویسی MBP و سنتز کلسترول، که برای تشکیل و نگهداری میلین حیاتی هستند، انجام می‌شود. بر اساس شواهد موجود، مهار بیان PGC1 α در الیگودندروسیت‌ها منجر به کاهش بیان MBP و سنتز کلسترول می‌شود که نقش آن را در میلیناسیون برجسته می‌کند (۳۰). در نتیجه به نظر می‌رسد فعالیت بدنی در کنار اورسولیک اسید، احتمالاً نقش پررنگتری در فعالسازی مسیره‌های PGC-1 α داشته باشد. هر چند که در جهت روشن شدن

مکانیزم‌های دقیق اثرات تعاملی ورزش و اورسولیک اسید بر میلین سازی و ترمیم آکسونی وابسته به افزایش سن، نیاز به تحقیقات بیشتر ضروری به نظر می‌رسد.

با توجه به محدودیت‌های موجود و عدم اندازه‌گیری این شاخص‌ها در تحقیق حاضر، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات آینده با اندازه‌گیری این شاخص‌ها به صورت جامع‌تر و دقیق‌تر این مکانیسم‌ها را مورد بررسی قرار دهند. لازم به ذکر است که با توجه به مسن بودن نمونه‌های مطالعه‌ی حاضر، بخشی از موش‌ها در حین پژوهش به بیماری مبتلا شده و تلف شدند که از محدودیت‌های خارج از کنترل محقق بود. تجویز همزمان مکمل اورسولیک اسید و فعالیت‌های بدنی داوطلبانه و منظم در دوران سالمندی، با تحریک میلین سازی شاید بتواند آسیب آکسونی، تخریب نرونی و کاهش عملکرد شناختی مرتبط با سن را تا حدی کاهش دهد. به علاوه، این مداخلات پژوهشی در کنار یکدیگر ممکن است نقش مثبتی در بهبود یادگیری و حافظه و کاهش احتمال ابتلا به بیماری‌های تخریب عصبی وابسته به سن مانند آلزایمر داشته باشد. هر چند که با توجه به محدود بودن پژوهش‌ها در این زمینه، بررسی‌های بیشتر در جوامع انسانی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس پایان نامه دکتری تخصصی که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج ثبت شده است، می‌باشد. هزینه‌های مطالعه بر عهده محقق بوده و نویسنده همچنین از آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه آزاد واحد کرج بخاطر همکاری صمیمانه تشکر می‌کند.

منابع

1. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology*. 2019 Oct;15(10):565-81.
2. Byrne C, Faure C, Keene DJ, Lamb SE. Ageing, muscle power and physical function: a systematic review and implications for pragmatic training interventions. *Sports Medicine*. 2016 Sep;46:1311-32.
3. Arleo A, Bareš M, Bernard JA, Bogoian HR, Bruchhage MM, Bryant P, Carlson ES, Chan CC, Chen LK, Chung CP, Dotson VM. Consensus paper: cerebellum and ageing. *The Cerebellum*. 2024 Apr;23(2):802-32.
4. Chapman TW, Hill RA. Myelin plasticity in adulthood and aging. *Neuroscience letters*. 2020 Jan 10;715:134645.
5. Sohrabi P, Parnow A, Jalili C. Treadmill aerobic training improve beam-walking test, up-regulate expression of main proteins of myelin and myelination in the hippocampus of cuprizone-fed mice. *Neuroscience letters*. 2023 Jan 1;792:136936.
6. Chambel SS, Cruz CD. Axonal growth inhibitors and their receptors in spinal cord injury: from biology to clinical translation. *Neural Regeneration Research*. 2023 Dec 1;18(12):2573-81.
7. Simons M, Trajkovic K. Neuron-glia communication in the control of oligodendrocyte function and myelin biogenesis. *Journal of cell science*. 2006 Nov 1;119(21):4381-9.
8. Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. *Practical neurology*. 2019 Jun 1;19(3):187-95.
9. Iskusnykh IY, Zakharova AA, Kryl'skii ED, Popova TN. Aging, neurodegenerative disorders, and cerebellum. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024 Jan 13;25(2):1018.
10. Elobeid A, Libard S, Leino M, Popova SN, Alafuzoff I. Altered proteins in the aging brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2016 Apr 1;75(4):316-25.
11. Sujkowski A, Hong L, Wessells RJ, Todi SV. The protective role of exercise against age-related neurodegeneration. *Ageing Research Reviews*. 2022 Feb 1;74:101543.

12. Dauwan M, Begemann MJ, Slot MI, Lee EH, Scheltens P, Sommer IE. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of neurology*. 2021 Apr;268(4):1222-46.
13. Feter N, Freitas MP, Gonzales NG, Umpierre D, Cardoso RK, Rombaldi AJ. Effects of physical exercise on myelin sheath regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Science & Sports*. 2018 Feb 1;33(1):8-21.
14. Graciani AL, Gutierre MU, Coppi AA, Arida RM, Gutierre RC. Myelin, aging, and physical exercise. *Neurobiology of Aging*. 2023 Jul 1;127:70-81.
15. Honarvar F, Hojati V, Zare L, Bakhtiari N, Javan M. Ursolic acid enhances myelin repair in adult mice brains and stimulates exhausted oligodendrocyte progenitors to remyelinate. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2022 Oct;72(10):2081-93.
16. Lu J, Zheng YL, Wu DM, Luo L, Sun DX, Shan Q. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochemical pharmacology*. 2007 Oct 1;74(7):1078-90.
17. Salau VF, Erukainure OL, Ayeni G, Ibeji CU, Islam MS. Modulatory effect of ursolic acid on neurodegenerative activities in oxidative brain injury: An ex vivo study. *Journal of Food Biochemistry*. 2021 Feb;45(2):e13597.
18. Zhu X, Grace AA. Prepubertal environmental enrichment prevents dopamine dysregulation and hippocampal hyperactivity in MAM schizophrenia model rats. *Biological psychiatry*. 2021 Feb 1;89(3):298-307.
19. Bellés L, Dimiziani A, Herrmann FR, Ginovart N. Early environmental enrichment and impoverishment differentially affect addiction-related behavioral traits, cocaine-taking, and dopamine D2/3 receptor signaling in a rat model of vulnerability to drug abuse. *Psychopharmacology*. 2021 Dec;238(12):3543-57.
20. Kazemi Pordanjani M, Banitalebi E, Roghani M, Hemmati R. Ursolic acid enhances the effect of exercise training on vascular aging by reducing oxidative stress in aged type 2 diabetic rats. *Food Science & Nutrition*. 2023 Feb;11(2):696-708.
21. Lotfi A, Abbasi M, Karami N, Arghavanfar H, Kazeminasab F, Rosenkranz SK. Effects of treadmill training on myelin proteomic markers and cerebellum morphology in a rat model of cuprizone-induced toxic demyelination. *Journal of Neuroimmunology*. 2024 Feb 15;387:578286.
22. Pouria Mehr E, Haghighi AH, Askari R, Asadi Shekaari M. The effect of continuous aerobic training on myelination-related parameters in the frontal cortex of rats. *Daneshvar Medicine*. 2023 Jan 3;30(5):27-36. (In Persian)
23. Bao C, He C, Shu B, Meng T, Cai Q, Li B, Wu G, Wu B, Li H. Aerobic exercise training decreases cognitive impairment caused by demyelination by regulating ROCK signaling pathway in aging mice. *Brain research bulletin*. 2021 Mar 1;168:52-62.
24. Yoon H, Kleven A, Paulsen A, Kleppe L, Wu J, Ying Z, Gomez-Pinilla F, Scarisbrick IA. Interplay between exercise and dietary fat modulates myelinogenesis in the central nervous system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2016 Apr 1;1862(4):545-55.
25. Jacobs RA, Flück D, Bonne TC, Bürgi S, Christensen PM, Toigo M, Lundby C. Improvements in exercise performance with high-intensity interval training coincide with an increase in skeletal muscle mitochondrial content and function. *Journal of applied physiology*. 2013 Sep 15;115(6):785-93.
26. Kiebish MA, Young DM, Lehman JJ, Han X. Chronic caloric restriction attenuates a loss of sulfatide content in PGC-1 α mouse cortex: a potential lipidomic role of PGC-1 α in neurodegeneration. *Journal of lipid research*. 2012 Feb 1;53(2):273-81.
27. Cho C, Ji M, Cho E, Yi S, Kim JG, Lee S. Chronic voluntary wheel running exercise ameliorates metabolic dysfunction via PGC-1 α expression independently of FNDC5/irisin pathway in high fat diet-induced obese mice. *The Journal of Physiological Sciences*. 2023 Apr 11;73(1):6.
28. Habtemariam S. Antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of neuroprotection by ursolic acid: Addressing brain injury, cerebral ischemia, cognition deficit, anxiety, and depression. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019(1):8512048.
29. Wang SJ, Zhao XH, Chen W, Bo N, Wang XJ, Chi ZF, Wu W. Sirtuin 1 activation enhances the PGC-1 α /mitochondrial antioxidant system pathway in status epilepticus. *Molecular medicine reports*. 2015 Jan 1;11(1):521-6.
30. Xiang Z, Valenza M, Cui L, Leoni V, Jeong HK, Brilli E, Zhang J, Peng Q, Duan W, Reeves SA, Cattaneo E. Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α contributes to dysmyelination in experimental models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience*. 2011 Jun 29;31(26):9544-53.

نسخه پیش انتشار