Investigating the effect of six weeks of voluntary swimming activity on the protein content of AKT, IGF-1 and PI3K in the hippocampal tissue of rats with multiple sclerosis

Kahvazizadeh M[1], Habibi AH[2*], Rami M[3]

1.MSc Student, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2.Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran, hamidhabibi330@gmail.com

3.Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: *2025/3/10* Accepted: *2025/6/21*

Abstract

Background: In the hippocampus, AKT, IGF-1, and PI3K signaling play a role in regulating several important cellular processes, including apoptosis, survival, proliferation, and metabolism. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of six weeks of voluntary swimming activity on the protein content of AKT, IGF-1, and PI3K in the hippocampal tissue of rats with multiple sclerosis (MS).

Materials and Methods: In the present experimental study, 21 male Wistar rats were divided into three groups (n=7): 1- Patient control, 2- Healthy control, and 3- Patient training. Patient groups were induced with the addition of cuprizone to their diet for six weeks. Six weeks of swimming training were performed for training group. Forty-eight hours after the last training session, hippocampal tissue was isolated to examine the changes in AKT, IGF-1 and PI3K proteins. One-way analysis of variance and Tukey's post hoc test with a significance level of 0.05 were used to analyze the data.

Results: Although MS induction decreased the protein content of AKT, IGF-1, and PI3K (P=0.001), after six weeks of swimming training, the content of these proteins in the training group significantly increased compared to the patient control group (P<0.001).

Conclusion: Voluntary swimming exercise has a modulating effect on the changes in proteins involved in the hippocampal apoptosis process in rats with MS and may possibly promote the survival of hippocampal cells.

Keywords: Swimming, Multiple sclerosis, Apoptosis, Hippocampus.

Citation: Kahvazizadeh M, Habibi AH, Rami M. Investigating the effect of six weeks of voluntary swimming activity on the protein content of AKT, IGF-1 and PI3K in the hippocampal tissue of rats with multiple sclerosis. Yafte. 2025; 27(2):79-95.

***Correspondence Address: Ahvaz, Shahid Chamran University of Ahvaz, Faculty of Sport Sciences, Department of Exercise Physiology**
Email: hamidhabibi330@gmail.com

بررسی اثر شش هفته فعالیت شنای اختیاری بر محتوای پروتئین‌های AKT، IGF-1 و PI3K در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

محمد کهوازی زاده[1]، عبدالحمید حبیبی[2]، محمد رمی[3]

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

۲-استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۳-استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

یافته / دوره ۲۷ / شماره ۲ / تابستان ۱۴۰۴ / مسلسل ۱۰۴

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۳/۲۱

مقدمه: در هیپوکامپ، سیگنالینگ AKT، IGF-1 و PI3K در تنظیم چندین فرآیند مهم سلولی از جمله آپوپتوز، بقاء، تکثیر و متابولیسم نقش دارد. از این‌رو، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شش هفته فعالیت شنای اختیاری بر محتوای پروتئین‌های AKT، IGF-1 و PI3K در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (ام اس) بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، تعداد ۲۱ سر موش نژاد ویستار نر به سه گروه (n= ۷): ۱- گروه کنترل بیمار، ۲- کنترل سالم و ۳- تمرین بیمار تقسیم شدند. گروه‌های بیمار با افزودن کوپریزون به رژیم غذاییشان به مدت شش هفته تحت القای بیماری ام اس قرار گرفتند. برای گروه تمرینی شش هفته تمرین شنا به اجرا درآمد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین برای بررسی تغییر پروتئین‌های AKT، IGF-1 و PI3K بافت هیپوکامپ جدا شد. برای بررسی داده‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: اگرچه القای بیماری اماس باعث کاهش محتوای پروتئینی AKT، IGF-1 و PI3K شد (P=۰/۰۰۱)؛ اما پس از شش هفته تمرین شنا، محتوای پروتئین‌های مذکور در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل بیمار به‌طور معناداری افزایش یافت (P<۰/۰۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری: تمرینات ورزشی شنای اختیاری اثر تعدیلی بر تغییر پروتئین‌های مؤثر در فرآیند آپوپتوز سلول‌های هیپوکامپ در موش‌های دارای ام اس دارد و احتمالاً می‌تواند موجب بقای سلول‌های هیپوکامپ شوند.

واژه‌های کلیدی: شنا، مولتیپل اسکلروزیس، آپوپتوز و هیپوکامپ.

***آدرس مکاتبه: اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی.**

پست الکترونیک: hamidhabibi330@gmail.com

مقدمه

بیماری مولتیپل اسکلروزیس ((اماس : Multiple sclerosis (MS) یک عارضه مربوط به عصبی سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system: CNS) است که موجب آسیب‌های عصبی و التهاب می‌شود (۱). بیماران مبتلا به اماس با علائم فیزیولوژیکی و روانی متنوعی از جمله مشکلات شناختی و رفتاری، عاطفی، مشکلات بینایی، خستگی و اختلال‌های حرکتی مشخص می‌شوند (۲). نشان داده شده است که التهاب و تحلیل آکسون ممکن است در پاتوژنز بیماری اماس دخیل باشند (۳). شیوع بیماری اماس در سال‌های اخیر افزایش یافته است که عمدتاً به سبب بالا رفتن نرخ بقاء است (۴). در ۳۰ درصد از مبتلایان به اماس اختلال حافظه وابسته به هیپوکامپ شایع است (۵). هیپوکامپ در بسیاری از عملکردهای شناختی، از جمله فرآیندهای یادگیری و حافظه، کدگذاری فضایی، تنظیم رفتارهای هیجانی و اضطراب درگیر است (۶). ازجمله شاخص‌هایی که به‌طور گسترده در CNS بیان می‌شود فاکتور رشد شبه انسولین-یک (IGF-1 : Insulin-like growth factor-I) است. نشان داده شده است که IGF-1 باعث افزایش نوروژنز و رگ‌زایی، کاهش آپوپتوز و حفاظت از سلول‌های عصبی در هیپوکامپ می‌شود (۷،۸). GF-1 عمدتاً از طریق گیرنده خود، گیرنده (IGF-1R)، که به‌طور گسترده در مغز توزیع می‌شود، عمل می‌کند. اتصال IGF-1 به IGF-1R ممکن است دو مسیر سیگنالینگ اصلی، مسیرهای PI3K/AKT و MAPK را فعال کند. اخیراً نشان داد که اثرات محافظت‌کننده عصبی IGF-1 در درجه اول به ارتقاء مسیر PI3K/AKT نسبت داده می‌شود (۹). درواقع، IGF-1 با فعال‌شدن مسیر PI3K/AKT بقای سلولی را تقویت می‌کند. در این راستا گزارش شده است که IGF-1 از مرگ سلول‌های عصبی ناشی از کورتیکوسترون، احتمالاً از طریق تحریک مسیر PI3K/AKT در نورون اولیه هیپوکامپ کشت‌شده، جلوگیری می‌کند (۸).

براساس نتایج حاصل از پژوهش‌ها مشاهده شده که اجرای منظم فعالیت‌های ورزشی استقامتی موجب بهبود حافظه و یادگیری می‌شود (۱۰). در این راستا مشخص شده است که هیپوکامپ که بیشترین مسئولیت را در کنترل حافظه و یادگیری بر عهده دارد، بهبود عملکردی مناسبی را پس از انجام فعالیت های ورزشی بدست می آورد (۱۰). گزارش شده است که اجرای منظم فعالیت ورزشی، عملکرد هیپوکامپ را در افراد جوان/رت های آزمایشگاهی سالم، در افراد مسن و در افراد با بیماری‌های تخریب‌کننده سیستم عصبی مانند اماس، آلزایمر و همچنین در بیماران مبتلا به بیماری‌های عصبی- روانی و افسردگی بهبود می‌بخشد (۱۱). عملکرد هیپوکامپ با فعالیت‌های ورزشی ازطریق چندین سازگاری بیولوژیکی بهبود می‌یابد؛ اما شناخته‌شده‌ترین آنها افزایش نوروژنز هیپوکامپ و تکثیر سلولی است. سازگاری‌های مهم دیگر عبارتند از: انعطاف‌پذیری سیناپسی و چگالی دندریتیک بیشتر و همچنین اتصال بیشتر نورون‌های موجود (۱۲). در مطالعه Peng و همکاران به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر میزان پروتئینی و مسیر سیگنالی PI3K/Akt/GSK-3β در موش‌های آلزایمری پرداخته شد. نتیجه مطالعه ایشان نشان داد که تمرین هوازی باعث افزایش تعداد سلول‌های مثبت PI3K و Akt و همچنین افزایش بیان پروتئین‌های PI3K و p-Akt در موش‌های آلزایمری شده است. این نتایج نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند آپوپتوز را کاهش دهد و عملکرد شناختی را در موش‌های آلزایمری بهبود بخشد که مکانیسم مولکولی ممکن است شامل فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/GSK-3β است (۱۳). یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که ورزش در آب نسبت به سایر مداخلات در بهبود توانایی راه رفتن

عملکردی برتری دارد و مکانیسمی که توسط آن ورزش در آب باعث بهبودی می‌شود را می‌توان به چندین روش توضیح داد: ۱- وجود مقاومت در برابر آب به بیماران اجازه می‌دهد تا تمرینات را آهسته‌تر از تمرینات زمینی انجام دهد و در نتیجه زمان تحمل وزن در اندام تحتانی افزایش می‌یابد (۱۴)، ۲- هنگام ورزش در آب، نیروی هیدرواستاتیک باعث می‌شود خون و مایع لنفاوی به سمت بالا حرکت کنند و همراه با تخلیه گرانشی و اثر هیدرواستاتیک آب، باعث افزایش گردش خون از محیط به مرکز می‌شود و باعث افزایش حجم انتهای دیاستولیک قلب و در نتیجه افزایش برون‌ده قلبی می‌شود (۱۵). به‌علاوه اینکه گزارش شده است که فعالیت ورزشی شنا باعث تحریک سیگنالینگ IGF1/PI3K/AKT برای بهبود پیری و التهاب و مهار آپوپتوز می‌شود (۱۵). با این حال، هنوز تحقیقاتی در مورد اینکه آیا تمرین شنا می‌تواند سیگنالینگ IGF1/PI3K/AKT را برای بهبود آپوپتوز در هیپوکامپ موش‌های دارای اماس تقویت کند انجام نشده است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شش هفته فعالیت شنای اختیاری بر محتوای پروتئین‌های AKT، IGF-1 و PI3K در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به اماس بود.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی و کاربردی بوده که با طرح پس‌آزمون به همراه گروه‌های کنترل (سالم و بیمار) به روش آزمایشگاهی انجام شد. بدین‌ترتیب، از خانه حیوانات دانشگاه شهید چمران اهواز ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار تهیه شد. پس از انتقال موش‌ها به محیط آزمایشگاه، جوندگان در گروه‌های ۲ و ۳ تایی در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات شفاف با چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲، در دمای ۲۰ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. برای القای ام اس، کوپریزون با نسبت وزنی ۰٫۵ درصد به پودر غذای موش‌های صحرایی اضافه شده و پس از مخلوط‌سازی کامل با آب، به شکل پلت‌های غذایی یکنواخت تبدیل شد. این رژیم به مدت شش هفته در اختیار موش‌های گروه-های بیمار قرار گرفت (۱۶). موش‌ها به‌صورت تصادفی به گروه‌های هفت‌تایی: ۱- گروه کنترل سالم، ۲- گروه کنترل بیمار و ۳- گروه تمرین بیمار تقسیم شدند. مدت مداخله شش هفته بود و در این مدت موش‌ها تحت مداخلات تمرینی قرار گرفتند.

روش بررسی القای بیماری

در پایان شش هفته، به‌منظور تائید القای بیماری ام-اس از آزمون روتارود (Rotarod) استفاده شد. تمامی آزمایش‌ها در دوره‌ی روشنایی فعالیت حیوانات و بین ساعات ۹ صبح تا ۱۲ ظهر انجام شدند. آزمون روتارود به‌منظور هماهنگی بین اندام‌های حرکتی و سنجش تعادل در جوندگانی مانند موش‌های صحرایی استفاده می‌شود؛ اما، با توجه به همزمانی اثرگذاری کوپریزون با میلین‌زدایی، مرگ الیگودندروسیت‌ها و نقص‌های حرکتی، استفاده از این آزمون و مشاهده‌ی نقص‌های حرکتی می‌تواند معرف اثرگذاری این دارو باشد که به‌طور مکرر در پژوهش‌های مربوط به مدل کوپریزون مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷). دستگاه روتارود شامل گردانه (روی میله افقی چرخنده) با حدود۲۰ سانتی‌متر فاصله از زمین می‌باشد که بوسیله صفحات کروی به چهار بخش جدا از هم تقسیم می‌شود. در این آزمون سرعت چرخیدن rpm ۷ در نظر گرفته‌شده که تقریباً ۱۱-۱۰ دور در دقیقه است. برای ارزیابی تعادل، موش‌ها بر روی گردانه در حال چرخش که سرعت آن در مدت پنج دقیقه از پنج به ۴۵ دور در دقیقه افزایش داده می‌شود، قرار گرفتند و مدت حفظ تعادل و باقی ماندن بر روی میله برای هر موش ثبت شد. ابتدا موش‌های صحرایی دو بار جهت آموزش و یادگیری مهارت حرکت بر روی میله‌ی چرخان قرار

گرفتند و فرصت مطابقت با دستگاه به آن‌ها داده‌شد و سپس سه بار دیگر روی گردانه قرارگرفته (هر بار ۵ دقیقه و با فاصله‌ی ۱۵ دقیقه) و میانگین آن‌ها بر حسب ثانیه محاسبه و ثبت شد (۱۸).

پروتکل پژوهش

پس از تائید القای بیماری، برنامه تمرین شنای اختیاری (بدون موج و وزنه) در آب به‌مدت شش هفته، در استخر مخصوص جوندگان انجام شد. برنامه تمرینی در استخر جوندگان بر اساس پژوهش Kim و همکاران با اصلاحاتی اجرا شد. گروه تمرین بیمار به مدت شش هفته، روزانه یک جلسه ۳۰ دقیقه‌ای شنا اجرا کرد. مدت تمرین به تدریج از ۱۰ دقیقه در روز اول به ۳۰ دقیقه تا هفته ششم افزایش یافت (۱۹).

جدول ۱. روش ایجاد اضافه‌بار تمرینی

هفته‌ی اول	هفته‌ی دوم	هفته‌ی سوم	هفته‌ی چهارم	هفته‌ی پنجم	هفته‌ی ششم
۱۰ دقیقه	۱۵ دقیقه	۲۰ دقیقه	۲۵ دقیقه	۳۰ دقیقه	۳۰ دقیقه

برداشت نمونه بافت و اندازه‌گیری محتوای پروتئین

نهایتاً ۴۸ ساعت پس از اتمام دوره تمرینی به‌دنبال یک شب ناشتایی، موش‌ها با تزریق زیرجلدی ترکیبی از ۳۰-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین ۱۰ درصد و ۳-۲ میلی‌گرم در کیلوگرم زایلازین ۲ درصد بی‌هوش و آسان‌کشی شدند. سپس با برداشت پوست و برش استخوان جمجمه، بافت هیپوکامپ مغز جدا شد. در ابتدا، برای هر ۲۰۰ میلی‌گرم نمونه بافت، ۱۰۰ میکرولیتر بافر سرد لیز (بافر لیز حاوی: Tris-Hcl (۰/۳ گرم، ۵۰ میلی‌مول در لیتر)، تریتون X-100 (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، کلسیم دی‌اکسید سدیم (۰/۰۵ گرم، ۰/۲۵درصد)، سدیم کلرید (۰/۴۳ گرم، ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر)، SDS (۰/۰۲ گرم، ۰/۱درصد)، اتیلن‌دی‌آمین تترااستیک اسید (EDTA، ۵/۸۴ گرم) حل شده در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر با pH=۷/۴ به نمونه‌ها اضافه شد و با دستگاه هموژنیزه کننده با سرعت ۲۵۰۰۰ دور بر دقیقه (سرعت آسیاب پلاس، آنالیتیک ژنا آلمان) همگن شد. در مرحله بعد، پس از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها در ۱۴۰۰۰ دور بر دقیقه به‌مدت ۱۰ دقیقه و انتقال مایع رویی به میکروتیوب‌های جدید، یک قرص مهارکننده پروتئاز برای هر ۱۰ میلی‌لیتر (X۱۰) استفاده شد. در مرحله بعد، غلظت نیترات به دست آمده با استفاده از کیت برادفورد مورد آنالیز قرار گرفت. سپس، نمونه‌ها با بافر نمونه X۲ (بافر بارگذاری) به نسبت یک به یک مخلوط شده و به مدت پنج دقیقه جوشانده شدند تا زمانیکه ساختارهای مولکولی پروتئین‌ها تغییر یافته و خطی شدند. بخارهای شکل گرفته در این حالت با ۵ ثانیه ورتکس (چرخش) سریع و قرار دادن نمونه در یخ از بین رفتند. در این مرحله، نمونه‌ها در چاه‌های الکتروفورز حاوی ژل SDS-PAGE ریخته شدند و فرآیند الکتروفورز با ولتاژ ۶۰ ولت بمدت ۱۵ دقیقه و سپس با ولتاژ ۱۰۰ ولت به‌مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. سپس در فرآیند انتقال، پروتئین‌ها بر روی کاغذ نیتروسلولز به‌مدت ۱۰۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ ولت و در داخل بافر انتقال، انتقال یافتند. بعد از سه مرحله ۵ دقیقه‌ای شستشوی کاغذ نیتروسلولز در محلول PBS، فرآیند مسدود کردن با بافر مسدود کننده طی شبانه‌روز در ۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. بعد از شستشوی مجدد با PBS، کاغذ نیتروسلولز با آنتی‌بادی‌های اولیه AKT، IGF-1، PI3K و GAPDH (آنتی‌بادی ضد GAPDH (G-9): sc-365062، سانتا کروز) به مدت یک ساعت در دمای اتاق روی شیکر با ۶۵ دور در دقیقه انکوبه شدند (رقیق‌سازی ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS). آنتی‌بادی‌های ثانویه (m-IgGκBP-HRP: sc-516102) نیز با رقیق‌سازی ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به‌مدت۱ ساعت برای اتصال به آنتی‌بادی اولیه استفاده شدند.

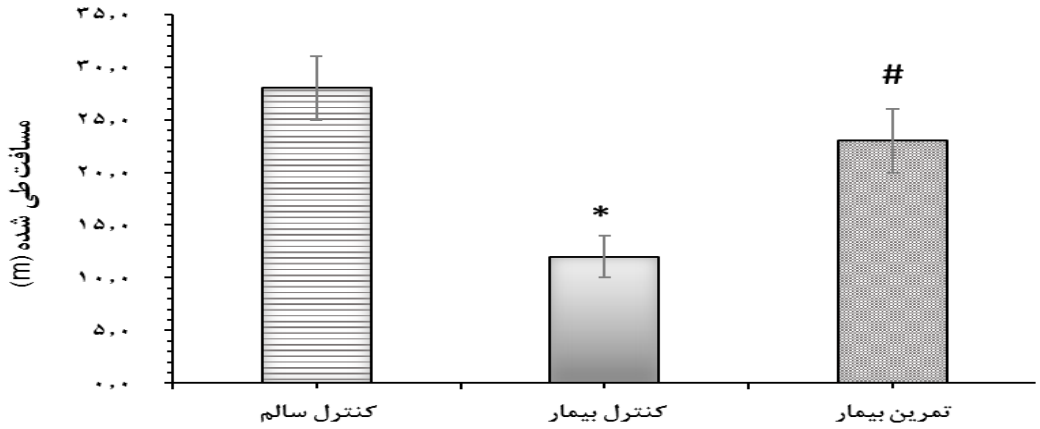
در این مرحله، کاغذها در اتاق تاریک تحت نور قرمز با دو محلول کیت ECL (Abcam ,۱۳۳۴۰۸، امریکا) به مدت یک ساعت رنگ‌آمیزی شده و پس از خشک شدن در محیط، در یک کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار گرفتند و در دستگاه قرار داده شدند. پردازشگر X-RAY (LD-14 چین) برای فرایند ظهور باندها استفاده شد. در نهایت، کاغذهای حساس به نور با استفاده از اسکنر Bonnin Tech) JS 2000 چین) اسکن شدند و چگالی باندها توسط نرم‌افزار JS 2000 محاسبه شد.

آنالیز آماری

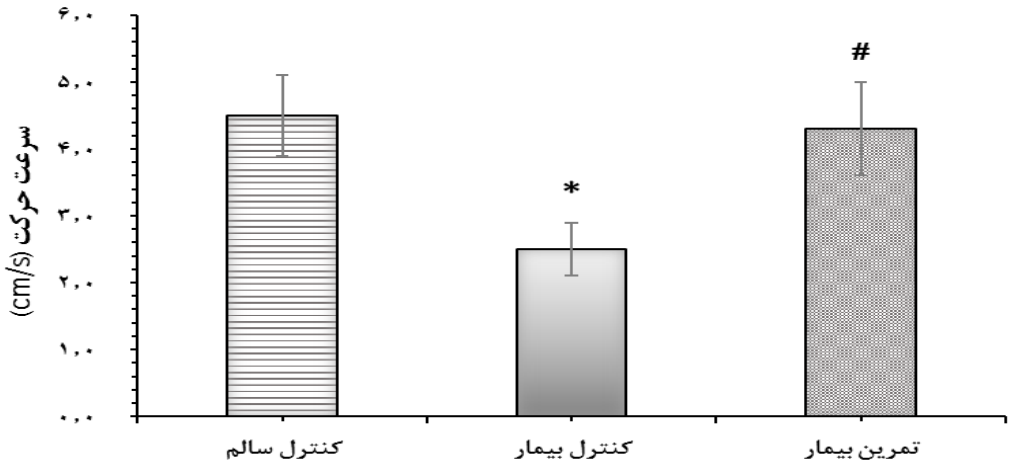
تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ بود. برای بررسی نرمال بودن داده‌ها و مقایسه گروه‌ها، به‌ترتیب از آزمون شاپیروویلک و آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه با آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج آزمون رفتاری روتارود در نمودار ۱ و ۲ به نمایش گذاشته شده است. بر اساس آزمون جعبه باز هم مسافت طی شده و هم سرعت حرکت در گروه کنترل بیمار نسبت به کنترل سالم کاهش معناداری دارد (P=۰/۰۰۱). اما، در گروه تمرین بیمار در مقایسه با کنترل بیمار افزایش معناداری داشته است (P=۰/۰۰۱).

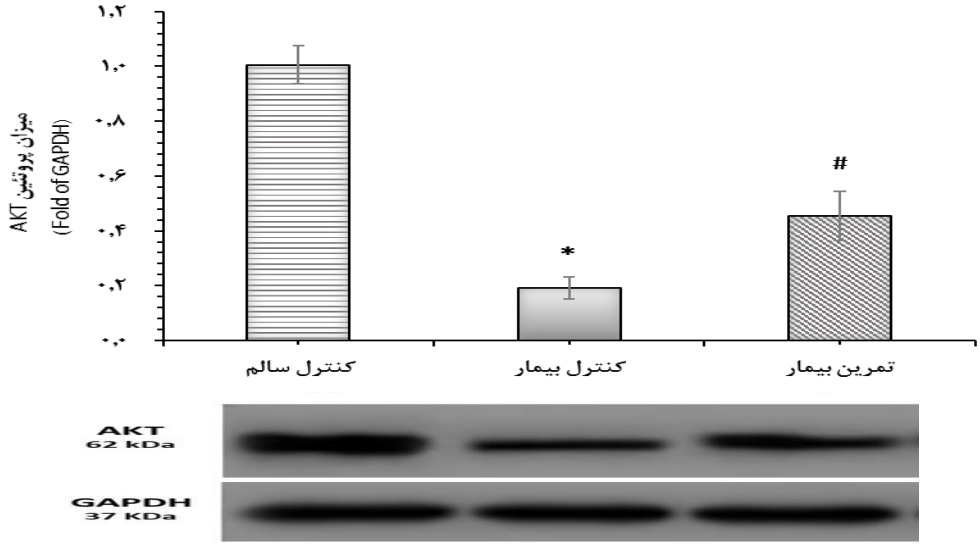


نمودار ۱. نتایج آزمون رفتاری روتارود (نتایج آزمون جعبه باز (مسافت طی شده)). علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم و علامت #نشان‌دهنده تفاوت معنادار در گروه تمرین بیمار نسبت به کنترل بیمار «میله‌های خطا نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار هستند.»

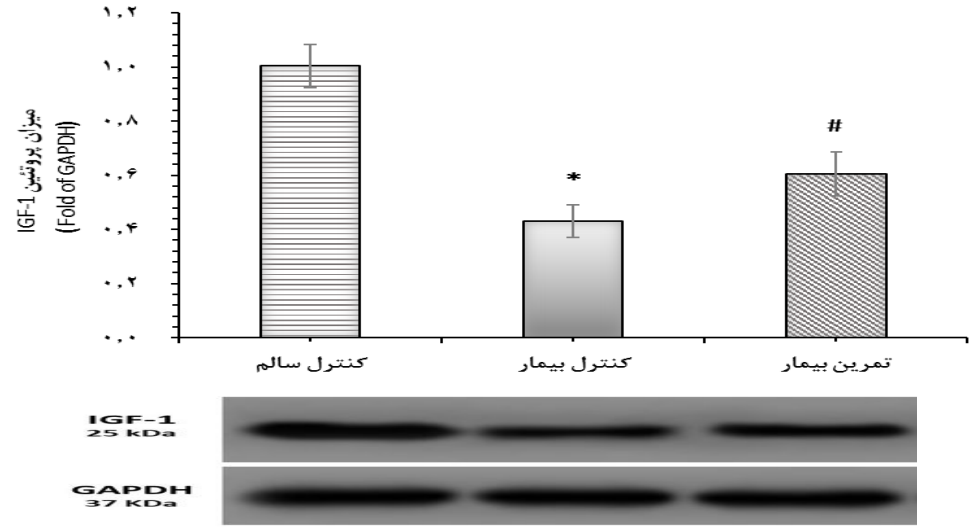


نمودار ۲. نتایج آزمون رفتاری روتارود (نتایج آزمون جعبه باز (سرعت حرکت)). علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم و علامت #نشان‌دهنده تفاوت معنادار در گروه تمرین بیمار نسبت به کنترل بیمار «میله‌های خطا نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار هستند.»

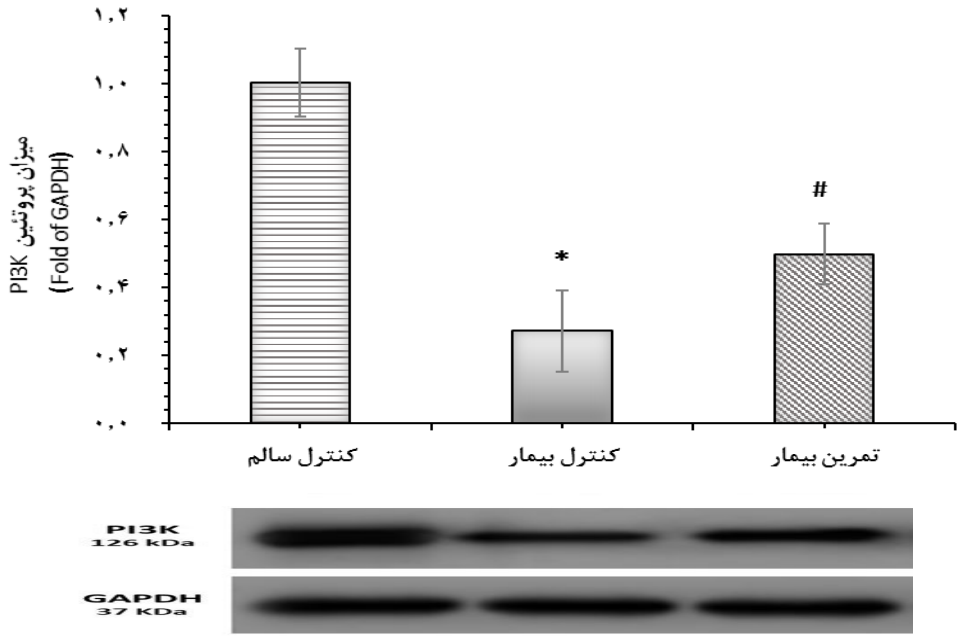
نتایج آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که برای هر سه پروتئین AKT، IGF-1 و PI3K بین سه گروه تفاوت آماری وجود دارد (P=۰/۰۰۱) (نمودارهای ۵-۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئینی AKT در گروه کنترل بیمار در مقایسه با کنترل سالم کاهش معنادار (P=۰/۰۰۱) همچنین در گروه تمرین بیمار در مقایسه با کنترل بیمار افزایش معناداری داشته است (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئینی IGF-1 در گروه کنترل بیمار در مقایسه با کنترل سالم کاهش معناداری (P=۰/۰۰۱) و همچنین در گروه تمرین بیمار در مقایسه با کنترل بیمار افزایش معناداری داشته است (P=۰/۰۱۱) (نمودار ۴). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئینی PI3K در گروه کنترل بیمار در مقایسه با کنترل سالم کاهش معناداری (P=۰/۰۰۱) اما، در گروه تمرین بیمار در مقایسه با کنترل بیمار افزایش معناداری داشته است (P=۰/۰۰۶) (نمودار ۵).



نمودار ۳. محتوای پروتئین AKT در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر پس از شش هفته تمرین شنای اختیاری در سه گروه کنترل سالم، کنترل بیمار و تمرین بیمار. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم و علامت #نشان‌دهنده تفاوت معنادار در گروه تمرین بیمار نسبت به کنترل بیمار «میله‌های خطا نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار هستند.»



نمودار ۴. محتوای پروتئین IGF-1 در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر پس از شش هفته تمرین شنای اختیاری در سه گروه کنترل سالم، کنترل بیمار و تمرین بیمار. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم و علامت #نشان‌دهنده تفاوت معنادار در گروه تمرین بیمار نسبت به کنترل بیمار «میله‌های خطا نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار هستند.»



نمودار ۵. محتوای پروتئین PI3K در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر پس از شش هفته تمرین شنای اختیاری در سه گروه کنترل سالم، کنترل بیمار و تمرین بیمار. علامت * نشان‌دهنده تفاوت معنادار بین گروه کنترل بیمار و کنترل سالم و علامت # نشان‌دهنده تفاوت معنادار در گروه تمرین بیمار نسبت به کنترل بیمار «میله‌های خطا نشان‌دهنده‌ی انحراف معیار هستند.»

بحث و نتیجه‌گیری

بیماران مبتلا به اماس نسبتاً غیر فعال هستند و با کمبود اطلاعات در رابطه با اثرات فعالیت‌های ورزشی به‌ویژه تمرینات در آب مواجه هستند. فرضیه برجسته پاتولوژی این بیماری دمیلیناسیون نورون‌ها در CNS ناشی از خودایمنی است (۲۰). بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شش هفته فعالیت شنای اختیاری بر محتوای پروتئین‌های AKT، IGF-1 و PI3K در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به اماس بود. نتایج نشان داد که اگرچه، القای بیماری اماس باعث کاهش محتوای پروتئینی AKT، IGF-1 و PI3K در هیپوکامپ موش‌های بیمار شده است اما، پس از اجرای شش هفته تمرین شنای اختیاری، محتوای پروتئین‌های مذکور در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل بیمار به‌طور معناداری افزایش یافته است.

از جمله دلایل و سازوکارها برای تغییرات پروتئینی می‌توان به بهبود وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی بافت هیپوکامپ اشاره کرد، چرا که هیپوکامپ به فشار اکسایشی خیلی حساس است و از آنجا که افزایش آنتی-اکسیدان‌ها متعاقب فعالیت‌های ورزشی استقامتی با شدت متوسط به اثبات رسیده است (۲۱). ظاهراً یکی از عوامل دخیل در بهبود محتوای پروتئین AKT، IGF-1 و PI3K در شرایط بیماری اماس بهبود وضعیت آنتی-اکسیدانی در هیپوکامپ موش‌ها باشد. مسیر PI3k/AKT تنظیم کننده تکثیر سلولی، رشد و بقاء است که بسیاری از نوروتوکسین‌ها را مهار کرده و آپوپتوز عصبی را کاهش می‌دهد (۲۲). جالب توجه است که نقش مسیر PI3K/AKT در عملکرد مغز اخیراً مورد توجه قرار گرفته چراکه در بسیاری از جمله مسیرها ازجمله پلاستیک سیناپسی، عملکرد شناختی، رشد و بقای عصبی نقش مهمی دارد (۲۳).

عدم تعادل در کیناز بر هایپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو، اختلال شناختی، نوروژنز، عملکرد سیناپسی و آپوپتوز بیش از رسوب تأثیر می‌گذارد (۲۵، ۲۴). تعداد زیادی نورون آپوپتوز در قشر مغز و هیپوکامپ در بیماری اماس یافت شده است (۲۶). همراستا با نتیجه مطالعه حاضر

بسیاری از تحقیقات نیز اثر مثبت فعالیت ورزشی بر بهبود میزان AKT را نشان داده‌اند (۱۳،۲۷،۲۸). در مطالعه Peng و همکاران تمرین هوازی باعث افزایش تعداد سلول‌های مثبت PI3K و Akt و همچنین افزایش بیان پروتئین‌های PI3K و p-Akt در موش‌های آلزایمری شده است. این نتایج نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی هوازی می‌تواند آپوپتوز را کاهش دهد و عملکرد شناختی را در موش‌های آلزایمری بهبود بخشد که مکانیسم مولکولی ممکن است شامل فعال‌شدن مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/GSK-3β باشد (۱۳).

در تحقیق Ma و همکاران نیز به بررسی تأثیر تمرین شنا بر هایپرتروفی بطن چپ از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR در موش‌های صحرایی پرداخته شد. نتایج افزایش معناداری را در محتوای پروتئین‌های AKT و mTOR نشان داد (۲۸). در تحقیقی Kemi و همکاران نیز به بررسی فعالیت ورزشی بر بیان ژن پروتئین AKT عضله‌ی قلبی موش‌های صحرایی پرداختند. پس از تمرین، بیان ژن AKT افزایش معناداری یافته بود (۲۷). همچنین گزارش شده است که میزان AKT می‌تواند در بازه‌های متفاوت زمانی و پروتکل‌های تمرینی متفاوت نتیجه‌ای خلاف نتیجه مطالعه حاضر از خود نشان دهد.

چنانچه می‌بینیم در تحقیق Liao و همکاران نتایج متفاوتی در محتوای پروتئین AKT در زمان‌های متفاوت و تمرین‌های ورزشی با شدت متوسط و بالا گزارش شده است که در بعضی از زمان‌ها با محتوای پروتئین‌های تحقیق حاضر همسو و در بعضی از زمان‌ها ناهمسو است (۲۹). بنابراین، تمرین‌های متداول ورزشی یک محرک قوی هستند که قادر به ایجاد تغییرات در انتقال سیگنال و متابولیسم سلولی می‌باشند و با شدت، نوع و مدت زمان آن تغییر می‌کند؛ بنابراین، انتخاب تمرین‌های ورزشی با شرایط (شدت، نوع و مدت زمان) متفاوت جهت سازگاری بیوشیمیایی و مورفولوژیکی خاص مهم است (۳۰). علاوه بر بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در هیپوکامپ عوامل دیگری ازجمله نروتروفین‌ها نیز بر سطوح پروتئینی AKT اثرگذار هستند چراکه نشان داده شده است که تغییرات در پیام‌رسانی TrkB برای اثرگذاری فعالیت‌های ورزشی بر انعطاف‌پذیری هیپوکامپی ضروری می‌باشد و می‌تواند انعطاف‌پذیری و انتقال عصبی را تعدیل کند چراکه مسدود کردن این مسیر پیام‌رسانی و حافظه ناشی از فعالیت ورزشی را محدود کرد (۳۱).

مطالعات زیادی به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر تغییرات IGF-1 پرداخته‌اند که حتی نشان از تأثیرپذیری این پروتئین از تمرینات کوتاه‌مدت و افزایش مرتبط با کار عضلانی می‌باشد (۱۰،۳۲،۴۵) اما، مطالعات محدودی در زمینه بررسی اثر تمرینات ورزشی در آب بر روی IGF-1 وجود دارد. همان‌گونه که گفته شد IGF-1 محرک اصلی مسیر PI3K/AKT می‌باشد و مجموعه‌ای از سیگنالینگ آنابولیک درون‌سلولی را فعال می‌کند (۳۳). پیوند اتصال IGF-1 به گیرنده خود موجب فراخوانی IRS-1 و درنتیجه فعال‌سازی PI3K/AKT/mTOR می‌شود که متعاقب آن سرکوب مسیرهای تجزیه پروتئین و آپوپتوز دیده می‌شود (۳۴). نشان داده شده است که تزریق محیطی IGF-1 نوروژنز را در هیپوکامپ موش القاء می‌کند، بیان عامل التهابی را سرکوب می‌کند و بیان دیگر فاکتور رشد عصبی را تقویت می‌کند (۳۵).

علاوه بر این، IGF-1 پاکسازی آمیلوئید بتا پپتید (Aβ) از مغز را با القای اندوسیتوز حامل‌های Aβ به مغز از طریق شبکه مشیمیه تسهیل می‌کند (۳۶). نشان داده شده است که افزایش سطح IGF-1 در گردش ناشی از فعالیت ورزشی عملکرد شناختی را تقویت می‌کند (۳۷). علاوه بر این، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش در گردش IGF-1 سطوح با توانایی شناختی پایین در بیماران نورودژنراتیو مرتبط می‌باشد (۳۸). نتیجه مطالعه حاضر با نتیجه بیشتر مطالعات که به بررسی تأثیر

تمرینات ورزشی بر میزان IFG-1 پرداخته‌اند همسو است چرا که در مطالعات زیادی افـزایش آن متعاقـب تمرینـات ورزشی دیده شده اسـت (۳۹،۴۰). یافتـه‌هـا همچنـین در مطالعات مربوط به مدل‌های حیوانی نشـان داد کـه سـطح IGF-1 هیپوکامپ به دلیل ورزش افزایش یافت و افزایش سـطح IGF-1 بـا بهبـود عملکـرد شـناختی همـراه بـود. مطالعه Setiawan و همکاران نشان می‌دهد کـه افـزایش IGF-1 در گردش با افزایش سـطوح IGF-1 هیپوکامـپ در گروه تمرین شنا دنبال شد. با این حال، افـزایش سـطح IGF-1 در گـردش در گـروه تردمیـل بـا افـزایش سـطح IGF-1 هیپوکامپ همراه نبود (۳۹).

طبق مطالعات قبلی، عملکرد حافظه فضایی و بیان ژن IGF-1 هیپوکامپ پـس از فعالیـت ورزشـی شـنا هشـت هفته‌ای به مدت ۶۰ دقیقه در روز، شش بار در هفته بهبود یافت (۴۱). Cetinkaya و همکاران نشان دادند که یـک اجرای فعالیت ورزشی منظم روی تردمیل پنج بار در هفته به مدت شش هفته در موش‌های صحرایی بالغ به‌طور قابل توجهی سطح IGF-1 هیپوکامپ را افـزایش داد (۴۰). بـا این حال، در مطالعه Llorens-martín و همکـاران یـک تمرین دو نفره روی تردمیل با شدت متوسط هیچ تغییری در سطح IGF-1 هیپوکامپ وجود نداشـت (۴۲). تفـاوت در نتایج ممکن است به دلیل تفاوت در مدت زمان تمـرین و انواع تمرینات تردمیـل باشـد، بـه عنـوان مثـال، تمـرین اجباری تردمیـل در مقابـل تردمیـل داوطلبانـه. همچنـین گزارش شده است که اجرای فعالیت ورزشی به مدت پـنج هفته باعث افزایش سطح IGF-1 در گردش پایه می‌شود، درحالی‌که اجرای فعالیت ورزشی برای کمتر از پـنج هفتـه باعث افزایش سطح IGF-1 در گردش پایه نشد (۴۳).

انواع مختلـف تمرینـات روی تردمیـل بـر تغییـرات در سنتز IGF-1 تأثیر می‌گذارد. یک تحقیـق نشـان داد کـه انجام فعالیت ورزشی اجباری روی تردمیل بـه‌طـور مـنظم سه بار در هفته به مدت ۴،۵ هفته می‌تواند باعـث واکـنش استرسـی شـود کـه نشـان‌دهنـده افـزایش اضـطراب در آزمایش‌های میدان باز و افزایش سطح کورتیکوسـترون در موش‌های القا شده با ایسکمی اسـت. بـا ایـن حـال، هـیچ افزایشی در سـطح کورتیکواسـتروئیدها در گـروه تردمیـل داوطلبانه در مقایسه با گروه کنتـرل مشـاهده نشـد (۴۴). یک مطالعه تحقیقاتی دیگر نشان داد کـه اجـرای فعالیـت ورزشی اجباری بر روی تردمیل باعث اضـطراب و اسـترس می‌شود که با افزایش سطح کورتیکوسترون مشخص مـی-شود، که در حیوانات آزمایشی که دویدن داوطلبانه با چرخ انجام می‌دادند، یافت نشد (۴۵).

علاوه بـر ایـن، مشـخص شـده اسـت شـده اسـت کـه کورتیکواستروئیدها اثرات سنتز IGF-1 را مهار مـی‌کننـد (۴۶). در تحقیق Setiawan و همکـاران، گـروه تردمیـل هیچ افزایشی در سطح IGF-1 هیپوکامپ نشان نداد. این ممکن است به این دلیـل باشـد کـه ایـن مطالعـه از یـک ورزش اجباری روی تردمیل استفاده کرد که باعث استرس و افزایش کورتیکواستروئیدها شد و در نتیجه سنتز IGF-1 را مهار کرد یـا جـذب IGF-1 را بـه مغـز مختـل کـرد (۳۹). بنابراین، مطالعات بیشتری برای درک اثرات استرس یا هورمون کورتیکوسترون بر جذب IGF-1 مغز یا سـنتز موضعی IGF-1 در مغز مورد نیاز است. در ایـن راسـتا در مطالعه حاضر فعالیت ورزشـی شـنا در مـوش‌هـای حاضـر اجباری نبوده و اختیاری بوده که افزایش سطوح پروتئینی IGF-1 متعاقب دوره تمرینی طبیعی به‌نظر می‌رسد.

از دیگر عوامل دخیل در بقای سـلولی کـه در تحقیـق حاضر مورد بررسی قرار گرفت محتـوای پروتئینـی PI3K بوده است که نشان داده شد اگرچـه بیمـاری اماس باعـث کاهش محتوای پروتئینی آن شده است اما، اجـرای شـش هفته تمرینات اختیاری باعث افـزایش محتـوای پروتئینـی آن در هیپوکامپ موش‌های صـحرایی بیمـار شـده اسـت. مسیر PI3K/AKT یک تنظیم‌کننده بالادست mTOR است که توسط گیرنده‌های نوروتروفیک و فاکتورهای رشد

فعال می‌شود و نقش مرکزی در فیزیولوژی سلولی، مانند رشد سلولی، تمایز و بقا، متابولیسم، متابولیسم گلوکز و سلول های پروتئینی ایفا می‌کند (۴۷،۴۸).

در تحقیق حاضر اگرچه گیرنده‌های نوروتروفیک یا فاکتورهای رشد اندازه‌گیری نشد اما، شاید ازجمله دلایل افزایش محتوای پروتئینی PI3K شاخص‌های ذکر شده باشد. نتیجه مطالعه حاضر در زمینه تغییرات PI3K با نتیجه برخی مطالعات همسو (۴۷-۴۹) و با برخی دیگر ناهمسو است (۵۰،۵۱). نتایج مطالعه Li و همکاران نشان می‌دهد که هم تمرینات استقامتی با شدت متوسط و هم تناوبی با شدت بالا می‌توانند اتوفاژی را در هیپوکامپ بهبود بخشند و فعال‌سازی بیش از حد مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR را با اثرات مشابه تغییر دهند (۴۷). تمرین ورزشی شنا مسیر بقای IGFI-R/PI3K/Akt را در هیپوکامپ ناشی از پیری تسهیل می‌کند. نشان داده شده است که مداخلات ورزشی ناهنجاری‌های عملکردی و مولکولی مرتبط با آسیب شناسی مغز را از طریق افزایش فعالیت IGF1 و PI3K معکوس می‌کند (۵۲).

در مطالعه دیگری تأثیر پنج هفته تمرین هوازی شدید بر بیان ژن PI3K در موش‌های صحرایی ویستار مبتلا به دیابت بررسی شد. در تحقیق فوق، پروتکل ورزشی پنج هفته‌ای، هشت جلسه در هفته، به مدت ۱۴ دقیقه در هر جلسه اجرا شد. افزایش معنادار بیان ژن PI3K در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. این محققان بیان کرده‌اند که تمرین هوازی شدید با افزایش بیان ژن PI3K، مسیر مولکولی هایپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و به‌عنوان یک درمان مکمل، در جلوگیری از هایپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد (۴۹). در مطالعه دژدار و همکاران به بررسی تأثیر چهار هفته تمرین هوازی و مصرف عصاره پوست انار به‌تنهایی و یا در ترکیب با همدیگر بر بیان ژن PI3K مرتبط با هایپرتروفی قلب در رت‌های ماده چاق پرداخته شد. نتایج نشان داد که اجرای چهار هفته تمرینات تأثیر معناداری بر میزان این آنزیم نداشته است (۵۰) که از دلایل ناهمسویی می‌توان به نوع آزمودنی (موش‌های چاق در مقابل موش‌های دارای اماس)، جنسیت آزمودنی‌ها (ماده در مقابل نر)، مدت زمان پروتکل ورزشی (چهار هفته در مقابل شش هفته)، نوع پروتکل ورزشی (تمرین روی نوارگردان در مقابل شنای اختیاری) و بافت مورد بررسی (قلب در مقابل هیپوکامپ) اشاره کرد. در مطالعه ضیائی و همکاران نیز اجرای یک دوره تمرینات هوازی چهار هفته‌ای نتوانست باعث تغییرات سطوح بیان ژن PI3K در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دارای ضایعه نخاعی شود (۵۱).

از جمله دلایل ناهمخوانی این مطالعه می‌توان به دوره تمرینی، نوع آزمودنی‌ها و پروتکل تمرینی اشاره کرد. در کل برای توجیه افزایش محتوای پروتئینی PI3K متعاقب شش هفته تمرین شنای اختیاری می‌توان به این موارد اشاره کرد که اجرای منظم فعالیت‌های ورزشی به‌سرعت و به‌طور برجسته بر جوانه‌زدن دندریت، اتصالات سیناپسی، تولید و تنظیم انتقال‌دهنده‌های عصبی و هموستاز یونی اثرگذار است و همچنین بر اساس مطالعات اخیر افزایش نوروتروفین‌های ناشی از فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان سنگ بنای پیونددهنده بسیاری از این اثرات به‌هم مرتبط می‌باشد (۵۳). ازجمله محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم اندازه-گیری و بررسی سایر عوامل دخیل در آپوپتوز و بقای سلولی، نوروتروفیک‌ها و وضعیت اکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دارای اماس بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه ارشد گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه شهید چمران اهواز است. صمیمانه از مسئولین و کسانی که در اجرای تحقیق ما را یاری نمودند سپاسگزاری می‌نماییم.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

حمایت مالی

نویسندگان مقاله از هیچ‌گونه حمایت مالی برخوردار نبودند.

مشارکت نویسندگان

محمد کهوازی زاده: طراحی و مجری تمرینات، اندازه‌گیری‌های علمی و آزمایشگاهی، تجزیه و تحلیل داده‌های آماری، نوشتن پیشنویس خام مقاله. عبدالحمید حبیبی: راهنمایی و نظارت بر انجام کار، ویرایش و تکمیل گزارش نهایی مقاله. محمد رمی: راهنمایی و مشاوره در تجزیه و تحلیل آماری.

ملاحظات اخلاقی

کد اخلاق در پژوهش در دانشگاه شهید چمران اهواز با شماره SCU.ES.SS.403.1109 ثبت شده است.

References

1. Rumrill Jr PD. Multiple sclerosis: Medical and psychosocial aspects, etiology, incidence, and prevalence. J Vocational Rehabil.2009;31(2):75-82. https://doi.org/10.3233/JVR-2009-476
2. Stampanoni Bassi M, Gentile A, Iezzi E, Zagaglia S, Musella A, Simonelli I, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 modulates central inflammation in multiple sclerosis. Front Neurol. 2019;10:30. DOI: 10.3389/fneur.2019.00030
3. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. Lancet Neurol. 2010;9(5):520-32. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
4. Klaren RE, Motl RW, Woods JA, Miller SD. Effects of exercise in experimental autoimmune encephalomyelitis (an animal model of multiple sclerosis). J Neuroimmunol. 2014;274(1-2):14-9. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.014
5. Şengül HS, Şengül Y, Yücel S, Forta H. Cognitive impairment in young multiple sclerosis and essential tremor patients: a comparative study. Turkish J Neurol. 2016;22(3):109-13. DOI:10.4274/tnd.46704
6. Kreutzmann J, Havekes R, Abel T, Meerlo P. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. Neuroscience. 2015;309:173-90. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.053
7. Franke TF, Yang S-I, Chan TO, Datta K, Kazlauskas A, Morrison DK, et al. The protein kinase encoded by the Akt proto-oncogene is a target of the PDGF-activated phosphatidylinositol 3-kinase. Cell. 1995;81(5):727-36. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90534-0
8. Nitta A, Zheng WH, Quirion R. Insulin-like growth factor 1 prevents neuronal cell death induced by corticosterone through activation of the PI3k/Akt pathway. J Neurosci Res. 2004;76(1):98-103. DOI: 10.1002/jnr.20057
9. Ma X, Sun Z, Liu Y, Jia Y, Zhang B, Zhang J. Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. Neural Regen Res. 2013;8(22):2050-9. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.22.004
10. Pedersen BK. Physical activity and muscle–brain crosstalk. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(7):383-92. DOI: 10.1038/s41574-019-0174-x
11. Chieffi S, Messina G, Villano I, Messina A, Esposito M, Monda V, et al. Exercise influence on hippocampal function: possible involvement of orexin-A. Front Physiol. 2017;8:85. DOI: 10.3389/fphys.2017.00085
12. Blume GR, Royes LFF. Peripheral to brain and hippocampus crosstalk induced by exercise mediates cognitive and structural hippocampal adaptations. Life Sci. 2024:122799. DOI: 10.1016/j.lfs.2024.122799

13. Peng Y, Chi R, Liu G, Tian W, Zhang J, Zhang R. Aerobic exercise regulates apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3β signaling pathway to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice. Neural Plast. 2022;2022(1):1500710. DOI: 10.1155/2022/1500710
14. Corvillo I, Varela E, Armijo F, Alvarez-Badillo A, Armijo O, Maraver F. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review. Eur J Phys Rehabil Med. 2017;53(6):944-52. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04570-1
15. Salem Y, Scott AH, Karpatkin H, Concert G, Haller L, Kaminsky E, et al. Community-based group aquatic programme for individuals with multiple sclerosis: a pilot study. Disabil Rehabil. 2011;33(9):720-8. DOI: 10.3109/09638288.2010.507855
16. Zimmermann J, Emrich M, Krauthausen M, Saxe S, Nitsch L, Heneka MT, et al. IL-17A promotes granulocyte infiltration, myelin loss, microglia activation, and behavioral deficits during cuprizone-induced demyelination. Mol Neurobiol. 2018;55:946-57. DOI: 10.1007/s12035-016-0368-3
17. Lubrich C, Giesler P, Kipp M. Motor behavioral deficits in the cuprizone model: validity of the rotarod test paradigm. Int J Mol Sci. 2022;23(19):11342. DOI: 10.3390/ijms231911342
18. Ghotbeddin Z, Khazaeel K, Tabandeh M-R, Aliheydari M, Yaghobi H. Effects of omega-3 fatty acid supplementation during chronic maternal hypoxia on behavioral disorders in male rat offspring. Research Square. 2022. DOI:10.21203/rs.3.rs-1469043/v1
19. Kim J-Y, Yi E-S, Lee H, Kim J-S, Jee Y-S, Kim S-E, et al. Swimming exercise ameliorates symptoms of MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting inflammat ion and demyelination in rats. Int Neurourol J. 2020;24(Suppl 1):S39-47. DOI: 10.5213/inj.2040156.078
20. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis–a review. Eur J Neurol. 2019;26(1):27-40. DOI: 10.1111/ene.13819
21. Khajehlandi M, Bolboli L. Effect of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training with quercetin supplementation on the mitochondrial gene expression in the diabetic heart. Jorjani Biomed J. 2024;12(2):4-9. DOI: 10.29252/jorjanibiomedj.12.2.4
22. Zhu X, Wang W, Cui C. Hypoglycemic effect of hydrophobic BCAA peptides is associated with altered PI3K/Akt protein expression. J Agric Food Chem. 2021;69(15):4446-52. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c00726
23. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? Trends pharmacol Sci. 2002;23(6):288-93. DOI: 10.1016/s0165-6147(02)02037-0
24. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's

disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2020;1867(5):118664.
DOI: 10.1016/j.bbamcr.2020.118664

25. Vasefi M, Ghaboolian-Zare E, Abedelwahab H, Osu A. Environmental toxins and Alzheimer's disease progression. Neurochem Int. 2020;141:104852.
DOI: 10.1016/j.neuint.2020.104852
26. Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, Gerlach S, Haider L, Zrzavy T, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. Brain. 2013;136(Pt 6):1799-815.
DOI: 10.1093/brain/awt110
27. Kemi OJ, Ceci M, Wisloff U, Grimaldi S, Gallo P, Smith GL, et al. Activation or inactivation of cardiac Akt/mTOR signaling diverges physiological from pathological hypertrophy. J Cell Physiol. 2008;214(2):316-21.
DOI: 10.1002/jcp.21197
28. Ma Z, Qi J, Meng S, Wen B, Zhang J. Swimming exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves microRN As and synergistic regulation of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. Eur J Appl Physiol. 2013;113:2473-86.
DOI: 10.1007/s00421-013-2685-9
29. Liao J, Li Y, Zeng F, Wu Y. Regulation of mTOR pathway in exercise-induced cardiac hypertrophy. Int J Sports Med. 2015;36(05):343-50. DOI: 10.1055/s-0034-1395585
30. Reilly T, Morris T, Whyte G. The specificity of training prescription and physiological assessment: a review. J Sports Sci. 2009;27(6):575-89.
DOI: 10.1080/02640410902729741
31. Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. Eur J Neurosci. 2004;20(10):2580-90.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2004. 03720.x
32. Nadi M, Banaifar A, Arshadi S, Eizadi M. Investigating the effect of resistance training on the Axis/IGF-1 PI3K in skeletal muscle and insulin sensitivity in type 2 diabetic rats. JSSU. 2023;30(11):6126-35.
DOI:10.18502/ssu.v30i11.11789
33. Perry BD, Caldow MK, Brennan-Speranza TC, Sbaraglia M, Jerums G, Garnham A, et al. Muscle atrophy in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: roles of inflammatory pathways, physical activity and exercise. Exerc Immunol Rev. 2016;22:94. Link
34. Barbé C, Kalista S, Loumaye A, Ritvos O, Lause P, Ferracin B, et al. Role of IGF-I in follistatin-induced skeletal muscle hypertrophy. Am J Physiology-Endocrinol Metab. 2015;309(6):E557-E67.
DOI: 10.1152/ajpendo.00098.2015
35. Arjunan A, Sah DK, Woo M, Song J. Identification of the molecular mechanism of insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a promising therapeutic target for neurodegenerative diseases associated with metabolic syndrome. Cell Biosci. 2023;13(1):16. DOI:10.1186/s13578-023-00966-z

36. Carro E, Spuch C, Trejo JL, Antequera D, Torres-Aleman I. Choroid plexus megalin is involved in neuroprotection by serum insulin-like growth factor I. J Neurosci. 2005;25(47):10884-93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2909-05.2005
37. Kang D-w, Bressel E, Kim D-y. Effects of aquatic exercise on insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor, and cognitive function in elderly women. Exp Gerontol. 2020;132:110842. DOI: 10.1016/j.exger.2020.110842
38. Picillo M, Pivonello R, Santangelo G, Pivonello C, Savastano R, Auriemma R, et al. Serum IGF-1 is associated with cognitive functions in early, drug-naïve Parkinson's disease. PloS One. 2017;12(10):e0186508. DOI: 10.1371/journal.pone.0186508
39. Setiawan HK, Rivarti AW, Herawati L, Hidayati HB, Othman Z. Circulating IGF-1 related exercise associated with improved spatial memory in elderly mice. Retos. 2024(60):27-33. DOI:10.47197/retos.v60.106749
40. Cetinkaya C, Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Gencoglu C, Baykara B, et al. Positive effects of aerobic exercise on learning and memory functioning, which correlate with hippocampal IGF-1 increase in adolescent rats. Neuroscience Lett. 2013;549:177-81. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.06.012
41. Habibi P, Babri S, Ahmadiasl N, Yousefi H. Effects of genistein and swimming exercise on spatial memory and expression of microRNA 132, BDNF, and IGF-1 genes in the hippocampus of ovariectomized rats. Iran J Basic Med Sci. 2017;20(8):856. DOI: 10.22038/IJBMS.2017.9106
42. LLorens-Martín M, Torres-Alemán I, Trejo JL. Exercise modulates insulin-like growth factor 1-dependent and-independent effects on adult hippocampal neurogenesis and behaviour. Mol Cell Neurosci. 2010;44(2):109-17. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.02.006
43. Stein AM, da Silva TMV, de Melo Coelho FG, Rueda AV, Camarini R, Galduróz RFS. Acute exercise increases circulating IGF-1 in Alzheimer's disease patients, but not in older adults without dementia. Behav Brain Res. 2021;396:112903. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112903
44. Svensson M, Rosvall P, Boza-Serrano A, Andersson E, Lexell J, Deierborg T. Forced treadmill exercise can induce stress and increase neuronal damage in a mouse model of global cerebral ischemia. Neurobiol Stress. 2016;5:8-18. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.09.002
45. Niu X, Zhao Y, Yang N, Zhao X, Zhang W, Bai X, et al. Proteasome activation by insulin-like growth factor-1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling promotes exercise-induced neurogenesis. Stem Cells. 2020;38(2):246-60. DOI: 10.1002/stem.3102
46. Yakar S, Liu J-L, Stannard B, Butler A, Accili D, Sauer B, et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I. Proc Natl

Acad Sci USA. 1999;96(13):7324-9. DOI: 10.1073/pnas.96.13.7324

47. Li X, He Q, Zhao N, Chen X, Li T, Cheng B. High intensity interval training ameliorates cognitive impairment in T2DM mice possibly by improving PI3K/Akt/mTOR signaling-regulated autophagy in the hippocampus. Brain Res. 2021;1773:147703. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147703
48. Gao L, Liu F, Liu R. The mechanism of aerobic exercise regulating the PI3K/Akt-mTOR signaling pathway intervenes in hippocampal neuronal apoptosis in vascular dementia rats. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):1893. DOI: 10.3390/ijerph20031893
49. Mirsepasi M, Baneifar A, Azarbayjani M, Arshadi S. The effects of high intensity interval training on gene expression of AKT1 and mTORc1 in the left ventricle of type 2 diabetic rats: An experimental study. J Rafsanjan Univ Med Sci. 2019;17(12):1119-30. DOR.isc.ac/dor/20.1001.1.17353165.1397.17.12.4.5
50. Dejdar N, Matinhomaee H, Fatolahi H. Effects of aerobic training and pomegranate peel extract on the gene expression of PI3K and mTOR proteins related to cardiac hypertrophy in the hearts of obese female rats. Med J Tabriz Univ Med Sci. 2025;46(6): 647-58. DOI:10.34172/mj.025.33519
51. Ziaee Bashirzad M, Cheragh-Birjandi S, Younessi Heravi MA, Salarinia R. The effect of four weeks of different aerobic exercises on the gene expression of tropomyosin kinase B receptor and phosphatidyl-inositol-3-kinase in hippocampal rats with spinal cord injury. J Practical Studies Biosci Sport. 2024;13(33). Doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7050.1841
52. Chae C-H, Kim H-T. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. Neurochem Int. 2009;55(4):208-13. DOI: 10.1016/j.neuint.2009.02.024
53. Bilchak JN, Caron G, Côté M-P. Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4858. DOI: 10.3390/ijms22094858