Journal of Sport Biosciences

University of Tehran Press

Online ISSN: 2676-4148

The Effect of High-Intensity Interval Swimming Training on Cytochrome C and ATP in Hippocampal Cells of Rats with Parkinson's Disease

Hassan Estakhr[1], Sara Hojjati[2]✉, Mehrzad Moghadasi[3], Mohammad Amin Edalatmanesh[4]

1. Department of Exercise Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran E-mail estakhrhasan@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Exercise Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran E-mail sarah_hojjati@yahoo.com
3. Department of Exercise Physiology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran. E-mail mehrzad.moghadasi@gmail.com
4. Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran E-mail amin.edalatmanesh@gmail.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:
Received:
3 September 2024
Received in revised form:
29 December 2024
Accepted:
18 February 2025
Published online:
5 March 2025

Keywords:
ATP,
Cyt c,
HIIT,
Parkinson.

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's Disease (PD) leads to mitochondrial damage due to the production of reactive oxygen species. The effect of exercise on improving PD through changes in Cyt c and mitochondrial ATP levels in hippocampal cells remains unclear. Therefore, this study aimed to investigate the effect of high-intensity interval swimming training on Cyt c and ATP levels in the hippocampal cells of rats with Parkinson's disease.

Methods: Twenty-one male Wistar rats were divided into three groups: exercise + Parkinson, Parkinson, and control. Swimming training for the exercise group consisted of 20 repetitions of 30 seconds with 30 seconds of rest. Cyt c gene expression was measured using real-time PCR, and tissue ATP concentration was measured using ELISA and a special kit. Data were analyzed using one-way ANOVA at a significance level of $P<0.05$

Results: Results showed that Parkinson's induction increased Cyt c levels in the PD group compared to the control group ($P=0.001$). Also, significant differences in Cyt c were observed between groups ($P=0.001$). Furthermore, ATP in the exercise + Parkinson's and Parkinson's groups decreased significantly compared to the control group and increased significantly in the exercise + Parkinson's group compared to the Parkinson's group ($P=0.001$).

Conclusion: The findings suggest that HIIT swimming training may improve mitochondrial function. Therefore, this type of exercise is recommended for individuals with PD.

Cite this article: Estakhr H., Hojjati S., Moghadasi M., Edalatmanesh M.A. The Effect of High-Intensity Interval Swimming Training On Cytochrome C and ATP in Hippocampal Cells of Rats with Parkinson's Disease. *Journal of Sport Biosciences*. 2024.16(4); 57-70.

DOI:http://doi.org/10.22059/jsb.2025.381588.1648.

Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: https://jsb.ut.ac.ir/ | Email: jsb@ut.ac.ir.

© The Author(s). Publisher: University of Tehran Press.

University of Tehran Press

Journal of Sport Biosciences

Online ISSN: 2676-4148

Extended Abstract

Introduction

Parkinson's disease (PD) causes mitochondrial damage through the production of reactive oxygen species. The impact of exercise on improving PD, particularly in relation to changes in the levels of mitochondrial cytochrome c (Cyt c) and adenosine triphosphate (ATP) in hippocampal cells, is not well understood. Therefore, this study aimed to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) on Cyt c and ATP levels in the hippocampal cells of rats with PD. PD is a disorder that affects both the central and peripheral nervous systems, significantly affects the individual's quality of life. ATP serves as a crucial source of energy for cellular use and storage. Cytochrome c is a multifunctional enzyme that plays a vital role in cell survival and death, participates in electron transport as part of the mitochondrial electron transport chain, and is essential for energy production in cells.

Methods

In this experimental study, twenty-one male Wistar rats were divided into three groups: a healthy control group, a PD group, and an PD + exercise group. PD was induced using reserpine. A catalepsy test was conducted to confirm the successful induction of the disease. Additionally, three rats were selected for brain tissue imaging to validate the model. The rats in the exercise group underwent six weeks of HIIT, which consisted of 20 intervals of 30 seconds of swimming followed by 30 seconds of rest. Cyt c gene expression was measured using real-time PCR, and ATP concentration was assessed using the ELISA method. Data were analyzed using one-way ANOVA, and post hoc LSD tests using SPSS version 19 with a significance level set at $P<0.05$.

Results

Data indicated that the induction of PD led to an increased level of cytochrome c (Cyt c) in the PD group compared to the healthy control group ($P=0.001$). The results demonstrated a significant difference in the concentration of Cyt c between the two groups ($P=0.001$). Additionally, we observed that ATP levels in both the exercise group and the PD group were significantly lower compared to the control group. However, ATP levels significantly increased in the exercise group compared to the PD group ($P=0.001$)

Conclusion

The impact of various exercise intensities on molecular changes is still not fully understood. However, exercise is recognized as a strong promoter of mitochondrial capacity, and research is ongoing to determine the optimal level of exercise that enhances mitochondrial biogenesis. HIIT has shown effectiveness in improving, preserving, and regenerating dopaminergic neurons in the brains of individuals with PD, as well as enhancing mitochondrial function. Additionally, HIIT swimming exercise has proven effective in improving mitochondrial function, making it a recommended exercise option for people with PD.

Ethical Considerations: Sourced from the Animal Breeding Centre at the Shiraz branch of Islamic Azad University, with ethical clearance granted under reference code IR.IAU.SHIRAZ.REC.1403.026.

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments: We would like to express our heartfelt gratitude to the staff of the animal and pathology laboratory at Shiraz Islamic Azad University, as well as everyone who contributed to the success of this research.

علوم زیستی ورزشی
انتشارات دانشگاه تهران
شاپا الکترونیکی: ۲۶۷۶-۴۱۴۸

اثر تمرین تناوبی شنا با شدت زیاد بر سیتوکروم C و ATP سلول‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون

حسن استخر[۱]، سارا حجتی[۲]✉، مهرزاد مقدسی[۳]، محمدامین عدالت‌منش[۴]

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران رایانامه: estakhrhasan@gmail.com
۲. نویسندهٔ مسئول، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. رایانامه: sarah_hojjati@yahoo.com
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. رایانامه: mehrzad.moghadasi@gmail.com
۴. گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران. رایانامه: amin.edalatmanesh@gmail.com

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۳
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۳۰
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۱۵

کلیدواژه‌ها:
پارکینسون
تمرین تناوبی شنا با شدت زیاد
ATP
Cyt c.

چکیده

مقدمه: پارکینسون به آسیب میتوکندری در اثر تولید گونه‌های فعال اکسیژن منجر می‌شود. اثر فعالیت ورزشی بر بهبود پارکینسون به‌واسطهٔ تغییر در سطح Cyt c و ATP میتوکندری سلول‌های هیپوکامپ به‌درستی مشخص نیست، ازاین‌رو پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر تمرین تناوبی شنا با شدت زیاد بر Cyt c و ATP سلول‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون انجام گرفت.

روش پژوهش: ۲۱ سر موش صحرایی از نژاد ویستار در سه گروه تمرین+ پارکینسون، پارکینسون و کنترل قرار گرفتند. تمرین شنا برای گروه تمرین شامل ۲۰ تکرار ۳۰ ثانیه‌ای با ۳۰ ثانیه استراحت بود. بیان ژن Cyt c با استفاده از روش Real-time PCR و غلظت بافتی ATP با روش الایزا و کیت مخصوص اندازه‌گیری شد. به‌منظور تجزیه‌وتحلیل اطلاعات از آزمون تحلیل واریانس یکراهه و در سطح معناداری P<۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که القای پارکینسون سبب افزایش سطح Cyt c در گروه پارکینسون نسبت به گروه کنترل شد (P=/۰۰۱). نتایج نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌ها در غلظت Cyt c وجود دارد (P=۰/۰۰۱). همچنین ATP در گروه تمرین + پارکینسون و پارکینسون نسبت به گروه کنترل به‌طور چشمگیری کاهش و در گروه تمرین + پارکینسون نسبت به گروه پارکینسون به‌طور معناداری افزایش یافت (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به‌نظر می‌رسد تمرین تناوبی شنا با شدت بالا می‌تواند در بهبود عملکرد میتوکندریایی مؤثر باشد. بنابراین اجرای این نوع تمرینات برای افراد مبتلا به پارکینسون توصیه می‌شود.

استناد: استخر، حسن؛ حجتی، سارا؛ مقدسی، مهرزاد؛ عدالت‌منش، محمدامین. اثر تمرین تناوبی شنا با شدت زیاد بر سیتوکروم C و ATP سلول‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون. *نشریهٔ علوم زیستی ورزشی*. (۴)۱۶، ۷۰-۵۷.

DOI:http://doi.org/10.22059/jsb.2025.381588.1648.

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کریتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.| آدرس نشریه: https://jsb.ut.ac.ir/ | ایمیل: jsb@ut.ac.ir

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

بیماری پارکینسون دومین اختلال شایع عصبی است که به ایجاد ناتوانی‌های زیادی در سطح جهان منجر می‌شود [۱]. پارکینسون یک اختلال چندوجهی سیستم عصبی مرکزی و محیطی است که کیفیت زندگی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲]. سازوکارهای زمینه‌ای پارکینسون نامشخص است و یافتن درمان‌های کارامد را دشوار می‌کند [۳]. آدنوزین تری فسفات (ATP) منبع انرژی برای استفاده و ذخیره‌سازی در سطح سلولی است. ساختار ATP یک تری فسفات نوکلئوسیدی است که از یک پایهٔ نیتروژن‌دار (آدنین)، یک قند ریبوز و سه گروه فسفات با پیوند متوالی تشکیل شده است [۴]. سیتوکروم C (Cyt c) یک آنزیم چندعملکردی است که در بقا و مرگ سلولی نقش دارد و در انتقال الکترون به‌عنوان بخشی از زنجیرهٔ انتقال الکترون میتوکندری شرکت می‌کند، بنابراین بخش ضروری از فرایند تولید انرژی است [۵]، ازاین‌رو Cyt c یکی از پروتئین‌های میتوکندری است که با فعال شدن سلول توسط یک محرک آپوپتوز در سیتوزول آزاد می‌شود [۶]. اخیراً نقص تنفسی میتوکندری به‌عنوان عامل اصلی بیماری پارکینسون ظاهر شده است [۷] بیماری پارکینسون به آسیب میتوکندری ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در اثر اختلال در زنجیرهٔ انتقال الکترون منجر می‌شود [۸] آسیب به میتوکندری سبب آزادسازی سیتوکروم C (Cyt c) در سیتوزول می‌شود که می‌تواند به‌عنوان پراکسیداز و تولید رادیکال‌های آزاد عمل کند [۹]، این حالت نیز با کمبود کمپلکس میتوکندری و کاهش ATP مشخص می‌شود [۱۰]. از آنجایی که مغز حدود ۲۰ درصد اکسیژن دریافتی از شش‌ها را مصرف می‌کند، بنابراین به مقدار زیادی انرژی نیاز دارد که از طریق ATP تأمین می‌شود. کاهش در تولید ATP مغزی به‌دلیل بیماری پارکینسون به مرگ سلولی منجر می‌شود [۱۱] این مسیر سبب کاهش فزایندهٔ نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ جسم سیاه و در نهایت بروز علائم بیماری پارکینسون می‌شود [۱۲]. میتوکندری‌ها نه‌تنها در انتقال الکترون، فسفوریلاسیون اکسیداتیو نقش کلیدی دارند، بلکه منبع اصلی رادیکال‌های آزادند و در هموستاز کلسیم و تنظیم و تحریک مسیرهای مرگ سلولی مؤثرند [۱۳]، ازاین‌رو تخریب میتوکندری ناشی از بیماری پارکینسون به نکروز و آپوپتوز نورون‌ها منجر می‌شود [۱۳]. مشخص شده است در اثر پارکینسون، سطح Cyt c در محیط سیتوزول افزایش می‌یابد و به‌دلیل اختلال در عملکرد میتوکندری، تولید ATP در نورون‌ها به‌شدت کاهش پیدا می‌کند [۱۴]. بر اثر این رویدادها، غلظت کلسیم در درون سیتوزول افزایش می‌یابد و حفظ هموستاز کلسیم در چنین شرایطی به مقدار زیادی انرژی به شکل ATP نیاز دارد که این حالت به اختلال در عملکرد میتوکندری منجر می‌شود [۱۴].

از آنجا که در بیشتر اوقات به‌دلیل شدت یافتن بیماری پارکینسون، بهبود شرایط به‌کندی و سخت صورت می‌گیرد و از طرف دیگر بروز مقاومت دارویی سبب پیشرفت بیشتر بیماری می‌شود، می‌توان تمرین و فعالیت بدنی را به‌عنوان یک روش درمانی در برابر پارکینسون مطرح کرد [۱۵]. پژوهش‌های گذشته نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله پارکینسون مؤثر است [۱۶]. برخی پژوهش‌ها بیان کرده‌اند فعالیت ورزشی می‌تواند به‌عنوان یک روش درمانی در کاهش تخریب میتوکندری ناشی از پارکینسون مؤثر باشد. برای نمونه مشاهده شده است که یک دوره تمرین هوازی روی تردمیل به کاهش انتشار Cyt c و کاهش کسری ATP منجر شد [۱۷]. اگرچه افزایش سطح پروتئین‌های کمپلکس ۱، بهبود عملکرد میتوکندری و به‌تبع آن افزایش تولید ATP در موش‌های نر مدل C57BL/6 پارکینسونی پس از شش هفته فعالیت استقامتی روی تردمیل [۱۸] و در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پارکینسونی پس از چهار هفته فعالیت روی تردمیل [۱۹] گزارش شده است، اما اثر تمرینات تناوبی شدید (HIIT) از نوع شنا بر تغییرات Cyt c و ATP در نمونه‌های مبتلا به پارکینسون مشخص نیست.

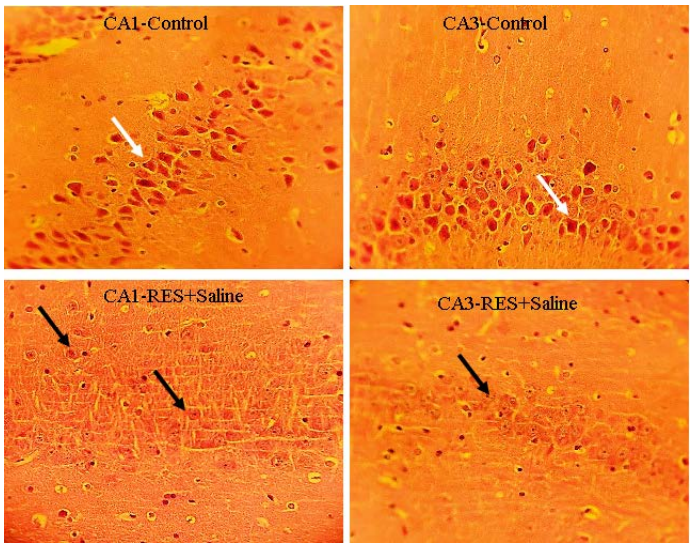
تمرینات HIIT، شیوهٔ جدیدی از تمرینات ورزشی است که از وهله‌های شدید هوازی همراه با دوره‌های استراحتی با شدت پایین تا متوسط یا غیرفعال تشکیل می‌شود [۲۰]. همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که اجرای تمرینات در آب بر خلاف تمرینات در خشکی، به‌دلیل خواص هیدرودینامیکی و ایجاد شرایط بی‌وزنی موجب کاهش صدمات ناشی از تمرین می‌شود [۲۱]. علاوه بر این به‌دلیل قابلیت تسهیل حرکات در آب، آب‌درمانی به‌عنوان یک شیوهٔ درمانی برای بیماران مبتلا به پارکینسون تجویز می‌شود. به‌طوری‌که مشاهده شده است آب‌درمانی می‌تواند در کاهش ناتوانی ناشی از بیماری پارکینسون مؤثر باشد [۲۲]. اگرچه عنوان شده است که سازگاری این نوع تمرینات ترکیبی از سازگاری‌های محیطی، عصبی و قلبی- عروقی است [۲۳]، اما اثر این نوع تمرینات بر سطح فاکتورهای بیوانرژتیک مغزی مانند Cyt c و ATP در بیماری پارکینسون به‌درستی مشخص نیست. با توجه به اطلاعات موجود در خصوص بیماری پارکینسون، عواملی مانند ROS، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب میتوکندریایی و کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از مهم‌ترین عوامل از بین رفتن نورون‌های دوپامینرژیکی هستند [۲۴] و اینکه تمرین و فعالیت‌های بدنی از راه‌های مبارزه و تعدیل عوامل مذکور است و علاوه بر این به‌دلیل آثار متفاوت شدت، مدت و نوع تمرین بر بیماری پارکینسون [۲۵] و از سوی دیگر با توجه به مشخص نبودن اثر تمرین HIIT بر مسیر Cyt c و ATP هیپوکامپ موش‌های مدل پارکینسونی، تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر شش هفته تمرین تناوبی با شدت زیاد بر Cyt c و ATP سلول‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری پارکینسون انجام گرفت.

روش‌شناسی پژوهش

در این پژوهش، ۲۱ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین سنی ۱±۹ هفته و میانگین وزن ۱۰±۲۰۰ گرم وارد مطالعه شدند. نمونه‌ها از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات سرم‌سازی رازی خریداری شدند و به آزمایشگاه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انتقال یافتند. نمونه‌ها در محیطی با دمای ۱±۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۱۵±۴۵ درصد و چرخهٔ روشنایی – تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت نگهداری شدند، درحالی‌که آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. طرح تحقیق و روش انجام کار توسط کمیتهٔ اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز ثبت و تأیید شد (IR.IAU.SHIRAZ.REC.1403.026) و حیوانات بر اساس معاهدهٔ هلسینکی و قوانین رعایت حقوق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی نگهداری شدند.

برای ایجاد سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه، آنها به مدت یک هفته در آزمایشگاه نگهداری شدند. سپس برای القای بیماری پارکینسون، مادهٔ رزرپین (ساخت شرکت سیگما آلدریچ هند) در ۰/۰۳ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شد و با اضافه کردن آب مقطر، به غلظت ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر رسید. سپس به‌صورت درون‌صفاقی به مدت پنج روز متوالی تزریق شد [۲۶]. برای تأیید القای بیماری پارکینسون از آزمون کاتالاپسی استفاده شد. در آزمون کاتالاپسی، حیوان روبه‌روی یک میلهٔ بارفیکس چوبی و روی یک سکو قرار می‌گرفت. ارتفاع میلهٔ بارفیکس از سکو، ۹ سانتی‌متر و قطر میله ۰/۹ سانتی‌متر بود. در این آزمون، مدت زمانی که هر دو دست حیوان به‌صورت ثابت روی میلهٔ افقی قرار می‌گرفت، اندازه‌گیری و ثبت شد. حداکثر زمانی باقی ماندن روی میلهٔ افقی ۳۰ ثانیه در نظر گرفته شد. زمان قطع آزمایش زمانی بود که حیوان یکی از دستان خود را از روی میله بردارد یا اینکه سر خود را به‌طور جست‌وجوگرایانه تکان دهد. این کار سه مرتبه با فواصل ۳ دقیقه تکرار شد [۲۷]. علاوه بر آزمون کاتالپسی، سه سر موش صحرایی نیز برای انجام عکس‌برداری از بافت مغز جهت تأیید مدل انتخاب شدند. همان‌طورکه در شکل ۱ مشخص است، میکروگراف حاصل از نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ نشان می‌دهد که در گروه RES+Saline دریافت‌کنندهٔ رزرپین و نرمال سالین، (گروه القای بیماری پارکینسون) نورون‌های تحلیل‌رفته،

سیتوپلاسم رنگ‌نشده، هسته‌های متراکم یا قطعه‌قطعه شده و غشای سلولی آسیب‌دیده مشخص است. این علائم آسیب سلولی در هر دو ناحیهٔ هیپوکامپ مشخص است. علاوه بر این، کاهش شایان توجه تعداد سلول‌ها در سطح مقطع مورد بررسی نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌شود که این امر نشان‌دهندهٔ وقوع مرگ سلولی گسترده در ناحیهٔ CA1 و CA3 در گروه RES+Saline در مقایسه با گروه کنترل سالم است.



شکل ۱. ارزیابی هیستوپاتولوژیک القای بیماری پارکینسون

پس از حصول اطمینان از القای بیماری پارکینسون، ۱۴ سر موش به‌صورت تصادفی به دو گروه تمرین + پارکینسون و پارکینسون (در هر گروه ۷ سر) تقسیم شدند. ۷ سر موش صحرایی نیز بدون القای بیماری به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. به‌منظور سازگاری موش‌های گروه تمرین با استخر شنا، موش‌ها به مدت یک هفته در استخر با قطر ۱۶۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۸۰ سانتی‌متر که آب (۲±۳۲ درجهٔ سانتی‌گراد) تا عمق ۴۰ سانتی‌متر پر شده بود، قرار گرفتند و روزانه به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت دلخواه به‌صورت پیوسته شنا کردند [۲۸]. به منظور آشنایی نمونه‌ها با پروتکل شنای تناوبی، موش‌ها روزانه به مدت یک هفته (۱۰ بار در روز) و هر بار به مدت ۱ دقیقه به شنا کردن پرداختند، پس از هر دقیقه تمرین، به‌وسیلهٔ صفحهٔ استراحت از آب بیرون آورده می‌شدند و دوباره در آب قرار می‌گرفتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ آشنایی با شنای تناوبی، پروتکل تمرین تناوبی شنا با شدت بالا به مدت شش هفته (سه جلسه در هفته، با یک روز استراحت بین فواصل تمرین) مطابق با الگوی زیر اجرا شد. اجرای تمرینات در عصر و در مجموع ۳۰ دقیقه بود. موش‌ها هر جلسه پس از ۵ دقیقه گرم کردن (قرار گرفتن در آب)، ۲۰ تمرین شنا اجرا کردند. مدت زمان هر تمرین ۳۰ ثانیه و فواصل استراحتی بین هر تمرین نیز ۳۰ ثانیه بود، سپس ۵ دقیقه برای سرد کردن در نظر گرفته شد. به‌منظور افزایش شدت تمرین از وزنه استفاده شد، به‌طوری‌که در هفتهٔ اول، هر موش وزنه‌ای به میزان ۷ درصد وزن بدن خود را (درحالی‌که به دم موش متصل بود) حمل می‌کرد و هر هفته، ۱ درصد به میزان وزن وزنه اضافه می‌شد تا در نهایت در هفتهٔ ششم، میزان وزن وزنه به ۱۲ درصد وزن اولیهٔ موش‌ها رسید [۲۹]. در صورت شناور شدن موش‌ها در آب (به‌جای اجرای حرکت شنا)، با هم زدن آب و ایجاد جریان در آب، موش‌ها به شنا کردن تشویق شدند. پس از اتمام تمرین

شنا، حیوانات به‌وسیلهٔ صفحهٔ استراحت از آب خارج شده و با حوله و سشوار به‌آرامی خشک می‌شدند و به محل نگهداری انتقال می‌یافتند. در طول دورهٔ اجرای پژوهش گروه کنترل هیچ مداخله‌ای دریافت نکردند.

برای اندازه‌گیری مقادیر بافتی متغیرهای تحقیق، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین، موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شدند. سپس سر حیوانات از محل سوراخ بزرگ جمجمه جدا شد. پوست و عضلات سر خارج و جمجمه کاملاً تمیز شد. استخوان‌های جمجمه به‌آرامی از محل سوراخ بزرگ جمجمه شکسته شد و بدون اینکه آسیبی به مغز برسد، مغز خارج شد. در نهایت بافت هیپوکامپ استخراج و در نیتروژن منهای۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد منجمد و بلافاصله برای سنجش‌های بعدی به آزمایشگاه منتقل شد و در دمای منهای ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای بررسی مقادیر بافتی Cyt c از کیت ستونی (FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit) ساخت هنگ‌کنگ و به‌منظور بررسی مقادیر بافتی ATP از کیت مخصوص با مارک Mybiosource ساخت چین استفاده شد. حساسیت کیت ۲/۵۷ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

برای بررسی توزیع طبیعی داده‌های پژوهش از آزمون شاپیرو–ویلک استفاده شد. از آنجا که داده‌ها دارای توزیع طبیعی بودند، برای بررسی تغییرات متغیرهای مورد بررسی، از آزمون تحلیل واریانس یکراهه همراه با آزمون تعقیبی فیشر LSD استفاده شد. تمام آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۶ صورت گرفت.

یافته‌های پژوهش

در جدول۱، اطلاعات مربوط به نتایج آزمون کاتالپسی در سه گروه کنترل، پارکینسون و تمرین + پارکینسون گزارش شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد آزمون کاتالپسی در سه گروه تحت پژوهش

گروه	میانگین	انحراف استاندارد
کنترل	۰/۷۲	۰/۰۷
پارکینسون	۹۷/۲۴	۳۲/۴۸
تمرین + پارکینسون	۴۰/۰۶	۱۰/۸۲

در جدول ۲، تحلیل واریانس یکراهه اختلاف معناداری را بین میزان آزمون کاتالپسی در گروه‌های پارکینسون و گروه کنترل نشان می‌دهد. بنابراین در جدول ۳، آزمون LSD جهت مقایسات زوجی میزان آزمون کاتالپسی در گروه‌های تحت پژوهش صورت گرفته است. میانگین آزمون کاتالپسی در گروه موش‌های مدل پارکینسون به شکل معناداری بیشتر از گروه کنترل بوده است. میانگین این متغیر در گروه تمرین + پارکینسون به شکل معناداری کمتر از گروه پارکینسون است، بنابراین تمرین + پارکینسون به بهبود بیماری کمک کرده است، اما همچنان اختلاف معناداری با موش‌های کنترل سالم مشاهده شده است.

جدول۲. تحلیل واریانس یکراهه جهت مقایسهٔ تفاوت گروه‌های مورد بررسی

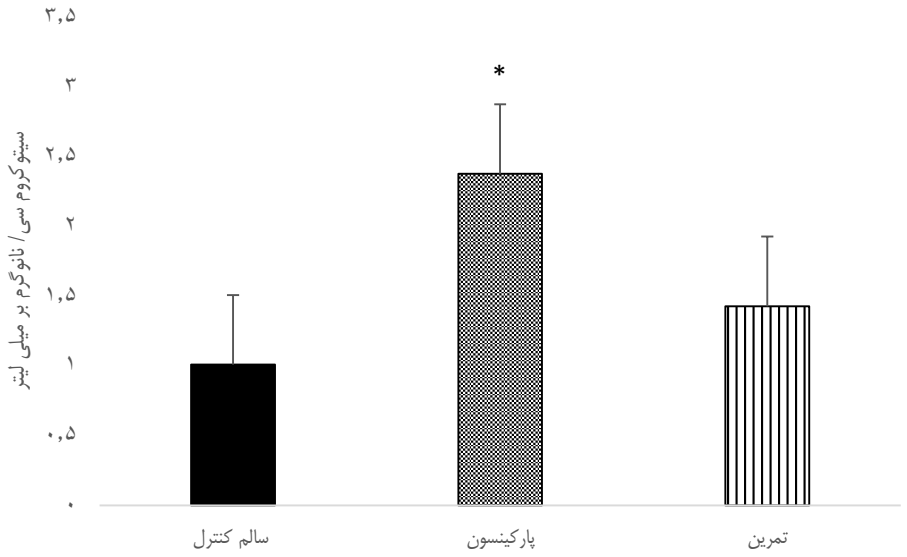
تغییرات	مجموع مربعات	میانگین مربعات	F	سطح معناداری	اندازهٔ اثر
بین‌گروهی	۳۴۴۲۲/۳۶	۸۶۰۵/۵۸	۳۴/۷۹	۰/۰۰۱	۰/۸۳
درون‌گروهی	۶۶۷۸/۶۸	۲۴۷/۳۵			
مجموع	۸۶۵۱۵/۹۹				

آزمون آنوای یکراهه به‌منظور بررسی تفاوت بین گروه‌ها (سالم کنترل، پارکینسون، تمرین + پارکینسون) از نظر مقادیر بافتی Cyt c و ATP اجرا شد. نتایج نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها در Cyt c (P =۰/۰۰۱ و F =۱۰/۹۶) و ATP (P =۰/۰۰۱ و F =۱۳/۶۳) وجود دارد.

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار متغیرها در هر گروه

متغیر	گروه	میانگین	انحراف استاندارد
سیتوکروم C	سالم کنترل	۱/۰۱	۰/۷۸
	پارکینسون	۲/۳۸	۰/۵۳
	تمرین + پارکینسون	۱/۴۳	۰/۲۳
ATP	سالم کنترل	۱۶۳/۰	۳۶/۸۷
	پارکینسون	۶۰/۵۲	۴۲/۷۱
	تمرین + پارکینسون	۱۴۶/۴۴	۳۶/۸۳

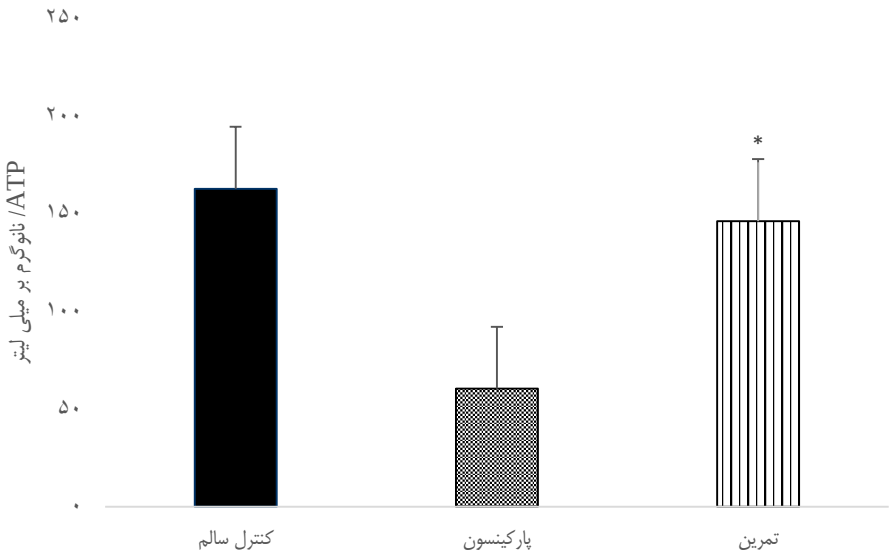
آزمون تعقیبی فیشر LSD نشان داد که Cyt c به‌طور چشمگیری در گروه پارکینسون (۰/۵۳ ± ۲/۳۸) و تمرین + پارکینسون (۰/۲۳ ± ۱/۴۳) نسبت به گروه کنترل (۰/۷۸± ۱/۰۱) افزایش داشت.



نمودار ۱. مقادیر Cytc در گروه‌های تحقیق

*افزایش معنادار Cyt c در گروه پارکینسون نسبت به گروه سالم کنترل

همان‌طورکه در نمودار ۱ مشخص است، آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد تفاوت معناداری در مقادیر Cyt c بین گروه‌های تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که سطح Cty c در گروه پارکینسون و تمرین + پارکینسون نسبت به گروه سالم کنترل افزایش یافته است. همچنین ATP در گروه تمرین (۳۶/۸۳ ± ۱۴۶/۴۴) و پارکینسون (۴۲/۷۱ ± ۶۰/۵۲) نسبت به گروه سالم کنترل (۳۶/۸۷ ± ۱۶۳) به‌طور چشمگیری کاهش (P =/۰۰۱) و در گروه تمرین + پارکینسون نسبت به پارکینسون افزایش یافت (P=۰/۰۰۱) (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقادیر ATP در گروه‌های تحقیق

*افزایش معنادار ATP در گروه تمرین + پارکینسون نسبت به گروه پارکینسون

همان‌طورکه در نمودار ۲ مشخص است، آزمون تحلیل واریانس یکراهه نشان داد تفاوت معناداری در مقادیر ATP بین گروه‌های تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که سطح ATP در گروه پارکینسون و تمرین + پارکینسون نسبت به گروه سالم کنترل کاهش معناداری یافته است.

بحث و نتیجه‌گیری

تحقیق حاضر با هدف بررسی اثر تمرین تناوبی شنا با شدت زیاد بر غلظت بافتی Cyt c و ATP سلول‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی مدل پارکینسون انجام گرفت. ازاین‌رو تغییرات مربوط به Cyt c و ATP موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون متعاقب تمرین تناوبی شنا بررسی شد. نتایج نشان داد که القای پارکینسون سبب افزایش سطح Cyt c در گروه بیمار نسبت به گروه سالم کنترل شد. رهایش Cyt c از میتوکندری‌ها و آسیب DNA در نورون‌ها، تولید ROS را افزایش می‌دهد و در نتیجه ROS به همهٔ بیومولکول‌های اصلی آسیب می‌زند، مرگ سلولی آپوپتیک و نکروتیک را آغاز می‌کند و زمینه برای بروز بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ عصبی همچون پارکینسون فراهم می‌شود [۳۰]. همچنین نتایج نشان داد که القای پارکینسون به کاهش معنادار ATP در گروه پارکینسون نسبت به گروه کنترل سالم منجر شد. همراستا با نتایج این تحقیق ناکانو[1] و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که سطح ATP در جسم سیاه مدل‌های حیوانی مبتلا به پارکینسون کاهش پیدا می‌کند [۳۱]. مشخص شده است که ۱-متیل-۴-فنیل پری دنیوم (MPP^+) که یک متابولیت ۱-متیل-۴-فنیل-۱و۲و۳و۶-تترا هیدرو پریدین (MPTP) است – اما نه خود MPTP– در نورون‌های دوپامینرژیک موجب مهار کمپلکس ۱ در میتوکندری و در نتیجه مهار تولید ATP می‌شود [۳۱]. نتایج به‌خوبی نشان داده است که اختلال در عملکرد میتوکندری یا کاهش ATP یک مکانیسم پاتولوژیک در بیماری پارکینسون است [۳۲]. از دیگر دلایل کاهش ATP و اختلال در عملکرد میتوکندری نورون‌ها در افراد مبتلا به

[1] Nakano

پارکینسون، افزایش اختلال در DNA میتوکندریایی است. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که افزایش اختلال در DNA میتوکندریایی و جهش ژنی در آن موجب کاهش عملکرد میتوکندری و به‌تبع آن کاهش تولید ATP در نورون‌های جسم سیاه افراد مبتلا به پارکینسون می‌شود [۳۳]. کومار[1] و همکاران (۲۰۱۶) عنوان کردند افزایش Cyt c که در نمونه‌های مبتلا به پارکینسون مشاهده است موجب افزایش پروتئین آلفای سینوکلئین – که یک شاخص بیماری پارکینسون است – شده و افزایش این پروتئین موجب اختلال در عملکرد میتوکندری و کاهش سطح ATP می‌شود [۳۴]. بر اثر پارکینسون و رهایش Cyt c و کاهش ATP میتوکندریایی، غلظت کلسیم در درون سیتوزول افزایش می‌یابد و حفظ هموستاز کلسیم در چنین شرایطی به مقدار زیادی انرژی به شکل ATP نیاز دارد که این حالت به اختلال در عملکرد میتوکندری منجر می‌شود [۳۱]. میتوکندری‌ها یکی از اصلی‌ترین ارگان‌های سلولی تولید انرژی و از اجزای قدرتمند سلول هستند که از چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها به‌عنوان سوخت استفاده می‌کنند و انرژی را از طریق چرخهٔ تری کربوکسیلیک اسید و فسفوریلاسیون اکسیداتیو به شکل ATP تولید می‌کنند [۳۲]. در مقایسه با گلیکولیز که تنها دو مولکول ATP تولید می‌کند، فسفوریلاسیون اکسیداتیو به تولید ۳۶ مولکول ATP از یک مولکول گلوکز منجر می‌شود. هزینهٔ این تمایز در تولید ATP، افزایش تولید ROS، ایجاد سمیت و آنیون‌های سوپر اکساید است [۳۳]. میتوکندری‌ها از طریق فعال کردن سیستم آنتی‌اکسیدانی شامل گلوتاتیون، کوآنزیم Q10 و Cyt c، O2 را به H_2O_2 و سرانجام به H_2O و O_2 تبدیل می‌کنند و سبب از بین رفتن ROS می‌شوند [۳۴].

از دیگر نتایج تحقیق حاضر، افزایش معنادار ATP و کاهش سطح Cyt c در گروه تمرین + پارکینسون نسبت به گروه پارکینسون بود. تحقیقات گذشته نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله پارکینسون مؤثرند [۱۶]. همراستا با نتایج تحقیق حاضر مشاهده شده است که یک دوره تمرین هوازی روی تردمیل به کاهش انتشار Cyt c و کاهش کسری ATP منجر شد [۱۷]. همچنین عنوان شده است که تمرینات ورزشی موجب پیشگیری از مرگ نورون‌ها به‌واسطهٔ افزایش تعداد میتوکندری در موش‌های مدل پارکینسون شده است [۳۵]. در این پژوهش‌ها مشخص شده است که پروتئین‌های کمپلکس ۱ که در افراد پارکینسونی کاهش پیدا می‌کند، با اجرای فعالیت ورزشی زیاد می‌شود، به‌طوری‌که اختلاف معناداری بین پروتئین‌های کمپلکس ۱ در افراد تمرین‌کردهٔ پارکینسونی و گروه سالم مشاهده نشد [۱۷،۱۸]. در تحقیقی دیگر مشاهده شد که با اجرای تمرینات ورزشی تولید ATP در موش‌های مبتلا به پارکینسون افزایش پیدا کرد [۳۶]. علت افزایش تولید ATP در اثر تمرینات ورزشی می‌تواند افزایش سطح پروتئین‌های کمپلکس ۲ و کمپلکس ۵ باشد [۳۷]. همچنین نشان داده شده است که تمرینات ورزشی بایوژنز میتوکندری را در افراد مبتلا به پارکینسون تنظیم می‌کند و این فرایند به‌واسطهٔ افزایش سیرتوئین ۳ [۳۸]، سیرتوئین ۱ [۳۹]، PGC1-α ، MRF-1-2 و TFAM [۴۰] صورت می‌گیرد.

به‌طور کلی تمرین و فعالیت بدنی سبب افزایش ضربان قلب و مصرف اکسیژن می‌شود و به‌نظر می‌رسد که فوایدی در بیماری پارکینسون داشته باشد که بعضی از این فواید پس از یک جلسه فعالیت نمایان می‌شود و علائمی مانند لرزش، کندی حرکات و خستگی کاهش می‌یابد [۴۱]. بر اساس نتایج پژوهش‌های انجام‌شده، پس از بروز آسیب‌های مغزی، خود بافت مغز فعالیت جبرانی برای کاهش نقایص ایجادشده را آغاز می‌کند، اما کافی نیست و برای رسیدن به شرایط مطلوب نیازمند محرکی مانند فعالیت تمرینی است. این نکته با مقایسهٔ نتایج مربوط به موش‌های صحرایی پارکینسونی تمرین‌کرده و بدون تمرین تأیید می‌شود [۴۲،۴۳]. تأثیر شدت‌های مختلف تمرینی روی تغییرات مولکولی نامشخص باقی مانده است [۴۴]. اما به‌نظر می‌رسد که تمرین تحریک‌کنندهٔ قدرتمندی برای افزایش ظرفیت میتوکندریایی است و ازاین‌رو هنوز پژوهش‌ها برای یافتن سطح بهینهٔ تمرین که روی بیوژنز میتوکندریایی مؤثر باشد ادامه دارد [۴۵]. با این حال به‌نظر می‌رسد تمرینات

[1] Kumar

تناوبی با شدت بالا می‌تواند در بهبود، حفظ و بقای نورون‌های دوپامینرژیک مغز در پارکینسون و همچنین بهبود عملکرد میتوکندریایی مؤثر باشد. با این حال برای تعمیم نتایج به نمونه‌های انسانی، نیازمند پژوهش‌های بیشتری است. تحقیق حاضر با محدودیت‌هایی از جمله عدم اندازه‌گیری عوامل مؤثر در بایوژنز میتوکندری همچون PGC1-α ، MRF-1-2 و TFAM همراه بود. چنانچه این عوامل اندازه‌گیری شده بودند، با دقت بیشتری در خصوص تغییرات میتوکندری و تولید ATP بحث می‌کردیم.

تقدیر و تشکر

از کارکنان آزمایشگاه حیوانات و پاتولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز و تمام عزیزانی که در پیشبرد تحقیق حاضر همکاری داشتند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

[1]. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. Journal of neurochemistry. 2016 Oct;139:318-24.

[2]. Buhmann C, Wrobel N, Grashorn W, Fruendt O, Wesemann K, Diedrich S, Bingel U. Pain in Parkinson disease: a cross-sectional survey of its prevalence, specifics, and therapy. Journal of neurology. 2017 Apr;264(4):758-69.

[3]. Cacabelos R. Parkinson’s disease: from pathogenesis to pharmacogenomics. International journal of molecular sciences. 2017 Mar 4;18(3):551.

[4]. Dunn J, Grider MH. Physiology, adenosine triphosphate.

[5]. Hüttemann M, Pecina P, Rainbolt M, Sanderson TH, Kagan VE, Samavati L, Doan JW, Lee I. The multiple functions of cytochrome c and their regulation in life and death decisions of the mammalian cell: From respiration to apoptosis. Mitochondrion. 2011 May 1;11(3):369-81.

[6]. Ow YL, Green DR, Hao Z, Mak TW. Cytochrome c: functions beyond respiration. Nature reviews Molecular cell biology. 2008 Jul;9(7):532-42.

[7]. Dossi G, Squarcina L, Rango M. In vivo mitochondrial function in idiopathic and genetic Parkinson’s disease. Metabolites. 2019 Dec 28;10(1):19.

[8]. Camilleri A, Vassallo N. The centrality of mitochondria in the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease. CNS neuroscience & therapeutics. 2014 Jul;20(7):591-602.

[9]. Bayır H, Kapralov AA, Jiang J, Huang Z, Tyurina YY, Tyurin VA, Zhao Q, Belikova NA, Vlasova II, Maeda A, Zhu J. Peroxidase mechanism of lipid-dependent cross-linking of synuclein with cytochrome c. Journal of Biological Chemistry. 2009 Jun 5;284(23):15951-69.

[10]. Moon HE, Paek SH. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Experimental neurobiology. 2015 Jun 8;24(2):103.

[11]. Nakano M, Imamura H, Sasaoka N, Yamamoto M, Uemura N, Shudo T, Fuchigami T, Takahashi R, Kakizuka A. ATP maintenance via two types of ATP regulators mitigates athological phenotypes in mouse models of Parkinson's disease. EBioMedicine. 2017 Aug 1;22:225-41.

[12]. Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roigé S, Camins A, Escorihuela RM, Pallas M. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. Journal of Applied Physiology. 2011 Nov;111(5):1380-90.

[13]. Henchcliffe C, Beal MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. Nature clinical practice Neurology. 2008 Nov;4(11):600-9.

[14]. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003 Sep 11;39(6):889-909.

[15]. Uppalapati D, Das NR, Gangwal RP, Damre MV, Sangamwar AT, Sharma SS. Neuroprotective Potential of Peroxisome Proliferator Activated Receptor-α Agonist in Cognitive ImpairParkinson's Disease: Behavioral, Biochemical, and PBPK Profile. PPAR research. 2014;2014(1):753587.

[16]. Bonanni R, Cariati I, Tarantino U, D'Arcangelo G, Tancredi V. Physical exercise and health: a focus on its protective role in neurodegenerative diseases. Journal of functional morphology and kinesiology. 2022 Apr 29;7(2):38.

[17]. Nhu NT, Cheng YJ, Lee SD. Effects of treadmill exercise on neural mitochondrial functions in Parkinson's disease: a systematic review of animal studies. Biomedicines. 2021 Aug 13;9(8):1011.

[18]. Jang Y, Kwon I, Song W, Cosio-Lima LM, Taylor S, Lee Y. Modulation of mitochondrial phenotypes by endurance exercise contributes to neuroprotection against a MPTP-induced animal model of PD. Life Sciences. 2018 Sep 15;209:455-65.

[19]. Ferreira AF, Binda KH, Singulani MP, Pereira CP, Ferrari GD, Alberici LC, Real CC, Britto LR. Physical exercise protects against mitochondria alterations in the 6-hidroxydopamine rat model of Parkinson's disease. Behavioural brain research. 2020 Jun 1;387:112607.

[20]. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012 Mar 1;590(5):1077-84.

[21]. Nagle EF, Sanders ME, Franklin BA. Aquatic high intensity interval training for cardiometabolic health: benefits and training design. American journal of lifestyle medicine. 2017 Jan;11(1):64-76.

[22]. Carroll LM, Volpe D, Morris ME, Saunders J, Clifford AM. Aquatic exercise therapy for people with Parkinson disease: a randomized controlled trial. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2017 Apr 1;98(4):631-8.

[23]. Bayati M, Gharakhanloo R, Farzad B. Adaptations of physiological performance following high-intensity interval training. Sport Physiology. 2015 Aug 23;7(26):15-32.(In Persian)

[24]. Scandalis TA, Bosak A, Berliner JC, Helman LL, Wells MR. Resistance training and gait function in patients with Parkinson's disease. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2001 Jan 1;80(1):38-43.

[25]. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. Toxicology. 2003 Jul 15;189(1-2):41-54.

[26]. Lins LC, Souza MF, Bispo JM, Gois AM, Melo TC, Andrade RA, Quintans-Junior LJ, Ribeiro AM, Silva RH, Santos JR, Marchioro M. Carvacrol prevents impairments in motor and neurochemical parameters in a model of progressive parkinsonism induced by reserpine. Brain Research Bulletin.

2018 May 1;139:9-15.

[27]. Santos JR, Cunha JA, Dierschnabel AL, Campêlo CL, Leão AH, Silva AF, Engelberth RC, Izídio GS, Cavalcante JS, Abílio VC, Ribeiro AM. Cognitive, motor and tyrosine hydroxylase timpairmenin a model of parkinsonism induced by reserpine. Behavioural brain research. 2013 Sep 15;253:68-77.

[28]. Rashidfard S, Moghadasi M, Edalatmanesh MA, Hojati S. The effect of high intensity interval swimming on DJ-1 and mir-874 gene expression of hippocampal cells in rats with Parkinson'sdisease. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2024 Mar 20;11(1):251-60.(In Persian)

[29]. Shafiee A, Gaeini A, Soleimani M, Nekouei A, Hadidi V. The effect of eight week of high intensity interval training on expression of mir-210 and ephrinA3 mRNA in soleus muscle healthy male rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2014 Jun 10;17(3):26-34.(In Persian)

[30]. Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, Nasr-Esfahani MH. Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders?. Neuromolecular medicine. 2016 Mar;18:1-5.(In Persian).

[31]. Nakano M, Imamura H, Sasaoka N, Yamamoto M, Uemura N, Shudo T, Fuchigami T, Takahashi R, Kakizuka A. ATP maintenance via two types of ATP regulators mitigates pathological phenotypes in mouse models of Parkinson's disease. EBioMedicine. 2017 Aug 1;22:225-41.

[32]. Henrich MT, Oertel WH, Surmeier DJ, Geibl FF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease–a key disease hallmark with therapeutic potential. Molecular neurodegeneration. 2023 Nov 11;18(1):83.

[33]. Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations. Nature Reviews Neurology. 2019 Jan;15(1):40-52.

[34]. Kumar A, Ganini D, Mason RP. Role of cytochrome c in α-synuclein radical formation: implications of α-synuclein in neuronal death in Maneb-and paraquat-induced model of Parkinson's disease. Molecular Neurodegeneration. 2016 Dec;11:1-2.

[35]. Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012 Feb 1;2(2):a009332.

[36]. Kim Y, Triolo M, Hood DA. Impact of aging and exercise on mitochondrial quality control in skeletal muscle. Oxidative medicine and cellular longevity. 2017;2017(1):3165396.

[37]. Ottolini D, Cali T, Brini M. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease: role of mitochondrial pathology. Research and Reports in Biochemistry. 2013 May 16:55-70.

[38]. Tuon T, Souza PS, Santos MF, Pereira FT, Pedroso GS, Luciano TF, De Souza CT, Dutra RC, Silveira PC, Pinho RA. Physical training regulates mitochondrial parameters and neuroinflammatory mechanisms in an experimental model of Parkinson's disease. Oxidative medicine and cellular longevity. 2015;2015(1):261809.

[39]. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. European Journal of Neuroscience. 2011 Apr;33(7):1264-74.

[40]. Koo JH, Cho JY. Treadmill exercise attenuates α-synuclein levels by promoting mitochondrial function and autophagy possibly via SIRT1 in the chronic MPTP/P-induced mouse model of

Parkinson’s disease. Neurotoxicity research. 2017 Oct;32:473-86.

[41]. Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An evidence-based exercise regimen for patients with mild to moderate Parkinson’s disease. Brain sciences. 2013 Jan 16;3(1):87-100.

[42]. Patki G, Lau YS. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. Neuroscience letters. 2011 Nov 21;505(3):268-72.

[43]. Fredriksson A, Stigsdotter IM, Hurtig A, Ewalds-Kvist B, Archer T. Running wheel activity restores MPTP-induced functional deficits. Journal of Neural Transmission. 2011 Mar;118:407-20.

[44]. Oliveira NR, Marques SO, Luciano TF, Pauli JR, Moura LP, Caperuto E, Pieri BL, Engelmann J, Scaini G, Streck EL, Lira FS. [Retracted] Treadmill Training Increases SIRT-1 and PGC-1α Protein Levels and AMPK Phosphorylation in Quadriceps of Middle-Aged Rats in an Intensity-Dependent Manner. Mediators of inflammation. 2014;2014(1):987017.

[45]. Psilander N. The effect of different exercise regimens on mitochondrial biogenesis and performance. Karolinska Institutet (Sweden); 2014.