پژوهش در علوم ورزشی شماره ۹، بهار ۱۳۹۰، صص ۱۲۸-۱۱۷

تأثیر برهمکنش تمرینات استقامتی تداومی و تزریق هموسیستئین بر پراکسیداسیون لیپیدی و دستگاه ضداکسایشی مغز موش‌های نر

دکتر ضیاء فلاح محمدی[۱]، *دکتر اکبر حاجی زاده مقدم[۲]، سلیمان محجوب[۳]، قاسم عزیزی[۴]، ربابه سادات حسینی[۵]

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۲/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۲۶

چکیده

هدف این پژوهش، بررسی اثر تعاملی هشت هفته تمرین استقامتی تداومی با شدت متوسط و تزریق هموسیستئین بر پراکسیداسیون لیپید و دستگاه ضداکسایشی هیپوکامپ پشتی موش‌های نر بود. بدین منظور ۴۲ سر موش ویستار به وزن ۴۰ ±۲۰۰ گرم، به‌طور تصادفی در چهار گروه شم (حلال هموسیستئین)، پایه (هموسیستئین)، کنترل (هشت هفته) و تمرین استقامتی تداومی تقسیم شدند. بعد از تعیین دوز مؤثر هموسیستئین، ۰/۸۶ میکروگرم از آن توسط سرنگ هامیلتون از طریق کانول تعبیه شده در هیپوکامپ پشتی مغز به‌صورت دوطرفه به موش‌های گروه‌های پایه، کنترل و تمرینی تزریق شد. پروتکل مورد استفاده، دویدن روی نوارگردان ویژه جوندگان به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته، با سرعت ۱۸ متر بر دقیقه و مدت ۶۰ دقیقه بود. شاخص‌های مورد نظر شامل مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در ناحیهٔ هیپوکامپ بودند. تزریق هموسیستئین در ابتدای پژوهش، فعالیت سوپراکسیددیسموتاز (P= ۰/۰۰۱) و میزان مالون‌دی‌آلدئید هیپوکامپ را به‌طور معنی‌داری افزایش داد (P=۰/۰۰۰). یافته‌ها نشان‌دهندهٔ تغییرات معنی‌دار هر دو شاخص در گروه تمرین استقامتی بود؛ به عبارت دیگر، ورزش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز را افزایش و سطوح مالون‌دی‌آلدئید هیپوکامپ را کاهش داد (MDA ;P= ۰/۰۰۰ SOD ,P= ۰/۰۲۰). نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد به دنبال اجرای هشت هفته تمرینات تداومی آثار تخریبی القائی توسط هموسیستئین در هیپوکامپ موش‌ها کاهش یافته است که به‌وسیلهٔ کاهش سطوح MDA و افزایش سطوح SOD مشخص شد؛ از این رو می‌توان این برنامه را شیوهٔ درمانی مؤثر غیردارویی‌ای برای افرادی مطرح کرد که دارای سطوح بالای هموسیستئین می‌باشند.

کلیدواژه‌های فارسی: تمرین استقامتی تداومی، استرس اکسایشی، هموسیستئین، هیپوکامپ پشتی.

۱. دانشیار دانشگاه مازندران Email: ziafalm@yahoo.com
۲. استادیار دانشگاه مازندران
۳. استادیار دانشگاه علوم پزشکی بابل
۴. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه مازندران
۵. کارشناس ارشد زیست‌شناسی دانشگاه مازندران

مقدمه

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که افزایش سطوح هموسیستئین[1] در خون و سیستم عصبی با افزایش استرس اکسایشی ارتباط دارد. هموسیستئین اسید آمینهٔ غیرضروری سولفورداری است که از متابولیسم اسید آمینهٔ ضروری متیونین مشتق می‌شود. افزایش سطوح هموسیستئین خون که هیپرهموسیستئینیمیا[2] نامیده می‌شود عاملی خطرزا برای بیماری‌های عروق کرونری و بیماری‌های تخریب و استحالهٔ عصبی است (۱). زوال عقل، آلزایمر، پارکینسون و سکتهٔ مغزی از بیماری‌های فرسایش عصبی می‌باشند (۲) و سازوکارهای آسیب‌شناختی سهیم در این بیماری‌ها عبارتند از: آپوپتوزیس، مرگ نورون، استرس اکسایشی، فعالیت بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات و اختلال در عملکرد میتوکندریایی (۳). مغز بیماران آلزایمری علائم تعادل غیرطبیعی اکسیداسیون-احیاء و آسیب اکسایشی پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک را نشان می‌دهد (۴). HCY استحالهٔ عصبی را تشدید می‌کند؛ در نتیجه در بیماری‌های روان‌شناختی وابسته به آن مؤثر است. همچنین، عاملی خطرساز برای آتروفی مغزی است (۵). مطالعات اپیدمیولوژیک و تداومی نشان می‌دهند رابطه‌ای علی و معلولی بین HCY و مشکلات شناختی وجود دارد (۶). آلزایمر معمول‌ترین بیماری تحلیل‌برندهٔ عصبی به‌شمار می‌آید. از ویژگی‌های آن می‌توان به اختلالات شناختی و زوال عملکرد اجتماعی و رفتاری اشاره کرد. علت این بیماری پیچیده است و تمایز و همپوشانی متعددی با بسیاری از مسیرهای آسیب عصبی دارد. سیستم لیمبیک و قشر مغز، مناطق اصلی آسیب عصبی در این بیماری‌اند (۷). هیپوکامپ، بخشی از سیستم لیمبیک است که در لوب گیج‌گاهی میانی ساختار مغز قرار دارد و به نظر می‌رسد در فرآیندهای یادگیری و حافظه و در بروز حالت‌های احساسی مختلفی مانند ترس، پرخاشگری و شادی مشارکت دارد.

در حال حاضر، سازوکار مولکولی اثر هموسیستئین بر دستگاه عصبی کاملاً شناخته شده نیست. ممکن است یکی از دلایل مهم آسیب آندوتلیال و DNA تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن باشد که از اکسیداسیون هموسیستئین به‌وجود می‌آیند. محققان نقش رادیکال‌های آزاد را در تولید استرس اکسایشی و تأثیر آن‌ها را در تحلیل اعصاب مطالعه کرده‌اند. یافته‌ها نشان می‌دهد استرس اکسایشی حاصل از رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط HCY سازوکاری مهم برای سمی شدن HCY در سلول‌های عصبی است (۸). در پژوهشی (۲۰۰۵) اثرات سمی

1. Homocysteine (HCY)
2. Hyperhomocysteinemia

هموسیستئین بالا بر دستگاه عصبی موش‌های صحرایی بررسی شد. تزریق هموسیستئین به این موش‌ها باعث شد فعالیت‌های لوکوموتور، سطوح دوپامین و متابولیت‌های آن به‌طور معنی‌داری کاهش یابد (۹). همچنین در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد هموسیستئین از طریق استرس اکسیداتیو باعث تخریب عصبی می‌شود و تزریق هموسیستئین درون بطنی مغز، پراکسیداسیون لیپید را در هیپوکامپ، مخچه و قشر مخ موش‌های بالغ به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد (۱۰). به‌علاوه، هموسیستئین توانایی مهار بیان آنزیم‌های ضداکسایشی را دارد که ممکن است اثرات سمی گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر را تقویت کند (۱۱). این اثر می‌تواند تولید گونه‌های اکسیژن فعال را نشان داده، باعث غیرفعال شدن اکسایشی نیتریک اکساید شود. هموسیستئین همچنین با بلوکه کردن گیرندهٔ ان‌متیل‌دی‌آسپارتات[1]، پراکسیداسیون لیپیدی مغز را ایجاد می‌کند (۱۲). از طرف دیگر، مشخص شده است که هموسیستئین در موش‌های هیپرهوموسیستئینمیا از سد خونی مغزی عبور می‌کند (۱۳).

اثرات تمرین بر آسیب اکسایشی یا وضعیت آنتی اکسیدانی مغز متناقض‌اند که به ارتباط پیچیده نسبی‌ای بین فعالیت بدنی و وضعیت اکسایشی مغز دلالت دارد؛ برای مثال گزارش شده است که تمرین، پراکسیداسیون لیپیدی را در مغز افزایش می‌دهد (۱۴، ۱۵)، در صورتی که تمرین منظم، آسیب اکسایشی پروتئین را در موش‌های سالخورده کاهش می‌دهد. در اثر تمرینات ورزشی مداوم، میزان جریان خون در مغز افزایش می‌یابد، افزایش جریان خون موجب اکسیژن رسانی و تغذیهٔ بهتر نورون‌های مغز شده و از تنگ شدن عروق مغز جلوگیری می‌کند. این تأثیرات، موجب پیش‌گیری از فراموشی و زوال توانمندی‌های ذهنی در سالمندی می‌شود (۱۶). از سویی، ممکن است برآیند این یافته‌ها متفاوت باشد؛ زیرا روش‌های مجزا و شدت‌های مختلف فعالیت بدنی استفاده شده در هر یک از این تحقیقات باعث سوگیری‌هایی شده است (۱۷، ۱۸). کچتی و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند تمرین شدید آسیب را در مغز افزایش داده، در صورتی که تمرین با شدت متوسط آسیبی ایجاد شده توسط ایسکمی و محرومیت گلوکز در هیپوکامپ مغز رت‌های نژاد ویستار را کاهش داده است. اطلاعات این تحقیق از این فرضیه حمایت می‌کند که تمرین با شدت متوسط احتمال آسیب هیپوکامپ را کاهش می‌دهد (۱۹). آدربال و همکاران (۲۰۰۸) اثرات تمرینات ورزشی شدید و مکمل ضداکسایشی N- استیل سیستین، دی فروکس آمین و یا ترکیبی از هر دو را بر وضعیت اکسیداسیون- احیای (ردوکس) مغز بررسی کردند. تمرین شدید بدنی اکسیداسیون مولکول‌های زیستی و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را در جسم مخطط و هیپوکامپ به میزان قابل توجهی افزایش

1. NMDA

داد (۲۰). رامسدن و همکاران (۲۰۰۳) تأثیر ورزش داوطلبانه و منظم را بـر بقـای نـورون‌هـای هیپوکامپی قرار گرفته در معرض سمی خارجی به نام کینات ارزیـابی و بـه‌طـور غیرمنتظـره‌ای مشاهده کردند که ورزش، موجب افزایش تخریب نورونی با ضایعهٔ کینات شده است (۲۱).

در هر حال، تاکنون تأثیر تعاملی تمرینات ورزشی و تزریق حاد هموسیستئین بر پراکسیداسیون لیپیدی و دستگاه ضداکسایشی هیپوکامپ مغز گزارش نشده است. مطالعهٔ این اثرات اهمیت زیادی دارد؛ زیرا می‌تواند پاسخ‌های استرس اکسایشی ویژه‌ای در مغز تولید کند که بر اعمال فیزیولوژیک تأثیر خواهد گذاشت؛ بنابراین هدف از این پژوهش، بررسی اثر هشت هفته تمرین استقامتی تداومی به همراه تزریق حاد هموسیستئین، بر سطوح MDA (به عنوان شاخص پراکسید لیپید) و فعالیت SOD (نشان‌دهندهٔ وضعیت دستگاه ضد اکسایشی) هیپوکامپ موش‌های نر است.

روش‌شناسی پژوهش

۴۲ سر موش صحرایی نر سفید نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) با وزن ۴۰±۲۰۰ گرم و سن سه ماه به محیط آزمایشگاه انتقال داده شدند. موش‌ها در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد وچرخهٔ روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های پلی‌کربنات (هر قفس چهار عدد) نگهداری می‌شدند. موش‌ها پس از وزن‌کشی و رسیدن به وزن بین ۲۵۰ تا۳۰۰ گرم، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ mg/kg) و زایلازین (۴ mg/kg) بی‌هوش می‌شدند. بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون، کانول راهنمای استیل شمارهٔ ۲۲ درون هیپوکامپ پشتی مغز موش‌ها قرار می‌گرفت. تزریق‌های داخل هیپوکامپی به کمک کانول تزریق شمارهٔ ۲۷ انجام می‌شد که طول آن یک میلی‌متر بلندتر از طول کانول راهنما بود. محلول هموسیستئین به حجم یک میکرولیتر در مدت ۶۰ ثانیه تزریق می‌شد. قبل از آغاز فرآیند تحقیق، یک هفته پس از جراحی، دورهٔ بهبودی به موش‌ها داده شد و برای تعیین دوز مؤثر هموسیستئین که باعث تخریب نورونی و همچنین تخریب یادگیری در آن‌ها شود، دوزهای مختلف (۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۶ مولار) تزریق شد. در نهایت، دوز مؤثر بر تخریب نورونی ۰/۶ مولار به‌دست آمد. سپس موش‌ها به چهار گروه هشت تایی (شامل: گروه هشت هفته تمرین، گروه کنترل هشت هفته، گروه پایهٔ هموسیستئین و همچنین برای حذف اثر احتمالی جراحی و استرس ناشی از آن بر نتایج تحقیق، گروه موسوم به پیش‌آزمون حلال هموسیستئین) تقسیم شدند. آن‌گاه دوز مؤثر هموسیستئین و حلال هموسیستئین در هر دو طرف هیپوکامپ پشتی تزریق شد. یک هفته پس از بهبود عمل جراحی، آزمودنی‌ها ابتدا برای آشنایی با نحوهٔ دویدن روی نوارگردان، به مدت پنج روز و هر روز، ۵ تا ۱۰ دقیقه با سرعت پنج تا هشت متر

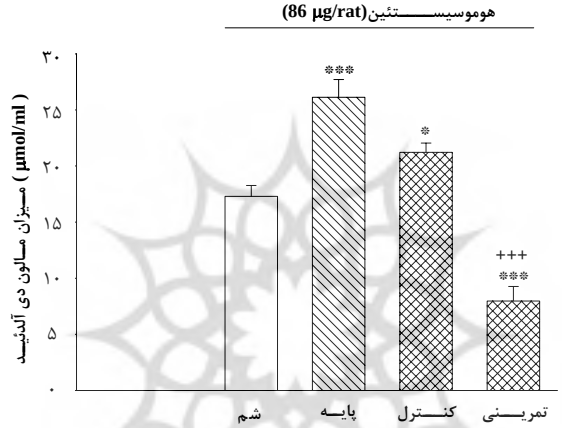
در دقیقه روی نوارگردان بدون شیب دویدند. گروه‌های حلال هموسیستئین و پایهٔ هموسیستئین ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ آشنایی، برای تعیین مقادیر پایهٔ مالون‌دی‌آلدئید[1] و سوپراکسید دیسموتاز[2]، با محلول زایلازین و کتامین بی‌هوش و کشته شدند. آزمودنی‌های گروه تمرینی به اجرای پروتکل تمرینی روی نوارگردان ویژهٔ جوندگان (ساخت پژوهشکدهٔ تربیت بدنی وزارت علوم تحقیقات و فناوری) پرداختند. پروتکل تمرینی از ۱۰ دقیقه دویدن با سرعت ۱۲ متر در دقیقه روی نوارگردان در روز اول تمرین شروع و در ادامه، روزی یک دقیقه به زمان آن افزوده شد تا هفتهٔ هشتم که به حدود یک ساعت رسید. به‌منظور سازگاری‌های فیزیولوژیکی، سرعت از روز اول تا روز دهم یا هفتهٔ دوم ثابت نگه داشته شد. از هفتهٔ سوم به بعد، هر هفته یک متر بر دقیقه به سرعت افزوده شد تا در هفتهٔ هشتم به ۱۸ متر در دقیقه رسید. همچنین شیب دستگاه صفر درجه و پروتکل تمرینی پنج روز در هفته بود. گروه تمرینی و گروه کنترلِ هشت هفته، در یک زمان و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین گروه تمرینی کشته شدند. بافت مغز به‌سرعت از داخل جمجمه خارج و با برداشتن کورتکس بالایی مغز، هیپوکامپ آن به دقت جدا شد. بافت هیپوکامپ هموژنیزه شد و بعد از سانتریفیوژ، از محلول رویی برای اندازه‌گیری میزان مالون‌دی‌آلدئید به عنوان شاخص استرس اکسایشی، با استفاده از روش TBARS توسط طیف سنجی نوری استفاده شد. اندازه‌گیری آنزیم سوپراکسیددیسموتاز، با استفاده از کیت اندازه‌گیری درصد مهار سوپراکسید دیسموتاز و توسط دستگاه الایزا ریدر یا پلات ریدر انجام شد. از آزمون کولموگروف-اسمیرنف برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها و از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح $p\leq ۰/۰۵$ برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای تعیین اینکه کدام میانگین تفاوت معنی‌دار دارد از آزمون تعقیبی LSD (Posthoc) استفاده شد. محاسبات آماری، با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌های پژوهش

تزریق حاد هموسیستئین در ابتدای مطالعه، میزان مالون‌دی‌آلدئید را از ۱۷/۲۹ به ۲۶/۱۱ میکرومول در میلی‌لیتر افزایش داد ($P<۰/۰۱$). این مقدار در گروه کنترل، پس از هشت هفته استراحت کاهش یافت که احتمالاً نتیجهٔ فعالیت ترمیمی سلول‌های عصبی پس از تخریب توسط HCY است (۲۱/۲۱ میکرومول در میلی‌لیتر $P<۰/۰۵$)، اما این فرآیند ترمیمی در گروه تمرین، پس از هشت هفته تفاوت قابل ملاحظه‌ای نشان داد و تا ۷/۹۷ میکرومول در میلی‌لیتر کاهش یافت ($P<۰/۰۰۱$) (نمودار ۱). از طرف دیگر، تزریق حاد هموسیستئین، فعالیت

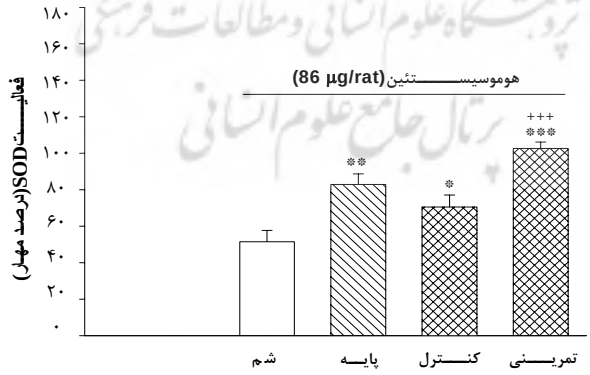
1. MDA
2. SOD

سوپراکسیددیسموتاز را در هیپوکامپ به‌طور معنی‌داری افزایش داد و از ۵۱/۵۰ به ۸۲/۸۸ رساند (P<۰/۰۱). این شاخص در گروه کنترل پس از هشت هفته کاهش یافت و به ۷۰/۵۰ میکرومول در میلی‌لیتر رسید (P<۰/۰۵). یافته‌ها نشان می‌دهد این شاخص در گروه تجربی، پس از هشت هفته تمرین استقامتی تغییرات معنی‌داری داشت و به ۱۰۲/۶۳ میکرومول در میلی‌لیتر افزایش پیدا کرد؛ به عبارت دیگر، ترکیب هموسیستئین و ورزش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز را افزایش داد (P<۰/۰۰۱). (نمودار ۲).



نمودار ۱. میانگین تغییرات MDA در گروه‌های مختلف (گروه‌ها هشت‌تایی‌اند)

*: P<۰/۰۵؛ ***: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شم است؛ +++: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل است.



نمودار ۲. میانگین تغییرات SOD در گروه‌های مختلف (گروه‌ها هشت‌تایی‌اند)

*: P<۰/۰۵؛ ***: P<۰/۰۰۱؛ **: P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه شم است؛ +++: P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل است.

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از یافته‌های این تحقیق ایجاد استرس اکسایشی به دنبال تزریق هموسیستئین در ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی مغز موش‌های صحرایی بود (P<۰/۰۰۱). سطح MDA گروه تجربی پس از هشت هفته تمرین تداومی، کاهشی معنی‌دار یافت (P=۰/۰۰۱). کاهش معنی‌دار MDA در هیپوکامپ نتیجهٔ پاسخ سازگارانهٔ کاهش پراکسیداسیون لیپید به تمرینات ورزشی است. این یافته با نتایج برخی تحقیقات همسو و با برخی تحقیقات نیز ناهمسو است. همسو با نتایج پژوهش حاضر، سومانی و حسین (۱۹۹۷) با بررسی اثرات تمرینات تداومی به مدت شش و نیم هفته روی شاخص‌های استرس اکسایشی دریافتند تمرین‌ها موجب کاهش معنی‌دار سطوح MDA در قشر مخ، مخچه، بصل‌النخاع، جسم پینه‌ای و هیپوتالاموس مغز موش‌ها شده است و این تغییرات به سازگاری با تمرینات نسبت داده شد؛ به عبارت دیگر تمرینات ورزشی نواحی اختصاصی مغز را در مقابل استرس اکسایشی حفاظت می‌کند (۲۲). ناوارو و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند که پس از ۲۴ هفته دویدن، سطوح شاخص‌های اکسایشی در نمونه‌های مغز موش‌ها کاهش یافته است (۲۳). لیو و همکاران (۲۰۰۰) نیز به دنبال ۸ هفته تمرین دویدن، کاهشی معنی‌دار در سطوح MDA مغز موش‌ها گزارش کردند و کاهش سطوح MDA به عنوان اثر مطلوب تمرینات ورزشی تفسیر شد (۲۴). از سوی دیگر، اکسو و همکاران (۲۰۰۹) پس از هشت هفته تمرین روی نوارگردان هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در استرس اکسایشی قشر پیش-پیشانی، جسم پینه‌ای و هیپوکامپ موش‌ها مشاهده نکردند (۲۵). کاسکون و همکاران (۲۰۰۵) پس از شش و نیم هفته تمرین دویدن، سطوح TBARS نمونه‌های مغز موش‌ها را بدون تغییر گزارش کردند (۲۶). راداک و همکاران (۲۰۰۱) نیز پس از ۹ هفته تمرین منظم شنا تغییری در سطوح TBARS آزمودنی‌ها مشاهده نکردند (۱۶). کچتی و همکاران (۲۰۰۷) به دنبال دو هفته دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط، تغییری در شاخص‌های استرس اکسایشی هیپوکامپ موش‌ها گزارش نکردند (۲۷). دوی و کایران (۲۰۰۴) با اجرای یک پروتکل شنا به مدت ۱۲ هفته نشان دادند سطوح TBARS هیپوکامپ و قشر مخ تغییر معنی‌داری نداشته است (۲۸). شاید نوع ورزش که در این پژوهش شنا بوده است، عامل اختلاف باشد؛ زیرا شنا به دلیل فشار آب استرس مکانیکی کمتری اعمال می‌کند و تأثیر گرانش در آن کمتر است (۲۵). یکی دیگر از دلایل اختلاف ممکن است سالم یا بیمار بودن آزمودنی‌ها باشد؛ زیرا در تحقیقاتی که موش‌های سالم به‌کار گرفته شده‌اند شاخص پراکسیداسیون لیپید تغییر نکرده است، در حالی که در تحقیق حاضر و نیز برخی تحقیقات دیگر که استرس اکسایشی توسط دست‌کاری تجربی (ورزش وامانده ساز یا تزریق مواد مولد استرس) ایجاد شده، تمرینات ورزشی موجب کاهش

شاخص‌های پراکسیداسیون لیپید شده است؛ در نتیجه، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی درازمدت با شدت متوسط نقش تعدیل کننده در پراکسیداسیون لیپید داشته باشند.

پس از تزریق حاد هموسیستئین، مقدار SOD در هیپوکامپ افزایش یافت که احتمالاً به‌دلیل پاسخ واکنشی این آنزیم در مقابل افزایش پراکسیداسیون لیپید و برای انجام عمل پاک‌سازی درون سلول است. فعالیت SOD در گروه کنترل پس از هشت هفته استراحت کاهش یافت که روند آن مشابه با کاهش پراکسیداسیون لیپید است. کاهش SOD ممکن است به دلیل مهار بازخوردی آنزیم یا غیرفعال شدن اکسایشی آن باشد. محققان مهار بازخوردی آنزیم و غیرفعال شدن اکسایشی آن را اثبات کرده‌اند (۲۲)، اما فعالیت این شاخص آنتی اکسیدانی در گروه تمرینی، در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (P=۰/۰۰۰). آنزیم SOD رادیکال‌های سوپراکسید را به هیدروژن پراکسید تبدیل می‌کند. با توجه به اینکه این آنزیم برای رادیکال‌های سوپراکسید اختصاصی است، افزایش مقدار و احتمالاً فعالیت آن می‌تواند به‌دلیل پاک کردن رادیکال‌های افزایش یافتهٔ سوپراکسید باشد. از طرف دیگر، مصرف اکسیژن در نتیجهٔ تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد. فعالیت SOD به اکسیژناسیون بافت حساس است و بیوسنتز آن در شرایط افزایش تنش اکسیژن زیاد می‌شود؛ از این رو، افزایش فعالیت SOD در هیپوکامپ گروه تمرین را می‌توان منطقی دانست (۲۲). این یافته با نتایج برخی مطالعات که کاهش سطوح SOD یا عدم تغییر آن را به دنبال ورزش مشاهده کردند، در تضاد است. اکسو و همکاران (۲۰۰۹) دریافتند که پس از هشت هفته دویدن منظم روی نوارگردان، فعالیت SOD در هیپوکامپ گروه تجربی، در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. محققان این کاهش را به دنبال ورزش ملایم، به عنوان تأثیر مطلوب برنامهٔ ورزشی تفسیر کردند (۲۵). کوتینهو و همکاران (۲۰۰۶) دریافتند که سطوح پایهٔ کورتیکوستروئید پلاسما (و متعاقب آن SOD) پس از ۳۱ روز اجرای برنامهٔ ورزش اختیاری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئید عمدتاً در هیپوکامپ مغز قرار دارند. نشان داده شده است که گلوکوکورتیکوئیدها آسیب نورونی و بیماری‌های هیپوکامپی را تشدید کرده، موجب آتروفی هیپوکامپ می‌شوند و نوروتوکسیسیته رادیکال‌های اکسیژن را افزایش می‌دهند. گلوکوکورتیکوئیدها ترشح گلوتامات را افزایش می‌دهند. فعالیت گیرنده‌های گلوتامات موجب تولید رادیکال‌های سوپراکسید می‌شود. کاهش سطوح پایهٔ کورتیکوسترون هیپوکامپ به دنبال ورزش می‌تواند گلوتامات را کم کند که به نوبهٔ خود تشکیل رادیکال‌های سوپراکسید را کاهش می‌دهد (۲۹). از طرف دیگر، دوی و کایران (۲۰۰۴) افزایش فعالیت SOD هیپوکامپ و قشر مخ را پس از ۱۲ هفته شنا کردن گزارش کردند (۲۸) که با نتایج پژوهش حاضر موافق است.

سومانی و حسین (۱۹۹۷) پس از شش و نیم هفته تمرین، افزایش فعالیت SOD جسم پینه‌ای را که با کنترل فعالیت حرکتی ارتباط دارد و کاهش آن را در سایر نواحی مغز موش‌ها مشاهده کردند (۲۲). اختلاف در نوع، مدت و شدت ورزش ممکن است عامل تفاوت در نتایج باشد. ناوارو و همکاران (۲۰۰۴) افزایش فعالیت SOD مغز موش‌ها را مشاهده کردند که به افزایش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدان و کاهش استرس اکسایشی به دنبال تمرین نسبت داده شد (۲۳). اختلاف در این نتایج ممکن است به‌دلیل نوع حیوانات آزمایشگاهی، سن آن‌ها یا دورهٔ فعالیت بدنی باشد. به نظر می‌رسد با افزایش سن، ورزش وامانده‌ساز موجب آسیب اکسایشی در مغز می‌شود (۳۰).

برای یافته‌های پژوهش حاضر چند سازوکارهای احتمالی می‌توان مطرح کرد: اولین آنها فرآیند سازگاری با ورزش شامل فعال شدن دستگاه آنتی اکسیدان، تداخل با دستگاه‌های حذف و ترمیم آسیب اکسایشی و تأثیر بر بیان ژن و تولید پروتئین است. همچنین ورزش می‌تواند فعالیت مجموعهٔ پروتئازوم را تحریک کند که در تخریب پروتئین‌های تغییر یافته توسط اکسایش نقش قابل توجهی دارد. افزایش سرعت تخریب پروتئین‌ها به دنبال تمرینات ورزشی، تجمع آسیب اکسایشی را کاهش داده؛ در نتیجه تأثیر مفیدی بر عملکرد فیزیولوژیک پروتئین‌ها می‌گذارد. مجموعهٔ پروتئازوم نقش حساسی در این فرآیند ایفا می‌کند (۳۱). از سوی دیگر، عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در فرآیند یادگیری، شامل حافظه، جابه‌جایی، رفتارها و دامنهٔ گسترده‌ای از پاسخ‌های استرسی نقش برنامه‌ریز را بر عهده دارد. پیشنهاد شده است که BDNF رشد مغز، نوروپلاستیسیته، نوروژنز، پلاستیسیتهٔ سیناپسی و حیات سلولی را تنظیم می‌کند. نشان داده شده که بیان و محتوای پروتئین BDNF در اثر ورزش و استرس اکسایشی متحمل تنظیم افزایشی می‌شود (۳۲).

کاهش استرس اکسایشی در پژوهش حاضر را احتمالاً می‌توان به اثر ورزش بر ظرفیت آنتی اکسیدانی نسبت داد؛ زیرا مقادیر سوپر اکسید دیسموتاز به دنبال هشت هفته تمرین استقامتی افزایش یافته است. به‌طور کلی، بر اساس نتایج پژوهش حاضر می‌توان گفت انجام ورزش‌های استقامتی تداومی می‌تواند به عنوان استراتژی‌ای غیردارویی در مهار اثرات تخریبی استرس اکسایشی به‌کار گرفته شود؛ به عبارت دیگر، نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد به دنبال اجرای هشت هفته تمرینات تداومی، آثار تخریبی القایی هموسیستئین در هیپوکامپ کاهش موش‌ها یافته که به‌وسیلهٔ کاهش سطوح MDA و افزایش سطوح SOD مشخص شده است؛ از این رو می‌توان این برنامه را به عنوان شیوهٔ درمانی‌ای مؤثر و غیردارویی مطرح کرد.

منابع:

1. Kruman, I.I., Culmsee, C., Chan, S.L., Kruman, Y., Guo, Z., Penix, L., Mattson, M.P. (2000). Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. J Neurosci, 20(18):6920-6.
2. Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H., Von Strauss, E. (2003). The magnitude of dementia occurrence in the world. Alzheimer Dis Assoc Disord, 17(2):63-7.
3. Mattson, M.P., Pedersen, W.A., Duan, W., Culmsee, C., Camandola, S. (1999). Cellular and molecular mechanisms underlying perturbed energy metabolism and neuronal degeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Ann N Y Acad Sci, 893:154-75.
4. Lyras, L., Cairns, N.J., Jenner, A., Jenner, P., Halliwell, B. (1997). An assessment of oxidative damage to proteins, lipids, and DNA in brain from patients with Alzheimer's disease. J Neurochem, 68(5):2061-9.
5. Den Heijer, T., Vermeer, S.E., Clarke, R., Oudkerk, M., Koudstaal, P.J., Hofman, A., Breteler, M.M. (2003).Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. Brain, 126(Pt 1):170-5.
6. Nurk, E., Refsum, H., Tell, G.S., Engedal, K., Vollset, S.E., Ueland, P.M., Nygaard, H.A., Smith, A.D. (2005). Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland Homocysteine Study. Ann Neurol, 58(6):847-57.
7. Kumar, A., Seghal, N., Naidu, P.S., Padi, S.S., Goyal, R. (2007). Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. Pharmacol Rep, 59(3):274-83.
8. Jara-Prado, A., Ortega-Vazquez, A., Martinez-Ruano, L., Rios, C., Santamaria, A. (2003). Homocysteine-induced brain lipid peroxidation: effects of NMDA receptor blockade, antioxidant treatment and nitric oxide synthase inhibition. Neurotox Res, 5(4):237-43.
9. Lee, H., Kim, J.M., Kim, H.J., Lee, I., Chang, N. (2005). Folic acid supplementation can reduce the endothelial damage in rat brain microvasculature due to hyperhomocysteinemia. J. Nutr, 135, 544–548.
10. Welch, G.N., Loscalzo, J. (1998). Homocysteine and atherothrombosis. N. Engl. J. Med., 338: 1042-1050.
11. Chao, C.L., Kuo, T.L., Lee, Y.T. (2000). Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. Circulation, 101: 485-490.
12. Radak, Z., Chung, H.Y., Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radic Biol Med, 15: 44(2):153-9.

13. Obeid, R., Herrmann, W. (2006). Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. FEBS Letters, 580: 2994–3005.

14. Somani, S.M., Husain, K., Schlorff, E.C. (1994). Response of antioxidant system to physical and chemical stress. In: Baskin, S.I., Salem, H. (Eds.), Oxidants, Antioxidants and Radicals. Washington: Taylor and Francis.

15. Suzuki, M., Katamine, S., Tatsumi, S. (1983). Exercise-induced enhancement of lipid peroxid metabolism in tissues and their transference into brain in rat. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 29:141–151.

16. Radak, Z., Kaneko, T., Tahara, S., Nakamoto, H., Pucsok, J., Sasvári, M., Nyakas, C., Goto, S. (2001). Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. Neurochem Int, 38(1):17-23.

17. Risedal, A., Zeng, J., Johansson, B.B. (1999). Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. J. Cereb. Blood Flow Metab., 19(9): 997–1003.

18. Ramsden, M., Berchtold, N.C., Patrick, Kesslak, J., Cotman, C.W., Pike, C.J. (2003). Exercise increases the vulnerability of rat hippocampal neurons to kainate lesion. Brain Res, 971: 239–244.

19. Cechetti, F., Rhod, A., Simão, F., Santin, K., Salbego, C., Netto, C.A., Siqueira, I.R. (2007). Effect of treadmill exercise on cell damage in rat hippocampal slices submitted to oxygen and glucose deprivation. Brain research, 1157:121–125.

20. Aderbal, S., Aguiar Jr.Taliata Tuon, Fernanda, S., Soares, Luis Gustavo C., da Rocha, Paulo Cesar Silveira, Ricardo A. Pinho. (2008).The effect of n-acetylcystein and Deferoxamine on Exercise-induced Oxidative Damage in striatum and hippocampus of mice. Neurochem, Res33:729-736.

21. Ramsden, M., Berchtold, N.C., Patrick, K.J., Cotman, C.W., Pike, C.J. (2003). Exercise increases the vulnerability of rat hippocampal neurons to kainate lesion. Brain Research, 971:239-244.

22. Somani, S.M., Husain, K. (1997) Interaction of exercise training and chronic ethanol ingestion on antioxidant system of rat brain regions. J Appl Toxicol, 17(5):329-36

23. Navarro, A., Gomez, C., López-Cepero, J.M., Boveris, A. (2004). Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286(3):505-11.

24. Liu, J., Yeo, H.C., Overvik-Douki, E., Hagen, T., Doniger, S.J., Chyu, D.W., Brooks, G.A., Ames, B.N. (2000). Chronically and acutely exercised rats:

biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. J Appl Physiol, 89(1):21-8.

25. Aksu, I., Topcu, A., Camsari, U.M., Acikgoz, O. (2009). Effect of acute and chronic exercise on oxidant-antioxidant equilibrium in rat hippocampus, prefrontal cortex and striatum. Neurosci Lett, 20:452(3):281-5.

26. Coşkun, S., Gönül, B., Güzel, N.A., Balabanlí, B. (2005). The effects of vitamin C supplementation on oxidative stress and antioxidant content in the brains of chronically exercised rats. Mol Cell Biochem, 280(1-2):135-8.

27. Cechetti, F., Fochesatto, C., Scopel, D., Nardin, P., Gonçalves, C.A., Netto, C.A., Siqueira, I.R. (2008). Effect of a neuroprotective exercise protocol on oxidative state and BDNF levels in the rat hippocampus. Brain Research, 1188: 182–188.

28. Devi, S.A., Kiran, T.R. (2004). Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary vitamin E in aging rat brain. Neurobiol Aging, 25(4):501-8.

29. Coutinho, A.E., Fediuc, S., Campbell, J.E., Riddell, M.C. (2006). Metabolic effects of voluntary wheel running in young and old Syrian golden hamsters. Physiol Behav, 87(2):360-7.

30. Radak, Z., Kumagai, S., Taylor, A.W., Naito, H., Goto, S. (2007). Effects of exercise on brain function: role of free radicals. Appl Physiol Nutr Metab, 32(5):942-6.

31. Olson, A.K., Eadie, B.D., Ernst, C., Christie, B.R. (2006). Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. Hippocampus, 16(3):250-60.

32. Radak, Z., Chung, H.Y., Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radic Biol Med, 15:44(2):153-9.

پرتال جامع علوم انسانی