

اثر هشت هفته تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم

محمدحسن دشتی خویدکی^۱، علی برزگری^{۱*}، حسن عموزاد مهدیرجی^۲

۱-استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲-کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه فیزیولوژی ورزشی

Email: ali_barzegari@pnu.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۲/۸/۲۵

بازنگری: ۱۴۰۲/۵/۱۰

دریافت: ۱۴۰۲/۳/۱۳

چکیده

مقدمه و هدف: اختلال اوتیسم در دهه گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته و در حال تبدیل شدن به یک تهدید اپیدمی جهانی است که احتمالاً فعالیت ورزشی می‌تواند یک روش غیردارویی برای کاهش اوتیسم باشد. از اینرو هدف از پژوهش حاضر تأثیر یک دوره تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های ماده و نر نژاد C57BL/6 پس از دو هفته سازگاری با محیط، به منظور جفت‌گیری درون یک قفس قرار داده شدند. سپس به منظور ایجاد بیماری در موش‌ها، حیوانات در روز ۱۲ بارداری به دو گروه کنترل و اوتیسم تقسیم شدند. در گروه اوتیسم، موش‌های باردار یک دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت صفاقی داروی والپروات دریافت کردند. پس از آن اجازه داده شد تا فرزندان بدنیا بیایند. حیوانات در سن نوجوانی به ۳ گروه و هر ۱۰ سر (اوتیسم بدون ورزش، اوتیسم با ورزش، کنترل) تقسیم شدند. حیوانات از سن ۲۸ روزگی تا سن ۵۶ روزگی به مدت ۸ هفته (۵۶ روز) تحت انجام ورزش شنا قرار گرفتند. اندازه‌گیری سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد تفاوت میزان کورتیکوسترون در بین گروه‌ها معنی‌دار بود ($P < 0.05$). نتایج نشان داد که گروه تمرین + اوتیسم نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی‌داری در میزان کورتیکوسترون نشان داده است. همچنین تفاوت معنی‌داری در سطوح پروژسترون، میان گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد ($P < 0.05$). نتایج نیز نشان داد گروه تمرین + اوتیسم نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون داشته است ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، ورزش شنا بتواند سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون را کاهش دهد و برای افراد مبتلا به اختلال اوتیسم مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، پروژسترون، کورتیکوسترون، تمرین شنا

مقدمه

اختلال طیف اوتیسم^۱ (ASD) یک وضعیت عصبی رشدی است (۱) که تقریباً ۷۸ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است (۲) تخمین زده می‌شود که این اختلال در دهه گذشته به طور چشمگیری افزایش یابد و این ادعا را تایید می‌کند که اوتیسم در حال تبدیل شدن به یک تهدید اپیدمی

جهانی است (۲-۴). پاتوژنز اوتیسم بسیار پیچیده است و هنوز مبهم است. با این حال، شکی نیست که تعامل بین عوامل خطر ژنتیکی و محیطی نقش اساسی در ناهنجاری‌های عصبی و هورمونی اوتیسمی دارد (۳). هورمون‌های استروئیدی در رشد و/یا عملکرد سیستم عصبی مرکزی (CNS) نقش اساسی ایفا و در ایجاد اختلالاتی مانند ASD در صورت وجود سایر عوامل ممکن است، تأثیر بگذارند. اثرات هورمون‌ها در دوره‌های بحرانی رشد (معمولاً قبل یا بعد از زایمان) رخ می‌دهد که

1. Autism Spectrum Disorder

منجر به تغییرات دائمی در ساختار CNS می‌شود و می‌تواند عملکرد محور HPA را تغییر دهد. اثرات فعال‌کننده هورمون‌ها تغییراتی در مغز و/یا در رفتارهای ناشی از هورمون‌هایی است که در CNS توسعه یافته عمل می‌کنند. ایجاد ASD ممکن است با تغییرات هورمونی مرتبط باشد که در صورت وجود ناهنجاری‌های ژنتیکی یا محیطی، مسیر رشد را قبل یا بعد از تولد تغییر می‌دهد. منابع، مکانیسم‌ها و اثرات استروئیدها، اعمال غیر سنتی هورمون‌ها یا متابولیت‌های آنها را برای تأثیرگذاری بر عملکرد سلولی و فرآیندهای رفتاری مرتبط با ASD نشان داده‌اند (۵).

کورتیکوسترون نیز هورمونی کاتابولیکی و در واقع مهم‌ترین هورمون ضد استرس در بدن است. پاسخ‌های فیزیولوژیک القا شونده با استرس حتی در زمان کوتاه سبب تحریک بخش قشری فوق کلیه و در نتیجه تولید بیش از اندازه گلوکوکورتیکوئیدها بخصوص کورتیکوسترون می‌شود (۶). کورتیکوسترون از غده فوق کلیوی در طی استرس آزاد و عمل آن پراکنش مجدد انرژی گلوکز در مناطق مورد نیاز بدن از جمله مغز است و موجب افزایش گلوکونئوزنز، پروتئولیز، لیپوئنز و کئوزنز می‌شود تا بدن را برای جنگ و گریز آماده سازد (۷). برخی مطالعات نشان می‌دهند که سیستم هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) و آدرنوکورتیکوتروپیک (ACTH) با تغییرات اضافی متابولیت‌های غده آدرنال در اختلالات اوتیسمی دخالت دارند (۸).

پروژسترون تولید شده از غدد جنسی بیشتر در خون برای اعمال عملکرد بیولوژیکی خود حمل می‌شود، پروژسترون با منشاء آدرنال تا حد زیادی به گلوکوکورتیکوئیدها و آندروژن‌ها تبدیل می‌شود. پروژسترون در جریان خون به گلوبولین متصل به کورتیزول (حدود ۱۰٪) و آلبومین سرم متصل می‌شود. پروژسترون نیمه عمر نسبتاً کوتاهی در بدن دارد که تنها پنج دقیقه است. متابولیت‌هایی که عمدتاً در کبد تولید می‌شوند سولفات‌ها و گلوکوکورتیکوئیدهای مشتقات احیا شده هستند و از طریق ادرار دفع می‌شوند. پروژسترون در گردش توسط ۲۱-هیدروکسیلاسیون کلیه به مینرالوکورتیکوئید قوی دزوکسی کورتیکوسترون (DOC) تبدیل می‌شود. در طول فاز لوتئال، در دوران بارداری و در طول تجویز پروژسترون آگزوزن، بیشتر DOC در گردش از طریق این مسیر ایجاد می‌شود و ممکن است یک عارضه جانبی ناخواسته ایجاد کند (۹). مطالعات

نشان دادند که کورتیکوسترون و پروژسترون و متابولیت پروژسترون، در مدل‌های موش ASD به طور قابل توجهی بالاتر از کنترل بود (۱۰). مامیدالا و همکاران گزارش دادند که مداخله پروژسترون مادری یک عامل خطر مهمی برای ASD بود (۱۱). ویتاکر-آزمیتیا و همکاران (۲۰۱۴) پیشنهاد کردند که پایین بودن پروژسترون مادر ممکن است مسئول عوارض مامایی و تغییرات مغزی مرتبط با ASD باشد و پیشنهاد کرد که سطح پروژسترون باید به طور معمول در حاملگی‌های در معرض خطر کنترل شود (۱۲). بارون کوهن و همکاران گزارش کردند که سطوح نمونه مایع آمنیوتیک پروژسترون، ۱۷-ا-هیدروکسی پروژسترون، آندروستندیون، T و کورتیزول در افراد مبتلا به ASD افزایش یافته است، و این نتایج اولین شواهد مستقیم از افزایش فعالیت استروئیدوژنیک جنین در ASD را ارائه کرد (۱۳). دنگ و همکاران (۲۰۱۶) کاهش سطح پروژسترون سرم را در کودکان مبتلا به ASD مشاهده کردند (۱۴).

افزایش این هورمون در بدن نشان دهنده این است که بدن در وضعیت کاتابولیسم قرار دارد. سطوح این هورمون در شرایط استرس‌زا مانند تأثیرات محیطی، فشار هیجانی و فعالیت ورزشی تغییر می‌کند (۱۵) که نتایج مطالعات اندک انجام شده در این حیطه متناقض است. احمدی و همکاران در مطالعه خود گزارش کردند سطوح سرمی کورتیکوسترون در گروه‌های تمرینی - بارداری به طور معنی داری کاهش یافت (۱۶). از سویی دیگر در مطالعه صفری و همکاران (۲۰۲۰)، به دنبال یک دوره تمرینات ورزشی شامل ۶۰ دقیقه ورزش شنا در روز، به مدت پنج روز در هفته و چهار هفته متوالی در موش‌های در معرض استرس مزمن، تفاوت معنی داری در سطوح هورمون کورتیکوسترون مشاهده نشد (۱۷). سیگوالت و همکاران (۲۰۱۱) کاهش معنی‌دار کورتیکوسترون را در موش‌های مبتلا به افسردگی پس از تمرینات ورزشی شنا شامل ۱ ساعت در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۳ هفته گزارش نمودند (۱۸). در حالی که انتظاری و همکاران (۲۰۲۰) افزایش معنی‌دار سطوح کورتیکوسترون را متعاقب چهار هفته فعالیت بدنی اختیاری در رت‌های نژاد ویستار مبتلا به افسردگی مزمن گزارش نمودند (۱۹). علاوه بر این در حالی که مطالعات در یافتن درمان قطعی برای بیماری اوتیسم با شکست مواجه شده‌اند، سازوکارهای پیشگیری از ابتلا به بیماری و یا حداقل کندکردن

نوجوانی به ۳ گروه کنترل سالم، گروه اوتیسم و گروه ورزش + اوتیسم تقسیم شدند.

پروتکل ورزش شنا: حیوانات از سن ۲۸ روزگی تا سن ۵۶ روزگی به مدت ۸ هفته (۵۶ روز) تحت انجام ورزش شنا قرار می‌گیرند. هفته ایی ۵ روز ورزش به شرح زیر انجام خواهد گرفت (۲۳). ۲ روز در هفته حیوانات استراحت کردند:

حیوانات در یک تانک مستطیل (طول: ۱۰۰ سانتی‌متر؛ عرض: ۵۰ سانتی‌متر، عمق: ۵۰ سانتی‌متر) حاوی آب (درجه حرارت 32 ± 1 درجه سانتی‌گراد) قرار گرفت (۲۴). برای جلوگیری از شناور شدن حیوانات، دو موتور موج ساز در زوایای مختلف تانک انجام گرفته است. در این روش، دو مرحله وجود دارد (مرحله تطبیقی و مرحله ورزش شنا). در دوره تطبیقی برای کاهش استرس ناشی از آب، حیوانات در طول هفته اول به مدت ۱۰ دقیقه در آبی کم‌عمق (۵ سانتی‌متر) جهت سازگاری با روش کار قرار داده شدند. مرحله شنا شامل دو یا سه جلسه شنای ۱۰ دقیقه ای با فاصله استراحت ۱۰ دقیقه بین هر جلسه است. عمق آب و مدت زمان شنا به تدریج از ۵ به ۱۵ سانتی‌متر و از ۲۰ (در هفته دوم و سوم) تا ۳۰ (هفته چهارم تا هشتم) دقیقه در روز افزایش یافت. حیوانات بدون ورزش به مدت مشابه حیوانات ورزش شده در حوضچه ای گرد و بدون آب قرار داده شدند. زمان انجام ورزش شنا بین ساعت ۱۲ تا ۱۶ بود.

خون‌گیری و جداسازی سرم: پس از تکمیل تست‌های رفتاری، موش‌ها توسط کتامین (50 mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) و زایلایزین (5 mg/kg; Alfasan, Woerden-Holland) بیهوشی عمیق داده می‌شوند. سپس خون از قلب جمع‌آوری و عمل پرفیوژن توسط سالیین سرد به منظور خارج‌سازی خون از مغز صورت گرفته و پس از آن حیوان می‌میرد، در ادامه سر حیوان جدا و جمجمه باز و مغز بصورت کامل استخراج و نواحی هیپوکامپ و پرفرونتال کورتکس جدا می‌شود. هر ناحیه مغزی در یک میکروتیوب استریل در منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده می‌شود. مغز هم پس از جداسازی بلافاصله در نیتروژن مایع نگهداری می‌شود. برای آماده‌سازی بافت برای سنجش سطوح پروژسترون و کورتیکوسترون در نمونه‌ها ابتدا در حجم ۵۰۰ میکرولیتر بافر TBS plus 0.2% Triton X-100, 2 mM EDTA, PBS 1 mM (PMSF, and protease inhibitor cocktail) هم‌وزنیه می‌شود.

سیر پیشرفت بیماری توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی یک نگرش غیردرویی محتمل برای کاهش ASD است (۲۰).

از آنجایی که تعامل بین عوامل استرس‌زا و هورمونی ممکن است در فرآیندهای تحت تأثیر استرس و ورزش بر ASD نقش داشته باشد و نیز با توجه به وجود نتایج متناقض در زمینه اثر ورزش بر این فاکتورها در افراد مبتلا به اختلالات ASD و عدم وجود شواهد بالینی قوی و منسجم که توصیه‌هایی را برای دستورالعمل‌های ورزشی در افراد مبتلا ASD مرتبط پشتیبانی کند، این فرضیه مطرح می‌شود که آیا تمرینات ورزشی شنا می‌تواند بر میزان ترشح هورمون‌های جنسی در مدل اوتیسمی موثر باشد؟ بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرهشت هفته تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسمی می‌باشد.

روش‌شناسی

موش‌های ماده و نر نژاد C57BL6 با سن تقریبی ۸۰-۹۰ روز و وزن ۲۲-۲۰ گرم در "موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری" در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 23 ± 1 درجه سانتیگراد نگهداری و آب و غذای کافی در اختیار آنها قرار داده شد. پس از دو هفته سازگاری با محیط، هر حیوان ماده و نر به منظور جفت‌گیری درون یک قفس قرار داده می‌شوند، سپس صبح روز بعد پلاک واژینال به عنوان شاخص بارداری چک شد. در صورت وجود پلاک واژینال روز اول بارداری در نظر گرفته و حیوان به قفس جدا منتقل و نگهداری شد (۲۱).

گروه‌بندی: به منظور ایجاد بیماری اوتیسم در موش‌ها، حیوانات در روز ۱۲ بارداری به دو گروه کنترل و اوتیسم تقسیم شدند. در گروه اوتیسم، موش‌های باردار یک دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به (Sodium Valproate) صورت صفاقی داروی والپروات دریافت کردند. والپروات در سالیین حل شده و به گروه کنترل فقط حلال به حجم ۱۰۰ میکرولیتر تزریق شد (۲۲). پس از آن اجازه داده شد تا فرزندان بدنیا بیایند. در سن ۲۱ روزگی فرزندان به تفکیک جنسیت از مادر جدا و درون گروه‌های ۵ تایی در هر قفس مجزا نگهداری شدند. در روز ۲۸ پس از تولد (یک هفته پس از جداسازی از مادر)، حیوانات در سن

یافته‌ها

اطلاعات توصیفی میانگین و خطای استاندارد به دست آمده از متغیرهای مورد پژوهش در گروه‌های پژوهش در قالب جدول ۱ ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت سطوح کورتیکوسترون موش‌ها در سه گروه مورد مطالعه معنی‌دار بود ($P=0/000$). نتایج آزمون توکی نشان داد میزان کورتیکوسترون موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم نسبت به موش سالم افزایش معنی‌داری یافت (۲۱۳٪)، همچنین گروه اوتیسم + تمرین نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی‌داری در میزان کورتیکوسترون نشان داده است ($P=0/001$) (۲۱۲٪). (شکل ۱).

از سویی دیگر، نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه تفاوت معنی‌داری را در سطوح پروژسترون، میان گروه‌های مورد مطالعه نشان داد ($P=0/001$). نتایج آزمون توکی نیز نشان داد میزان پروژسترون موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم نسبت به موش سالم افزایش معنی‌داری یافت (۷۹٪) و گروه اوتیسم + تمرین نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون نشان داده است ($P=0/016$) (۵۱٪). (شکل ۲).

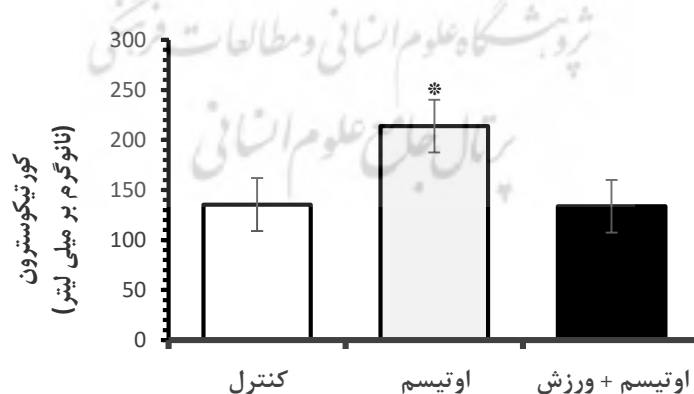
سپس در دمای ۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ (Eppendorf; 15000 g) و سپس مایع رویی جمع‌آوری و در مرحله آخر، مایع جمع‌آوری شده برای سنجش سطوح پروژسترون و کورتیکوسترون بر اساس روش کار موجود در کیت شرکت شیمیایی کیمین ساخت کشور آمریکا (Cayman Chemical Co) با استفاده از تکنیک الایزا انجام شد.

روش‌های آماری

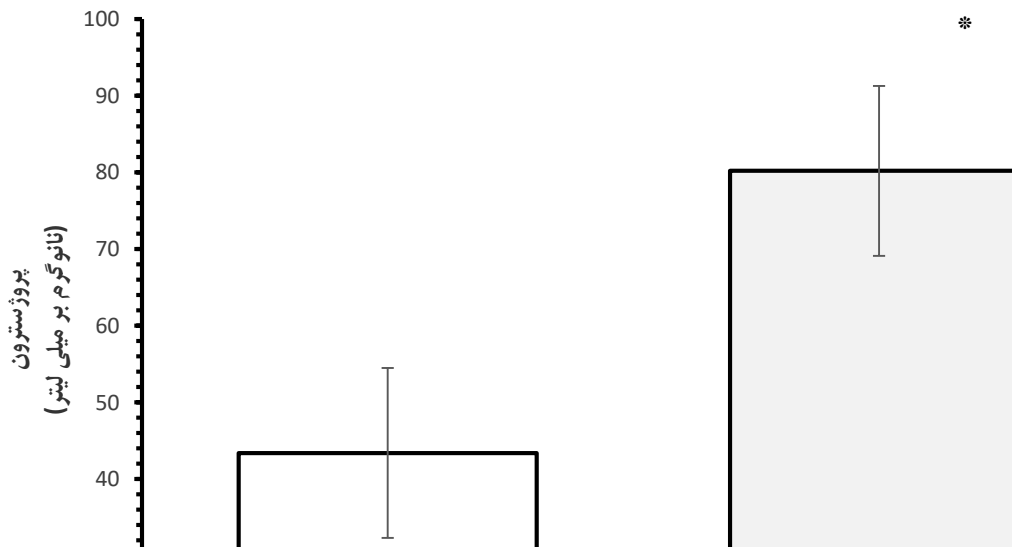
برای تجزیه و تحلیل یافته‌ها از آزمون شاپیروویلک برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه استفاده شد. آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه بین‌گروهی و در صورت معنی‌دار بودن، از آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌های دو به دو استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌های آماری $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی متغیرهای اصلی پژوهش در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	کنترل سالم	اوتیسم	اوتیسم + تمرین
کورتیکوسترون	۱۳۵/۵۰ ± ۳۵/۹۱	۲۱۳/۹۰ ± ۵۳/۸۲	۱۳۳/۸ ± ۴۴/۱۲
پروژسترون	۴۳/۴۰ ± ۲۰/۲۹	۸۰/۲۰ ± ۲۲/۰۴	۵۲/۳۳ ± ۲۰/۱۸



شکل ۱. تأثیر هشت هفته تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های کورتیکوسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم
* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. ** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه اوتیسم ($P < 0/005$)



شکل ۲. تاثیر هشت هفته تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های پروژسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم

* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل. ** تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه اوتیسم ($P < 0.05$)

شدت و مدت مورد مطالعه می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی در کاهش سطوح کاهش کورتیکوسترون در مدل آلزایمری پیشنهاد شود (۲۷). با این حال، رامامورسی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که تمرینات ورزشی تاثیرات ضد و نقیضی بر سطوح کورتیکوسترون داشته است (۲۸) که با نتایج تحقیق ما در تضاد است. به نظر می‌رسد عواملی همچون شدت و نوع تمرین، سن و جنسیت از عوامل موثر و مهم در تغییرات هورمون کورتیکوسترون می‌باشد.

از آنجاکه، گلوکوکورتیکوئیدها بر روند حافظه اثرات متفاوتی را اعمال می‌کنند، به طوری که در دوزهای متوسط تثبیت حافظه را تقویت می‌کنند اما در دوزهای فوق العاده پایین و یا بالا حافظه را تخریب می‌کنند. ضمناً اثرات آنها بر روند به‌خاطر آوردن در تضاد با اثرشان بر روند تثبیت اعمال می‌گردد (۲۹). همچنین مطالعات الکتروفیزیولوژی، عمل تعدیلی دوگانه کورتیکوسترون را بر روی شکل‌پذیری نورونی نشان داده است. بنابراین مشاهده شده است که آدرنالکتومی و یا سطح بالای گلوکوکورتیکوئیدها از شکل‌پذیری سیناپسی ممانعت به عمل آورده و گزارش شده که در موجودات زنده^۱ و شرایط آزمایشگاهی^۲ سطوح متوسط گلوکوکورتیکوئیدی با اشغال نسبی گیرنده‌های GR منجر به تسهیل پدیده تقویت طولانی مدت می‌شود (۳۰).

با اینحال، استرس و کورتیکوسترون ارتباط بسیار نزدیکی با هم دارند. استرس مزمن موجب آشفتگی هموستاز فیزیولوژیک

بحث

به طور کلی هدف از انجام پژوهش حاضر، اثر هشت هفته تمرین شنا بر سطوح هورمون‌های پروژسترون و کورتیکوسترون در موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم بود. در مطالعه حاضر مشاهده شد میزان کورتیکوسترون و پروژسترون موش‌های ماده بالغ مدل اوتیسم نسبت به موش سالم افزایش معنی‌داری یافت که همسو با مطالعه حاضر فری و لانزا (۲۰۱۰) نشان دادند که کورتیکوسترون پلازما و پروژسترون در مدل‌های موش ASD به طور معنی‌داری افزایش یافت (۱۰). همچنین یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد تمرین باعث کاهش میزان کورتیکوسترون شد که این نشان‌دهنده نحوه تاثیر یک دوره تمرین شنا بر روی مدل اوتیسمی از طریق تنظیم هورمونی می‌باشد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، آیدا و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که سطوح کورتیکوسترون پس از یک جلسه تمرین هوازی ۱۵ دقیقه‌ای در بین بیماران افسرده کاهش یافت و این کاهش با بهبود علائم افسردگی ذهنی همراه بود (۲۵). همچنین انتظاری و همکاران (۲۰۲۰) کاهش معنی‌دار سطوح کورتیکوسترون را متعاقب چهار هفته فعالیت‌بدنی اختیاری در رت‌های نژاد ویستار گزارش نمودند (۱۹). بابایی و همکاران (۲۰۱۸) نیز پس از شش هفته تمرین تداومی فزاینده شامل دویدن روی نوارگردان به مدت پنج روز در هفته در رت‌های در معرض یک دوره استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی کاهش معنادار کورتیکوسترون را گزارش کردند (۲۶). نقیبی و همکاران (۱۳۹۹) گزارش کردند، تمرین هوازی روی تردمیل با

1. In vivo

2. In vitro

داری یافت که این نشان‌دهنده نحوه تأثیر یک دوره تمرین شنا بر روی مدل اوتیسمی از طریق تنظیم هورمونی می‌باشد. همسو با نتایج تحقیق حاضر، شریفی و فروزان فر (۱۳۹۰) گزارش کرده‌اند تمرینات استقامتی موجب کاهش میزان سطح سرمی پروژسترون می‌گردد (۳۵) یا اکبر پور و همکاران (۱۴۰۰) نشان دادند که ۸ هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنی‌دار در سطوح سرمی استروژن و پروژسترون گردید (۳۶) همچنین مطالعات نشان داده‌اند که ورزش باعث کاهش (۳۷) یا تغییری در پروژسترون نمی‌شود (۳۸). ژاکلین (۲۰۰۷) به این نتیجه دست یافت که فعالیت ورزشی با شدت متوسط اختلالات هورمونه‌ای استرادیول و پروژسترون را کاهش می‌دهد (۳۹) اگرچه نتایج روکا نشان داد ورزش منجر به افزایش هورمون پروژسترون نمی‌شود (۴۰). یافته‌های وینت و همکاران و هاکنی و همکاران (۲۰۲۲) از این واقعیت حمایت می‌کنند که ورزش هوازی سطح هورمون استروژن و پروژسترون را کاهش می‌دهد. مکانیسم احتمالی می‌تواند به دلیل پتانسیل ورزش هوازی برای افزایش گلوبولین پیوند دهنده هورمون جنسی باشد، پروتئینی که از خون منتقل می‌شود و استروژن و پروژسترون آزاد در گردش خون را متصل می‌کند (۴۱). شواهد موجود در ادبیات، بهبود پارامترهای خونی و کاهش سطح پرولاکتین، استرادیول و پروژسترون را با تمرینات گزارش کرده است (۴۱). چندین سازگاری فیزیولوژیکی پس از ورزش در افراد نوروپتیک پیشنهاد شده است. ممکن است برخی از این سازگاری‌ها در کودکان مبتلا به ASD نیز رخ دهد. به طور خلاصه، تأثیر هورمون‌های جنسی بر هورمون‌هایی مانند کاتکولآمین‌ها، انسولین، کورتیزول و هورمون رشد و برخی از سازگاری‌های بیولوژیکی پس از ورزش شامل کاهش هورمون‌هایی مانند کورتیزول و گلوکوکورتیکوئیدها و بهبود سنتز انتقال‌دهنده‌های عصبی (مانند سروتونین و نورآدرنالین) و مواد افیونی (β -اندورفین) است (۴۲). کورتیزول بالاتر پلازما به معنای لیپولیز بالاتر و جذب کمتر گلوکز محیطی است و در نتیجه اتکای بیشتر به چربی به عنوان منبع سوخت ممکن است مورد انتظار باشد یک اثر احتمالی برای اکسیداسیون چربی است یکی دیگر از پارامترهای فیزیولوژیکی که ممکن است بر نتایج ما تأثیر بگذارد، نسبت استروژن به پروژسترون است که از آن حمایت می‌کنند که باید به اندازه کافی بالا باشد تا با متابولیسم انرژی تعامل داشته باشد. انسولین و کورتیزول

مغز می‌شود. پاسخ به استرس فیزیولوژیک شامل مکانیسم‌های نورونی و هورمونی است که موجب برقراری مجدد هموستاز می‌شود. یکی از این مکانیسم‌ها، فعالیت مسیر هیپوتالاموس / هیپوفیز / آدرنال^۱ است. در این مسیر، هیپوتالاموس موجب تقویت تولید فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین^۲ می‌شود که این فاکتور به نوبه خود موجب تحریک هورمون آدرنوکورتیکوتروپین^۳ در غده هیپوفیز می‌شود. در ادامه، این هورمون به غدد فوق کلیوی دستور آزاد کردن هورمون کورتیزول را (کورتیکوسترون در جوندگان) می‌دهد. در حالت عادی، زمانیکه عامل استرس را متوقف شود یا تهدیدی برای اندام‌های بدن باشد، یک سیستم یکپارچه حلقه بازخورد منفی موجب توقف تولید هورمون کورتیزول می‌شود؛ اما قرار گرفتن در معرض عوامل استرس زای واقعی یا تلقینی درازمدت، موجب تولید مداوم کورتیزول و در نتیجه، مختل شدن سیستم بازخورد منفی می‌شود. با این حال، تمرین با تعدیل فعالیت مسیر هیپوتالاموس / هیپوفیز / آدرنال و سیستم بازخورد منفی نقش بسزایی در کاهش تولید کورتیکوسترون داشته است (۲۶).

بعلاوه، یافته‌ها نقش گلوکوکورتیکوئیدها را در تنش‌ها تایید می‌کند و نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها به عنوان یک جزء مهم در پاسخ به استرس، از طریق تغییر در بیوشیمی و ساختار برخی از مناطق مغز مانند هیپوکامپ و آمیگدال، در پاتوفیزیولوژی رفتار ناشی از استرس نقش دارند (۳۱). بر این اساس، ورزش می‌تواند سطح کورتیکوسترون را به تنهایی کاهش دهد که این نشان‌دهنده تأثیر قوی ورزش بر سطح کورتیکوسترون است. اگرچه یافته‌های مربوط به تغییرات کورتیکواستروئیدها پس از ورزش متفاوت است (۳۱) ولی با اینحال مطالعه ما با مطالعاتی که نشان می‌دهد ورزش منجر به کاهش سطح هورمون‌های استرس مانند کورتیکوسترون و کورتیزول می‌شود مطابقت دارد (۳۲، ۳۳). که دلیل آن می‌تواند بدلیل نقش ورزش به عنوان یک عامل بافر در اختلالات عصبی غدد درون ریز، ایمنی و رفتاری ناشی از استرس باشد (۳۱) که در صورت وجود استروژن، کاهش کورتیکوسترون در کاهش سطح هورمون استرس موثرتر خواهد بود (۳۴).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد میزان پروژسترون در گروه اوتیسم + تمرین نسبت به گروه اوتیسم کاهش معنی

1. Hypothalamus/Pituitary /Adrenal
2. Corticotropin Releasing Factor
3. Adrenocorticotropin

می‌شود برای تبیین بهتر از متغیرهای دیگری همچون کورتیزول و غیره را همراه با پروژسترون و کورتیکوسترون مورد ارزیابی قرار داد. تا برای جمعیت مبتلا به اختلال ASD مناسب‌تر باشد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، تمرین شنا مورد مطالعه می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی در کاهش پروژسترون و کورتیکوسترون در مدل اوتیسم پیشنهاد شود. از آنجاییکه میزان تغییرات ترشح هورمون‌های کورتیکوسترون و پروژسترون پس از شنا در این مطالعه بررسی شده است، لذا نیاز به انجام مطالعات بیشتر جهت اندازه‌گیری‌های مکرر در طول یک بازه زمانی مشابه می‌باشد. از سویی دیگر، به نظر می‌رسد تأثیر تمرینات شنا در حیوانات مبتلا به اوتیسم می‌تواند تغییرات بیولوژیکی موثری ایجاد کند که مطالعات بیشتری برای حمایت از مدل تئوریک ورزش به عنوان یک عامل موثر در بهبود اوتیسم مورد نیاز است. هرچند پیشنهاد می‌شود که مطالعات بیشتری برای تعیین نوع، شدت و مدت زمان تمرین انجام شود. بنابراین ورزش شنا ممکن است برای افراد مبتلا به اختلال اوتیسم مربوط به پروژسترون و کورتیکوسترون مفید باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی است. نویسندگان مراتب قدردانی خود را از کارکنان موسسه اختلالات شناختی و رفتاری سالاری که در اجرای این پژوهش همکاری داشتند، اعلام می‌کنند.

رسوب چربی را هم در حیوانات آزمایشگاهی و هم در انسان ترویج می‌کنند، در حالی که کاتکول‌آمین‌ها و GH لیپولیز را تحریک می‌کنند. علاوه بر این، پروژسترون در طول ورزش، سطوح انسولین را تغییر می‌دهند که تفاوت در انسولین پلازما می‌تواند متابولیسم کربوهیدرات، جذب گلوکز و اکسیداسیون کل کربوهیدرات را تحت تأثیر قرار دهد و نهایتاً استروژن و پروژسترون ترشح GH ناشی از ورزش را افزایش دهد (۴۳).

از سویی، به طور معمول تصور می‌شود که هورمون‌ها از غدد درون‌ریز محیطی (غدد جنسی، آدرنال و جفت) ترشح می‌شوند و می‌توانند در مکان‌های هدف دوردست، از جمله مکان‌های عمل که واسطه ASD یا اختلالات همراه مانند صرع هستند، اثراتی داشته باشند. مغز می‌تواند استروئیدهای محیطی را به استروئیدهای عصبی فعال متابولیزه کند یا استروئیدهای جدید مستقل از ترشح غدد محیطی (نورواستروئیدها) تولید کند. به این ترتیب، هورمون‌ها می‌توانند رویدادهای درون سلولی را واسطه کنند و اثراتی شبیه انتقال‌دهنده‌های عصبی برای القای پاسخ‌های عصبی شیمیایی در سلول‌های مجاور داشته باشند. برخی از برجسته‌ترین اثرات هورمون‌ها تغییر آستانه پاسخ بیولوژیکی یا رفتاری به محرک‌های محیطی است و در صورت بروز تغییرات ظریف یا پویا در استروئیدها، هموستاز می‌تواند مختل شود. بنابراین، مهم است که نقش سیستم غدد درون‌ریز را در اختلالات رشد عصبی زودرس مانند ASD در نظر گرفت (۵)، که در آن پیامدهای رفتاری و بیولوژیکی تا حد زیادی در طول عمر بدون تغییر باقی می‌مانند. در پایان برای درک بهتر اینکه کدام مداخلات ورزشی خاص انجام شود، تحقیقات بیشتری لازم است و پیشنهاد

منابع

- Murphy CM, Wilson CE, Robertson DM, Ecker C, Daly EM, Hammond N, et al. Autism spectrum disorder in adults: diagnosis, management, and health services development. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2016;12:1669-86. doi.org/10.2147/NDT.S65455.
- Lord C, Charman T, Havdahl A, Carbone P, Anagnostou E, Boyd B, et al. The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10321):271-334. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01541-5.
- Qiu S, Lu Y, Li Y, Shi J, Cui H, Gu Y, et al. Prevalence of autism spectrum disorder in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*. 2020;284:112679. doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112679.
- Chiarotti F, Venerosi A. Epidemiology of autism spectrum disorders: a review of worldwide prevalence estimates since 2014. *Brain sciences* 2020;10(5):274. doi: 10.3390/brainsci10050274.
- Lianza DC. The role of progestogen neurosteroids in behaviors relevant for autism spectrum disorders: *State University of New York at Albany*; 2014.
- Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of learning and memory*. 2014;112:17-29. doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.017.
- Yazdanshenas A, Peeri M, Azarbyjani M. The Effect of Voluntary Training on Testosterone and Corticosterone Levels in Male Rats Following Maternal Separation. *The Horizon of Medical Sciences*. 2018;24(4):316-23 [In Persian].

8. Gasser BA, Kurz J, Dick B, Mohaupt MG. Steroid metabolites support evidence of autism as a spectrum. *Behavioral Sciences*. 2019;9(5):52. doi.org/10.3390/bs9050052.
9. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015;94(S161):8-16. doi.org/10.1111/aogs.12771.
10. Frye CA, Llaneza DC. Corticosteroid and neurosteroid dysregulation in an animal model of autism, BTBR mice. *Physiology & behavior*. 2010;100(3):264-7. doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.005.
11. Zheng H-F, Wang W-Q, Li X-M, Rauw G, Jean-Michel Le MellÃ ÄÄ, Baker GB. Neuroactive steroids and related steroids in autism spectrum disorders. *Neuropsychiatry*. 2018;8(2):468-76. DOI:10.4172/Neuropsychiatry.1000368
12. Whitaker-Azmitia PM, Lobel M, Moyer A. Low maternal progesterone may contribute to both obstetrical complications and autism. *Medical hypotheses*. 2014;82(3):313-8. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.018.
13. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular psychiatry*. 2015;20(3):369-76. DOI: 10.1038/mp.2014.48.
14. Deng H-Z, You C, Xing Y, Chen K-Y, Zou X-B. A family-based association study of CYP11A1 and CYP11B1 gene polymorphisms with autism in Chinese trios. *Journal of Child Neurology*. 2016;31(6):733-7. DOI: 10.1177/0883073815620672.
15. Salvador A. Steroid hormones and some evolutionary-relevant social interactions. *Motivation and Emotion*. 2012;36(1):74-83. doi.org/10.1007/s11031-011-9265-2.
16. Ahmadi M, Vatandoust M, Hashemi Chashemi SZ. The Effect of a voluntary physical activity on corticosterone and anxiety levels during and after pregnancy in mice. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2022. [In Persian].
17. Safari MA, Koushkie Jahromi M, Rezaei R, Aligholi H, Brand S. The effect of swimming on anxiety-like behaviors and corticosterone in stressed and unstressed rats. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(18):6675. [In Persian].
18. Sigwalt A, Budde H, Helmich I, Glaser V, Ghisoni K, Lanza S, et al. Molecular aspects involved in swimming exercise training reducing anhedonia in a rat model of depression. *Neuroscience*. 2011;192:661-74. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.075.
19. Entezari Z, Babaei A, Rahmati-Ahmadabad S. Effect of Voluntary Exercise Training on Corticosterone Level and Immobility Behavior Induced by Chronic Stress in Rats. *Caspian Journal of Neurological Sciences*. 2020;6(3):164-9. [In Persian].
20. Lin T-W, Shih Y-H, Chen S-J, Lien C-H, Chang C-Y, Huang T-Y, et al. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice. *Neurobiology of learning and memory*. 2015;118:189-97. DOI: 10.1016/j.nlm.2014.12.005.
21. Hirsch MM, Deckmann I, Santos-Terra J, Staevie GZ, Fontes-Dutra M, Carello-Collar G, et al. Effects of single-dose antipurinergic therapy on behavioral and molecular alterations in the valproic acid-induced animal model of autism. *Neuropharmacology*. 2020;167:107930. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107930.
22. Barzegari A, Amouzad Mahdirezai H, Hanani M, Yaghoubi MS, Delfani hosseiny SN, Salehi A. The Effect of a Period of Swimming Exercise on Glucose and Insulin in Mice with Autism. *Razi Journal of Medical Sciences*. 2022;29(8):8-16. [In Persian].
23. Bashiri H, Enayati M, Bashiri A, Salari A-A. Swimming exercise improves cognitive and behavioral disorders in male NMRI mice with sporadic Alzheimer-like disease. *Physiology & behavior*. 2020;223:113003. [In Persian].
24. Akbarpour M, Jahanmehr A. The effect of 8 weeks strength - endurance training at morning and evening on interleukin-6 and C-reactive protein in overweight men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2020;8(15):126-39. [In Persian].
25. Ida M, Ida I, Wada N, Sohmiya M, Tazawa M, Shirakura K. A clinical study of the efficacy of a single session of individual exercise for depressive patients, assessed by the change in saliva free cortisol level. *BioPsychoSocial medicine*. 2013;7(1):1-11. DOI: 10.1186/1751-0759-7-18.
26. Babaei A, Nourshahi M, Jameie SB, Fayaz Milani R, Haghparast A. The Protective Effect of Interval and Continuous Exercise Training on Corticosterone, Weight Gain and Behavioral Despair in Rats Following a Period of Chronic Unpredictable Stress. *Sport Physiology*. 2018;10(39):75-86 [In Persian].
27. Naghibi S, Barzegari A, Rostami M. The effect of 12 weeks of aerobic exercise training on depressive behaviors, testosterone and corticosterone levels in rats with Alzheimer's. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2021;8(2):109-18. [In Persian].
28. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. *Rheumatic Disease Clinics*. 2016;42(1):15-31. DOI: 10.1016/j.rdc.2015.08.002.
29. Flood JF, Vidal D, Bennett EL, Orme AE, Vasquez S, Jarvik ME. Memory facilitating and anti-amnesic effects of corticosteroids. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1978;8(1):81-7. DOI: 10.1016/0091-3057(78)90127-2.
30. Dominique J-F, Roozendaal B, McGaugh JL. Stress and glucocorticoids impair retrieval of long-term spatial memory. *Nature*. 1998;394(6695):787-90. DOI: 10.1038/29542.
31. Yakhkeshi R, Roshani F, Akhoundzadeh K, Shafia S. Effect of treadmill exercise on serum corticosterone, serum and hippocampal BDNF, hippocampal apoptosis and anxiety behavior in an ovariectomized rat model of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Physiology & Behavior*. 2022;243:113629. DOI: 10.1016/j.physbeh.2021.113629.
32. Nabkasorn C, Miyai N, Sootmongkol A, Junprasert S, Yamamoto H, Arita M, et al. Effects of physical exercise on depression, neuroendocrine stress hormones and physiological fitness in adolescent females with depressive symptoms. *European Journal of Public Health*. 2005;16(2):179-84. DOI: 10.1093/eurpub/cki159.
33. Droste SK, Schweizer MC, Ulbricht S, Reul JM. Long-Term Voluntary Exercise and the Mouse Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis: Impact of Concurrent Treatment with the Antidepressant Drug Tianeptine. *Journal of Neuroendocrinology*. 2006;18(12):915-25. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2006.01489.x.

34. Jones AB, Gupton R, Curtis KS. Estrogen and voluntary exercise interact to attenuate stress-induced corticosterone release but not anxiety-like behaviors in female rats. *Behavioural Brain Research*. 2016;311:279-86. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.05.058.
35. Sharifi, Farzan F. The effect of a period of endurance training on the luteal phase of female athletes. 2011. [In Persian].
36. Akbarpour M, Fathollahi Shoorabeh F, Yousefvand M, Ghasemi M, Mehranpour A. The effect of aerobic exercise and pomegranate juice consumption on serum levels of estrogen, progesterone and P53 protein in women with breast cancer. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2021;24(3):6-15. [In Persian].
37. Kossman DA, Williams NI, Domchek SM, Kurzer MS, Stopfer JE, Schmitz KH. Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2011;111(6):1687-93. doi: 10.1152/jappphysiol.00319.2011..
38. Schmitz KH, Williams NI, Kontos D, Domchek S, Morales KH, Hwang W-T, et al. Dose-response effects of aerobic exercise on estrogen among women at high risk for breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2015;154:309-18. doi: 10.1007/s10549-015-3604-z
39. Stoddard JL, Dent CW, Shames L, Bernstein L. Exercise training effects on premenstrual distress and ovarian steroid hormones. *European journal of applied physiology*. 2007;99:27-37. DOI: 10.1007/s00421-006-0313-7
40. Nakamura Y, Aizawa K, Imai T, Kono I, Mesaki N. Hormonal responses to resistance exercise during different menstrual cycle states. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(6):967-73. DOI: 10.1249/MSS.0b013e3182019774.
41. Ravichandran H, Janakiraman B. Effect of Aerobic Exercises in Improving Premenstrual Symptoms Among Healthy Women: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Women's Health*. 2022;14:1105-14. DOI: 10.2147/IJWH.S371193.
42. Carey M, Sheehan D, Healy S, Knott F, Kinsella S. The Effects of a 16-Week School-Based Exercise Program on Anxiety in Children with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(9):5471. DOI: 10.3390/ijerph19095471.
43. Ortega-Santos CP, Barba-Moreno L, Cupeiro R, Peinado AB. Substrate oxidation in female adults during endurance exercise throughout menstrual cycle phases: IronFEMME pilot study. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2018;13(3):553-65. DOI: <https://doi.org/10.14198/jhse.2018.133.07>.



The effect of eight weeks of swimming training on the levels of progesterone and corticosterone hormones in adult female rats model of autism

Mohammad Hassan Dashti Khavidaki¹, Ali Barzegari¹ *, Hassan Amouzad Mahdirezai²

1. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Payam Nour University, Tehran, Iran
2. MSc, Department of Exercise Physiology, Tehran Central Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 2023/06/03

Revised: 2023/08/01

Accepted: 2023/11/16

Abstract

*Correspondence:

Email:

ali_barzegari@pnu.ac.ir

Introduction and Purpose: Autism disorder has increased dramatically in the last decade and is becoming a global epidemic threat, and it is possible that sports activity can be a non-pharmacological method to reduce autism. Therefore, the aim of the present study was the effect of eight weeks of swimming training on the levels of progesterone and corticosterone hormones in adult female rats model of autism.

Materials and Methods: Male and female C57BL6 mice were placed in a cage for mating after two weeks of adaptation to the environment. Then, in order to cause disease in mice, the animals were divided into control and autism groups on the 12th day of pregnancy. In the autism group, pregnant rats received a dose of 600 mg/kg intraperitoneally with valproate. After that, children were allowed to be born. Animals were divided into 3 groups and 10 heads each (autism without Training, autism with Training, control). The animals were subjected to swimming Training for 8 weeks (56 days) from the age of 28 days to the age of 56 days. Progesterone and corticosterone hormone levels were measured by ELISA method.

Results: The results showed that the difference in the amount of corticosterone between the groups was significant ($P=0.000$). The results showed that the Training + autism group showed a significant decrease in the amount of corticosterone compared to the autism group. Also, a significant difference in progesterone levels was observed among the studied groups ($P=0.001$). The results also showed that the Training + autism group showed a significant decrease in progesterone levels compared to the autism group ($P=0.016$).

Discussion and Conclusion: Swimming, it seems, may be able to reduce progesterone and corticosterone hormone levels and be beneficial for people with autism.

Key Words: Autism, Progesterone, Corticosterone, Swimming Training.