Kharazmi University

Research in Sport Medicine and Technology

Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925

Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

Effect Of Physical Activity In Enriched Movement Environment On The Expression Of Aryl Hydrocarbon Receptor And Ornithine Decarboxylase-1 In The Cerebellum Of Mouse Model Of Multiple Sclerosis

Samira Emadi [1] | Shahnaz Shahrbanian [2*] | Mohammadreza Kordi [3] | Mahdieh Molanouri shamsi [4]

1.PhD in Exercise Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
3.Professor, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
4.Associate Professor, Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

corresponding author: Shahnaz Shahrbanian, sh.shahrbanian@modares.ac.ir

ARTICLE INFO
Article type:
Research Article

Article history:
Received: 2024/06/8
Revised: 2025/01/8
Accepted: 2025/01/8

Keywords:
Aryl Hydrocarbon Receptor, Ornithine Decarboxylase-1, Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, Physical Activity In Enriched Movement Environment, Cerebellum

How to Cite:
Samira Emadi, Shahnaz Shahrbanian, Mohammadreza Kordi, Mahdieh Molanouri shamsi. **Effect Of Physical Activity In Enriched Movement Environment On The Expression Of Aryl Hydrocarbon Receptor And Ornithine Decarboxylase-1 In The Cerebellum Of Mouse Model Of Multiple Sclerosis**. *Research In Sport Medicine and Technology, 2025: 23(29): 20-36.*

ABSTRACT

Introduction:Disruption of the homeostasis of immune regulatory mediators Aryl hydrocarbon receptor (AhR) and Ornithine decarboxylase-1(ODC-1) is involved in the pathogenesis of multiple sclerosis (MS). Physical activities play a role in controlling and improving the symptoms of MS. This study aimed to investigate the effect of 4 weeks of physical activity in enriched movement environment on the gene expression of AhR and ODC-1 in the cerebellum tissue of an MS mice model.

Method: This experimental study was conducted on 30 female C57BL/6 mice (age: 8 weeks and average weight: 18 ± 2). Mice were divided into 3 groups of 10 including 1) healthy control, 2) Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and 3) EAE + physical activity in enriched movement environment for 4 weeks. Clinical score were recorded daily from induction until 28 days. The gene expression of AhR and ODC-1 in the cerebellum was measured by RT-PCR method. Statistical analysis of the data was performed using one-way analysis of variance.

Results: Activity in the enriched movement environment significantly decreased the gene expression of AhR compared to the EAE group (P=0/02) and also decreased the gene expression of ODC-1, but it was not statistically significant (P=0/28). Also, the clinical score improved significantly after activity in the enriched movement environment (P= 0/001).

Conclusion: In general, it seems that lifestyle change and activity in enriched movement environment lead to the down regulation of the gene expression of AhR and ODC-1 in the cerebellum and improved the clinical score of animals with MS.

Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e:
CC BY-NC license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

پژوهش در طب ورزشی و فناوری
شاپا چاپی: ۲۲۵۲-۰۷۰۸ شاپا الکترونیکی: ۳۹۲۵-۲۵۸۸
Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

تأثیر فعالیت بدنی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر بیان گیرنده آریل هیدروکربن و اورنیتین دکربوکسیلاز-۱ در مخچه موش مدل مالتیپل اسکلروزیس

سمیرا عمادی [۱] | شهناز شهربانیان [۲*] | محمدرضا کردی [۳] | مهدیه ملانوری شمسی [٤]

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۳. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
٤. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم‌انسانی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران.

نویسنده مسئول: شهناز شهربانیان sh.shahrbanian@modares.ac.ir

اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: علمی-پژوهشی

دریافت: ۱۴۰۳/۳/۱۹
ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۹
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۹

واژه‌های کلیدی:
گیرنده آریل هیدروکربن، اورنیتین دکربوکسیلاز-۱، انسفالومیلیت خودایمن تجربی، فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی، مخچه

ارجاع:
سمیرا عمادی، شهناز شهربانیان، محمدرضا کردی، مهدیه ملانوری شمسی. **تأثیر فعالیت بدنی در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر بیان گیرنده آریل هیدروکربن و اورنیتین دکربوکسیلاز-۱ در مخچه موش مدل مالتیپل اسکلروزیس.** *پژوهش در طب ورزشی و فناوری. ۱٤۰٤: ۲۳(۲۹):۳٦-۲۰*

چکیده

مقدمه و هدف: برهم‌خوردن هومئوستاز میانجی‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) و اورنیتین دکربوکسیلاز-۱ (ODC-1) در پاتوژنز بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) نقش دارد. فعالیت بدنی در کنترل و بهبود علائم بیماری MS نقش دارند. این مطالعه به‌منظور بررسی تأثیر ٤ هفته فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر بیان ژن‌های AhR و ODC-1 در بافت مخچه مدل موش MS انجام شد.

روش: این مطالعه تجربی روی ۳۰ موش ماده C57BL/6 (سن: ۸ هفته و میانگین وزن: ۲ ± ۱۸) انجام شد. موش‌ها در ۳ گروه ۱۰ تایی شامل ۱) کنترل سالم، ۲) القاء انسفالومیلیت خودایمن تجربی (EAE) و ۳) EAE + فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی به مدت ٤ هفته توزیع شدند. نمره بالینی از زمان القاء تا ۲۸ روز روزانه ثبت می‌شد. بیان ژن‌های AhR و ODC-1 در مخچه با تکنیک RT-PCR اندازه‌گیری شد. **تجزیه و تحلیل داده‌ها:** با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه انجام شد.

یافته‌ها: فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بیان ژن AhR را در مقایسه با گروه EAE به طور معنی‌داری کاهش داد (P =۰/۰۲) و بیان ژن ODC-1 را نیز کاهش داد؛ ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (P =۰/۲۸). همچنین نمره بالینی پس از فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی به طور معنی‌داری بهبود یافت (P =۰/ ۰۰۱).

نتیجه‌گیری: در مجموع به نظر می‌رسد تغییر سبک زندگی و فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی منجر به تنظیم کاهشی بیان ژن‌های AhR و ODC-1 در مخچه و بهبود نمره بالینی حیوانات مبتلا به MS می‌شود.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

Extended Abstract

Introduction and Aim: Multiple sclerosis (MS) is one of the most prevalent chronic autoimmune diseases of the central nervous system, primarily affecting young adults aged 20 to 40 years, with an incidence approximately 2 to 3 times higher in women compared to men (1). Genetic and environmental risk factors increase the susceptibility to this disease, and its exact etiology remains unknown (2). Based on previous research, the disruption of homeostasis among immune-regulatory mediators in dendritic cells plays a role in the pathogenesis of MS (3). In this context, the aryl hydrocarbon receptor (AhR) is a transcription factor and an immune-regulatory mediator in animal models of MS. Its activation and increased expression lead to reduced inflammation and neurotoxins in the central nervous system of animal models of MS (7). When AhR binds to its specific ligands, it attaches to the promoter region of target genes. These target genes include the polyamine-synthesizing enzyme ornithine decarboxylase-1 (ODC-1) (9). This enzyme synthesizes a polyamine called spermidine (10). Polyamines are involved in peripheral nerve regeneration (14), nerve cell proliferation (15), reduced production of pro-inflammatory cytokines in macrophages, and protection against oxidative stress (16). However, dysregulation of spermidine metabolism is implicated in the pathogenesis of various neurological disorders (17). To manage the disease, various immunomodulatory drugs are prescribed (19); however, their long-term use is associated with side effects such as cognitive impairment, depression, fatigue, and obesity (20, 21). Therefore, cost-effective and effective non-pharmacological therapeutic approaches, such as engaging in physical activity and exercise, are recommended to counteract the development and progression of the disease and improve the side effects of MS (19). Previous research indicates that a healthy lifestyle is more effective than pharmacotherapy in controlling the clinical symptoms of MS and reduces the severity and progression of the disease in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) models (23). Furthermore, studies on animal models show that physical activity and exercise play a role in modulating and controlling MS through various mechanisms, including improved synaptic plasticity (24), enhanced mitochondrial function (25), neuroprotection (26), and improved secondary

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

clinical symptoms such as increased motor and cognitive function (27). Despite numerous studies investigating the impact of physical interventions and exercise on different aspects of MS, there is still no consensus on the optimal type of activity for MS patients. Enriched environment is a type of voluntary activity and suggests a more receptive central nervous system to pharmacological treatments compared to forced exercise regimens (30). Few studies have examined the changes in AhR and ODC-1 levels in the central nervous system following physical activity and exercise interventions, and to date, no intervention has investigated the alterations of these two genes in the brains of MS model animals. The disruption of homeostasis of AhR and ODC-1 genes plays a role in the pathogenesis of animal models of MS, and based on previous research, it is probable that the expression of these two genes is influenced by physical activity and exercise. Therefore, the present study aimed to investigate the effect of activity in an enriched environment on the expression of AhR and ODC-1 genes in female mice with MS.

Methods: A total of 30 female C57BL/6 mice, weighing 18 ± 2 grams and aged 8 weeks, were selected based on physical activity research in EAE mouse models. The animals were then housed individually in plastic cages at a temperature of 22 ± 1 °C, with 45% relative humidity, a 12-hour light/dark cycle, and free access to water and food. After one week of acclimatization to the new conditions, they were randomly divided into 3 groups of 10 each: healthy control, disease control (mice in which MS was induced), and mice that engaged in activity in a motor-enriched environment after MS induction. To induce MS in the mice, 50 micrograms of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 35-55 in a volume of 100 microliters of phosphate-buffered saline (PBS) and 1 milligram per milliliter of complete Freund's adjuvant were mixed and injected subcutaneously in the flank region of the animals. On the first and second days post-injection, 100 nanograms of pertussis toxin were injected intraperitoneally into both the disease control and motor-enriched environment activity groups (35). After the induction of the MS model, the animals were transferred to cages and lived in these cages for 4 weeks (36). The gene expression of AhR and ODC-1 was measured in the groups using Real-Time PCR. Statistical analysis of the data was performed using

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

SPSS version 25 software. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution, and Levene's test was used to examine the homogeneity of variances between groups. Analysis of variance (ANOVA) was used to determine inter-group differences. The significance level for all tests was set at $p < 0.05$.

Results: Clinical symptoms in the EAE group showed an increasing trend, peaking at 28 days post-induction ($F = 1180.15$, $p = 0.001$). In contrast, animals housed in the motor-enriched environment exhibited a significant reduction in clinical scores at 28 days post-induction. AhR gene expression differed significantly among the studied groups ($F = 16.55$, $p = 0.000$). Specifically, a significant increase in AhR gene expression was observed in the EAE control group compared to the healthy control group in the cerebellar tissue ($p = 0.033$), whereas activity in the motor-enriched environment significantly reduced AhR gene expression compared to the EAE group ($p = 0.025$). ODC-1 gene expression did not differ significantly among the studied groups ($F = 2.75$, $p = 0.28$). Activity in the motor-enriched environment also reduced ODC-1 gene expression, but this reduction was not statistically significant ($p = 0.28$).

Conclusion: Consistent with the findings of the present study, Souza et al. (2017) demonstrated that exercise improves clinical signs of EAE by controlling inflammation and reducing oxidative stress (37). It appears that the decreased expression of the AhR gene in the present study is due to the modulation of inflammatory factor levels, IFN-γ and TNFα, in the brain, subsequently leading to an improvement in clinical symptoms. These researchers and colleagues also showed that kynurenine levels in the brains of Alzheimer's mice significantly decreased after 8 weeks of exercise (38). In another study, researchers reported that 8 weeks of endurance training increased the expression of the kynurenine aminotransferase-2 enzyme in the muscle tissue of depressed mice, thereby preventing kynurenine from entering the central nervous system (39). A deficiency or lack of available AhR agonists may have led to the reduced expression of the AhR gene. Contrary to the results of the present study, researchers (2021, 2018) reported no change in kynurenine and kynurenic acid levels in the blood of MS patients after interval exercise or continuous aerobic exercise (40, 41). It seems that

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

the availability of AhR-activating agonists, the duration of exercise, the tissue, and the study population play a role in altering AhR levels.

AhR is known as a transcription factor that leads to the transcription and expression of the key enzyme ODC-1. ODC-1 is the enzyme that synthesizes the polyamine spermidine (3, 42). However, in a study by Valomba (2002), it was shown that the gene expression of the ODC-1 enzyme is excessively increased in the cerebellum of affected mice, which increases the permeability of the blood-brain barrier and leads to a greater influx of immune cells into the central nervous system, causing nerve cell damage and myelin sheath degradation (18). In the present study, a downregulatory effect on ODC-1 gene expression was observed in the cerebellar tissue of female mice with MS following activity in a motor-enriched environment. It appears that activity in the motor-enriched environment, by reducing the expression of the AhR gene, led to a decrease in the transcription of the downstream gene ODC-1. Contrary to the findings of the present study, Boehmelt et al. (2007) showed increased gene expression of the ODC-1 enzyme in rats after 12 weeks of voluntary wheel running (31). Furthermore, Matthew et al. (2019) demonstrated that ODC-1 levels in the brains of healthy mice increased after 4 weeks of treadmill exercise (34), suggesting that changes in ODC-1 levels may be dependent on the type of exercise intervention and the study population.

Limitations of the present study include the lack of measurement of other immune system-regulating genes and the polyamine spermidine. Strengths of the present study include the non-pharmacological nature of the intervention, which involves fewer side effects and lower costs and is safer. Future research is suggested to investigate the effect of this exercise model on other immune system-regulating genes and neurotoxic metabolites of the kynurenine pathway, such as quinolinic acid, in MS mouse models. Examining the impact of this intervention in human populations and measuring changes in the expression of these genes in the central nervous system are other suggestions. Activity in a motor-enriched environment regulates the expression of AhR and ODC-1 genes involved in the immune system, reduces the clinical score of the disease, and thus decreases the severity of clinical symptoms, indicating a significant non-pharmacological intervention for improving the clinical symptoms of MS.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس[1](MS) یکی از شایع ترین بیماری‌های خودایمن مزمن سیستم عصبی مرکزی است که عمدتا در بالغین جوان در سنین ۲۰ تا۴۰ سال و تقریبا ۲ تا ۳ برابر در زنان نسبت به مردان بروز می‌کند(۱). ریسک فاکتورهای ژنتیکی و محیطی خطر ابتلا به این بیماری را افزایش می‌دهند و علت دقیق بیماری هنوز ناشناخته است (۲). براساس پیشینه تحقیقات، بر هم خوردن هومئوستاز میانجی‌های تنظیم کننده ایمنی در سلول های دندریتیک، در پاتوژنز بیماری MS نقش دارند (۳). این سلول ها در بافت پارانشیم مغزی که شامل مخچه می‌باشد در پاسخ به شرایط اتوایمن فعالیت بیش از حد دارند(٤). مخچه از شایعترین مناطقی است که در بیماری MS مورد حمله قرار می‌گیرد. آسیب به مخچه می‌تواند منجر به بروز اختلاتی در نشستن، ایستادن و راه رفتن متعادل، تون غیرطبیعی وضعیت بدنی و افزایش دفعات سقوط در طی جابه‌جایی شود(۵). در نتیجه درگیر شدن مخچه در این بیماران با افزایش ناتوانی و پیشروی بدتر بیماری در ارتباط است(٦).

دراین راستا، گیرنده آریل هیدروکربن[2] (AhR) یک فاکتور رونویسی و یکی از میانجی‌های تنظیم کننده ایمنی در مدل حیوانی بیماری MS است که فعال‌سازی و افزایش بیان آن منجر به کاهش التهاب و نوروتوکسین‌ها در سیستم عصبی مرکزی مدل‌های حیوانی بیماری MS می‌شود (۷). با این‌حال فعال‌سازی مزمن AhR منجر به ایجاد اختلالات استرس‌اکسیداتیو در مغز و سیستم‌های عصبی و ایمنی می‌شود و اثرات توکسیک به همراه دارد (۸). AhR در سیتوپلاسم به صورت یک کمپلکس پروتئینی شناور در وضعیت غیرفعال قرار دارد و بسته به لیگاند متصل به خود پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی را شکل می‌دهد. هنگامی که AhR به لیگاندهای ویژه خود متصل می‌شود به هسته نقل مکان می‌کند و به موتیف‌های ویژه در ناحیه پروموتر ژن هدف متصل می‌شود. ژن‌های هدف شامل مجموعه‌ی وسیعی از کدکننده‌ها از جمله آنزیم سنتز کننده پلی‌آمین؛ اورنیتین دکربوکسیلاز- ۱[3] (ODC-1) می‌باشد (۹). آنزیم کلیدی و محدودکننده ODC-1پلی‌آمینی به نام اسپرمیدین را سنتز می‌کند(۱۰) و در تداوم رویدادهای سیگنال دهی سیستم ایمنی نقش دارد (۷). پلی‌آمین‌ها در نورون‌زایی (۱۱)، بقا و ماندگاری سلول‌های عصبی (۱۲)، رشد مغز (۱۳)، بازسازی اعصاب محیطی (١٤)، تکثیر سلول‌های عصبی (۱۵) کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی در ماکروفاژها و محافظت در برابر استرس‌اکسیداتیو (١٦) نقش دارند. با این‌حال، اختلال در متابولیسم اسپیرمیدین در پاتوژنز بیماری‌های عصبی مختلف نقش دارد (۱۷) به گونه‌ای که بیان بیش از حد آنزیم کلیدی ODC-1 منجر به افزایش تخریب سد خونی مغزی در مدل‌های حیوانی بیماری MS می‌شود و به دنبال آن ورود سلول‌های ایمنی به سیستم عصبی مرکزی افزایش می‌یابد و منجر به تخریب میلین و افزایش ضایعات مغزی می‌شود(۱۸). به منظور کنترل تشکیل ضایعات، بازسازی میلین و تعدیل وضعیت التهابی سیستم ایمنی استفاده از داروهای مختلف تعدیل کننده تجویز می‌شود (۱۹) ولی استفاده از این داروها علاوه بر اینکه در درمان بیماری MS به طور کامل موثر نیستند، مصرف طولانی مدت آن‌ها با اثرات و عوارض جانبی همانند اختلالات شناختی،

1 .Multiple sclerosis
2 .Aryl hydrocarbon Receptor
3 .Ornithine decarboxylase- 1

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

افسردگی، خستگی و چاقی همراه است (۲۰, ۲۱). همچنین درمان‌های دارویی بیماری MS بسیار هزینه‌بر است به گونه‌ای که این هزینه در ایران بیش از ۳۰ درصد بودجه دارویی وزارت بهداشت را در برمی‌گیرد (۲۲). بنابراین رویکردهای درمانی غیر دارویی و مقرون به صرفه موثر همانند مشارکت در فعالیت‌های بدنی و ورزشی به منظور مقابله با توسعه و پیشرفت بیماری و بهبود عوارض جانبی بیماری MS توصیه شده است (۱۹). تحقیقات پیشین نشان می‌دهد که یک سبک زندگی سالم در کنترل علائم بالینی بیماری MS بهتر از دارو درمانی عمل می‌کند و از شدت و پیشرفت بیماری در مدل‌های EAE می‌کاهد(۲۳). همچنین پژوهش‌ها روی مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که فعالیت‌های بدنی و ورزشی از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله بهبود شکل‌پذیری سیناپسی (۲٤)، بهبود عملکرد میتوکندریایی (۲۵) محافظت عصبی (۲٦) و نیز بهبود علائم ثانویه بالینی بیماری همانند افزایش عملکرد حرکتی و شناختی (۲۷) در تعدیل و کنترل بیماری MS نقش دارند. مطالعاتی نیز تفاوت قابل توجهی در سطوح سایتوکاین‌های التهابی موثر در پاتوژنز بیماری در گروهی که دویدن اجباری روی تردمیل انجام دادند در مقایسه با گروه کنترل EAE نشان ندادند (۲۸). از طرفی در مطالعه‌ای گزارش شد که فعالیت اختیاری منجر به کاهش نفوذ سلول‌های ایمنی و کاهش از بین رفتن میلین و حفظ آکسون‌ها و نورون‌های حرکتی موش‌های مبتلا به EAE می‌شود(۲۹). با وجود اینکه پژوهش‌های بسیاری تاثیر مداخلات بدنی و فعالیت‌های ورزشی را بر جنبه‌های مختلف بیماری MS بررسی کرده اند اما همچنان درباره بهترین نوع فعالیت در بیماران MS اتفاق نظر وجود ندارد. محیط غنی سازی شده حرکتی نوعی فعالیت اختیاری است و پذیراتر بودن سیستم عصبی مرکزی برای درمان های دارویی نسبت به روش‌های تمرینی اجباری را نشان می‌دهد زیرا در این محیط با قرارگیری گروه بزرگی از موش‌ها درون هر قفس تعامل اجتماعی حیوانات افزایش می‌یابد و با مجهز کردن قفس‌ها به ویل رانینگ به انجام فعالیت ورزشی می‌پردازند و با فراهم کردن تونل ها و فضاهای مختلف با برقراری ارتباط با یکدیگر فعالیت های حسی و شناختی آن‌ها بهبود می‌یابد (۳۰).

مطالعات اندکی به بررسی تغییرات سطوح AhR و ODC-1 با اعمال مداخله بدنی و ورزشی در سیستم عصبی مرکزی پرداخته اند و تاکنون هیچ مداخله‌ای به بررسی تغییرات این دو ژن در مغز مدل‌های بیماری MS نپرداخته است. بوهلمیر و همکاران (۲۰۰۷) افزایش بیان ژن آنزیم ODC-1 را در موش‌های صحرایی پس از ۱۲ هفته فعالیت اختیاری ویل رانینگ نشان دادند(۳۱). کنوتسن و همکاران (۲۰۱۸) پس از ۱٦هفته مداخله ترکیبی رژیم غذایی و فعالیت‌بدنی هیچ تغییری در بیان ژن AhR در موش‌های C57Bl/6 مشاهده نکردند(۳۲). هو و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند بیان ژن ODC-1 در سلول‌های ایمنی بیماری خودایمن پارکینسون پس از ۱۲ هفته فعالیت رزمی چینی کاهش می‌یابد(۳۳). هالیدی و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند ۱۰ روز فعالیت روی تردمیل باعث تغییر معنی‌داری در بیان ژن ODC-1 درگیر در پلاستیسیته عصبی بافت مغز موش‌های سالم نمی‌شود(۳٤). برهم خوردن هومئوستاز ژن های AhR و ODC-1 در پاتوژنز مدل‌های حیوانی MS نقش دارد و براساس پیشینه تحقیقات احتمال دارد که بیان این دو ژن تحت تاثیر فعالیت‌های بدنی و ورزشی قرار گیرد، بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی بر بیان ژن‌های AhR و ODC-1 در مخچه موش‌های ماده مبتلا به MS انجام شد.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

روش‌شناسی

آزمودنی‌ها

مطالعه تجربی حاضر با تأییدیه کمیته اخلاق در پژوهش‌های حیوانی پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی انجام شد (کد اخلاق IR.SSRC.REC-1401-151). تعداد ۳۰ سر موش ماده دارای نژاد C57BL/6 با وزن ۲ ± ۱۸ گرم و محدوده‌ی سنی ۸ هفته‌ای بر اساس تحقیقات فعالیت بدنی در مدل های موش EAE انتخاب شد. سپس حیوانات از انستیتو پاستور خریداری شد و به آزمایشگاه علوم شناختی سالاری کرج منتقل شدند و در داخل قفس‌های پلاستیکی با جنس پلی‌کربنات در شرایط محیطی یکسان در دمای ۱±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ٤٥ درصد با ۱۲ ساعت چرخه ی تاریکی/ روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذا به طور مجزا نگهداری شدند. نگهداری حیوانات مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت انجام شد. پس از یک هفته سازگاری با شرایط جدید به صورت تصادفی در ۳ گروه ۱۰ تایی توزیع شدند: کنترل سالم، کنترل بیمار (موش‌هایی که القاء بیماری MS در آن ها انجام شد) و موش‌هایی که پس از القاء بیماری MS به فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی پرداختند.

القای بیماری MS و ارزیابی علائم بالینی

به منظور القاء MS در موش‌ها، ۵۰ میکروگرم گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین[4] (MOG) در حجم ۱۰۰ میکرولیتر محلول بافر شده با فسفات (PBS) و ۱ میلی گرم بر میلی لیتر حجم ادجوانت کامل مخلوط شد و به صورت زیرجلدی در ناحیه پهلو حیوان تزریق شد. در اولین و دومین روز پس از تزریق۱۰۰ نانوگرم سم سیاه سرفه به صورت داخل صفاقی به هر دو گروه کنترل بیمار و فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی تزریق شد (۳۵). نمره بالینی در روز القاء بیماری تا ۲۸ روز پس از آن روزانه ثبت شد. نمره بالینی بر اساس مقیاس زیر رتبه‌گذاری شد: نمره ی ۰ (فاقد هر گونه علائم بالینی)، نمره ی ۱ (شروع بیماری، شل شدن دم)، نمره ی ۲ (شل‌شدن دم و ضعف اندام پشتی)، نمره ی ۳ (فلج اندام پشتی)، نمره ی ٤ (فلج کامل اندام پشتی و ضعف و یا فلج اندام جلویی) و نمره ۵ (مرگ) را نشان داد (۳۵).

پروتکل فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی

حیوانات پس از القای مدل MS به قفسی با ابعاد (ارتفاع) ۱ متر × (عرض) ۱ متر × (طول) ۱ متر منتقل شدند و به مدت ٤ هفته در این قفس زندگی می‌کردند. این قفس مجهز به ۳ ویل‌رانینگ، نردبان، اسباب‌بازی، بطری‌های آب، ظروف غذا و لوله‌های پلاستیکی بود (۳٦).

4. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein 35-55

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

مراحل جداسازی و آماده‌سازی بافت

کل RNA از نمونه‌های بافت مخچه با ترایزول و بر اساس دستورالعمل کارخانهٔ سازنده استخراج شد. غلظت و خلوص RNA حاصل با دستگاه اسپکتروفتومتر ارزیابی شد. ساخت cDNA با استفاده از کیت Easy cDNA synthesis (شرکت پارس، ایران) انجام شد. واکنش زنجیرهٔ پلیمراز (PCR) با استفاده از دستگاه لایف تکنولوژیز و کیت سایبر انجام شد. هر واکنش برای هریک از نمونه‌ها سه بار انجام شد. برای طراحی پرایمرها، ابتدا توالی ژن کد دهندهٔ ژن AhR و ODC-1 از پایگاه‌داده مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری (NCBI) استخراج گردید. سپس، از برنامه‌های پریپرایمر، پرایمر و الیگو آنلاین برای طراحی پرایمر مورد نظر و کنترل پرایمر ژن AhR و ODC-1 استفاده شد. توالی پرایمر رشته‌های AhR و ODC-1 و ژن رفرنس GAPDH به ترتیب زیر (فوروارد: **TGAATGGCTTTGTGCTGGTTG** و ریورز: **AATAGACTGCTGCCTGTGGAG**)، (فوروارد: **GAAATACAGTTGGTGCAGGGG** و ریورز: **CTTTGCCTTTGGATGTGCTCT**) و (فوروارد:**GTTGTCTCCTGCGACTTCA** و ریورز: **GGTGGTCCAGGGTTTCTTA**)است.

تجزیه‌وتحلیل آماری

تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۵ انجام شد و برای ترسیم نمودارها از نرم‌افزار Excel نسخه ۲۰۱۳ استفاده شد. از آزمون شاپیروویلک جهت بررسی چگونگی توزیع داده‌ها و از آزمون لوین جهت بررسی همگنی واریانس بین گروه‌ها استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی Games Howell برای تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

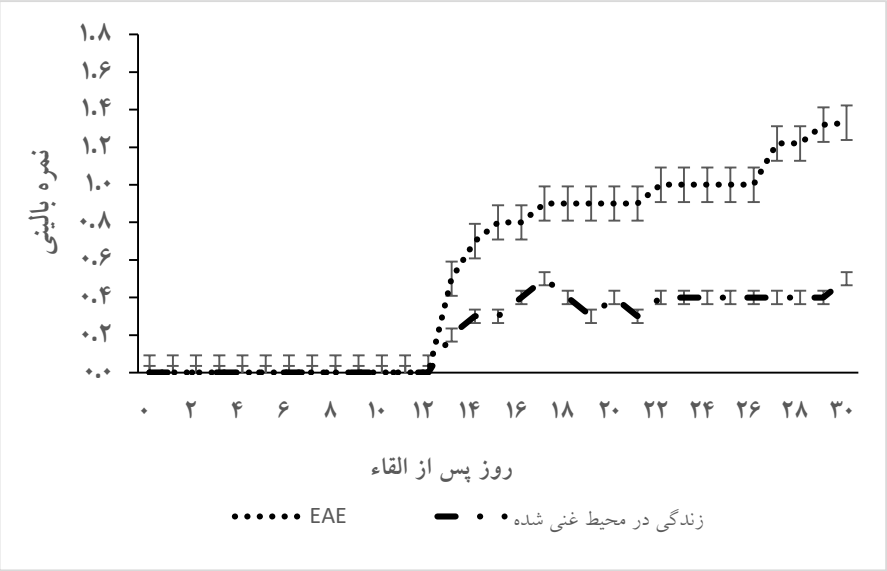
آمار توصیفی نمره بالینی و وزن بدن حیوانات در روز مشهود شدن علائم بالینی (۱۲ روز بعد القاء) و در دوره مزمن بیماری (۲۸ روز بعد القاء) برای هریک از گروه‌های مورد مطالعه در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: آماره‌های توصیفی مربوط به نمره بالینی و وزن بدن حیوانات در گروه‌های تحقیق

گروه‌ها	متغیرها	شروع علائم بالینی انحراف استاندارد ± میانگین	دوره مزمن بیماری انحراف استاندارد ± میانگین
EAE	نمره بالینی	۰/۵۶ ± ۰/۵۳	۱/۳۳ ± ۰/۵۵
EAE +فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی	نمره بالینی	۰/۲۰ ± ۰/۴۲	۰/۵۲ ± ۰/۵
کنترل سالم	نمره بالینی	---------	---------

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

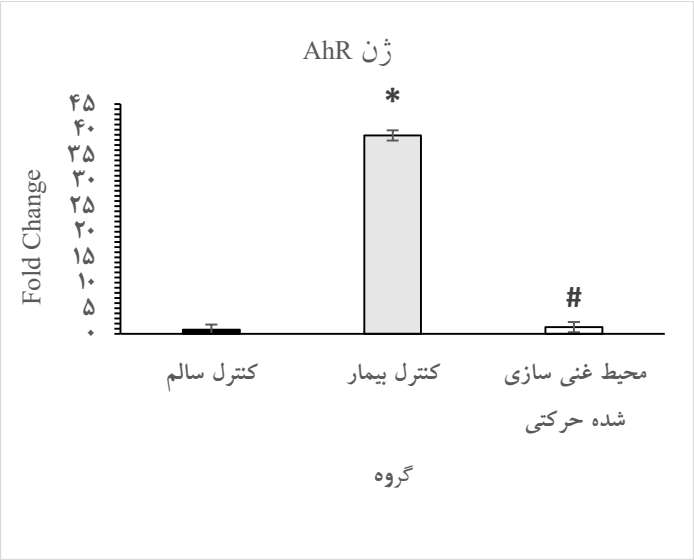
علائم بالینی ۱۲ روز بعد از القاء EAE ظاهر شد و حیواناتی که در محیط غنی سازی شده حرکتی قرار گرفتند در روز ۱۲ام نیز شروع به نشان دادن علائم اولیه نمودند و تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (**P** = ۰/۲۸۱). علائم بالینی در گروه EAE روند افزایشی نشان داد به طوری که در ۲۸ روز بعد القاء به اوج خود رسید (**P** = ۰/۰۰۱ ، **F**= ۱۱۸۰/۱۵). در مقابل، حیواناتی که در محیط غنی سازی شده حرکتی قرار گرفتند ۲۸ روز بعد القاء نمره بالینی به طور معنی‌داری کاهش یافت (**P** = ۰/۰۰۱ ، **F**= ۲۱/۲۸) (شکل ۱).



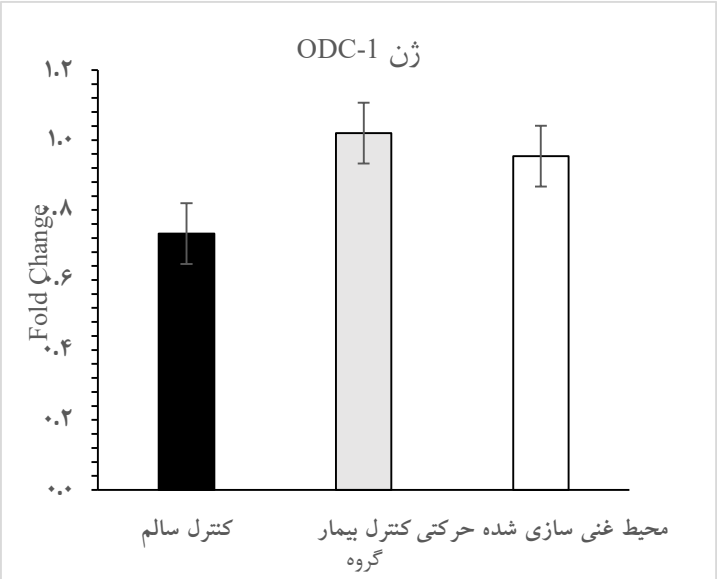
شکل ۱. روند تغییرات نمره بالینی در طی ۴ هفته

بیان ژن AhR در بین‌گروهی مورد مطالعه متفاوت بود (F =۱۶/۵۵, P = ۰/۰۰۰). به‌طوری‌که افزایش معنی‌دار بیان ژن AhR در گروه کنترل EAE در مقایسه با گروه کنترل سالم در بافت مخچه مشاهده شد (P = ۰/۰۳۳) درحالی‌که فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بیان ژن AhR را در مقایسه با گروه EAE به طور معنی‌داری کاهش داد (P = ۰/۰۲۵). بیان ژن ODC-1 در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوتی نداشت (P = ۰/۲۸ و F= ۲ /۷۵). فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی بیان ژن ODC-1 را نیز کاهش داد ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود (P =۰/۲۸).

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]



شکل ۲. بیان ژن گیرنده آریل هیدروکربن (AhR) در بین گروه‌های مطالعه. * ۰۵/ ۰> P در مقایسه با گروه کنترل سالم . # ۰۵/ ۰> P در مقایسه با گروه کنترل بیمار.



شکل ۳. بیان ژن اورنیتین دکربوکسیلاز-۱ (ODC-1) در بین گروه‌های مطالعه.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر ٤ هفته فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بر بیان ژن‌های AhR و ODC-1 در بافت مخچه موش‌های ماده مبتلا به MS انجام شد. بیان ژن AhR در بافت مخچه موش‌های EAE پس از ٤ هفته فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی به طور معنی‌داری کاهش یافت. بیان ژن ODC-1 همچنین در بافت مخچه کاهش یافت؛ ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود. القای EAE در موش‌ها با بروز علائم بالینی همراه بود؛ ولی فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی از افزایش بروز علائم بالینی مشاهده شده در حیوانات پیشگیری کرد.

در پژوهشی گزارش شده است که کاهش AhR به شروع سریع‌تر و شدیدتر علائم بالینی در EAE منجر می‌شود (٣٦). از طرفی، بیان بیش از حد AhR با ایجاد اختلالات استرس‌اکسیداتیو اثرات توکسیک و تخریبی در سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌کند (٥). بیان ژن AhR توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی همانند IFN-γ و TNFα تحریک می شود. سوزا و همکاران (٢٠١٧) تاثیر فعالیت ورزشی را بر بیان برخی فاکتورهای التهابی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانتی سیستم عصبی مرکزی موش‌های مبتلا به EAE بررسی کردند و همسو با یافته‌های مطالعه حاضر نشان دادند، فعالیت ورزشی علائم بالینی EAE را با کنترل التهاب و کاهش استرس‌اکسیداتیو بهبود می‌بخشد(٣٧). به نظر می‌رسد کاهش بیان ژن AhR در مطالعه حاضر به علت تعدیل سطوح فاکتورهای التهابی IFN-γ و TNFα در مغز باشد و به دنبال آن علائم بالینی بیماری بهبود یافته است.

سوزا و همکاران (٢٠١٧) نشان دادند سطوح کینورنین در مغز موش های آلزایمری پس از ٨ هفته فعالیت ورزشی به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد (٣٨). آگودلو و همکاران (٢٠١٤) گزارش کردند ٨ هفته تمرین استقامتی باعث افزایش بیان آنزیم کینورنین آمینوترانسفراز-٢ در بافت عضله موش‌های افسرده می‌شود که باعث افزایش تبدیل کینورنین به کینورنیک‌اسید می‌شود و بدین ترتیب، کینورنین دیگر نمی تواند از سد خونی مغزی عبور کند و وارد سیستم عصبی مرکزی شود (٣٩). از آنجائیکه کینورنین و کینورنیک‌اسید آگونیست‌های شناخته‌شده فعال‌سازی AhR هستند به نظر می‌رسد کمبود یا عدم در دسترس بودن آگونیست‌های AhR منجر به کاهش بیان ژن AhR شده باشد. برخلاف نتایج پژوهش حاضر، جویستن و همکاران (٢٠٢١) و بنسی و همکاران (٢٠١٨) تغییری در سطوح کینورنین و کینورنیک‌اسید در خون بیماران مبتلا به MS پس از ٣ هفته فعالیت ورزشی تناوبی یا فعالیت ورزشی هوازی مداوم گزارش نکردند (٤٠, ٤١). در پژوهشی کنوتسن و همکاران (٢٠١٨) گزارش کردند ١٦ هفته ترکیب رژیم غذایی و فعالیت منظم روی تردمیل تغییری در سطوح AhR کبدی موش‌های سالم ایجاد نمی‌کند (٣٢). به نظر می‌رسد در دسترس بودن آگونیست‌های فعال‌سازی AhR، مدت زمان فعالیت ورزشی، بافت و جمعیت مورد مطالعه در تغییر سطوح AhR نقش داشته باشند.

AhR به عنوان یک فاکتور رونویسی شناخته‌شده است که منجر به رونویسی و بیان ژن آنزیم کلیدی ODC-1 می‌شود. ODC-1 آنزیم سنتز کننده پلی‌آمین اسپرمیدین است (٣, ٤٢). تزریق پلی‌آمین اسپرمیدین در موش‌های مبتلا به EAE باعث کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی، افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانتی و بازسازی اعصاب محیطی، رشد مغز و تکثیر سلول‌های عصبی و افزایش زنده ماندن و طول عمر سلول‌های عصبی در سیستم عصبی مرکزی این حیوانات شد و از

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

تشدید علائم بالینی در این حیوانات پیشگیری کرد (۱۲–۱۶). با این حال، در مطالعه ای والمبا (۲۰۰۲) نشان داد بیان ژن آنزیم ODC-1 در مخچه موش‌های مبتلا بیش از حد افزایش می‌یابد که نفوذپذیری سد خونی مغزی را افزایش می‌دهد و باعث هجوم بیشتر سلول‌های ایمنی به دستگاه عصبی مرکزی می شود و باعث تخریب سلول‌های عصبی و تخریب غلاف میلین می‌گردد (۱۸). در مطالعه حاضر تنظیم کاهشی بیان ژن ODC-1 در بافت مخچه موش‌های ماده مبتلا به MS به دنبال فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی مشاهده شد. به نظر می‌رسد فعالیت در محیط غنی سازی شده حرکتی با کاهش بیان ژن AhR منجر به کاهش رونویسی ژن پایین دست ODC-1 شده باشد. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر هو و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند بیان ژن ODC-1 در سلول‌های ایمنی بیماری خودایمن پارکینسون پس از ۱۲ هفته فعالیت رزمی چینی کاهش می‌یابد که با بهبود شاخص‌های بالینی این بیماران همراه بود (۳۳). هالیدی و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند ۱۰ روز فعالیت روی تردمیل باعث تغییر معنی‌داری در بیان ژن ODC-1 به عنوان یکی از ژن‌های درگیر در پلاستیسیته عصبی در بافت مغز موش‌های سالم نمی‌شود (۳٤). بنابر پیشینه تحقیقات به نظر می‌رسد مدت زمان تمرین عامل موثری برای ایجاد تغییرات معنی‌دار در بیان ODC-1 باشد. برخلاف یافته‌های مطالعه حاضر بوهلمیر و همکاران (۲۰۰۷) افزایش بیان ژن آنزیم ODC-1 را در موش‌های صحرایی پس از ۱۲ هفته فعالیت اختیاری ویل‌رانینگ نشان دادند (۳۱). همچنین متیو و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند سطوح ODC-1 در مغز موش‌های سالم پس از ٤ هفته فعالیت بدنی روی تردمیل افزایش می‌یابد (۳٤) که به نظر می‌رسد تغییر سطوح ODC-1 به نوع مداخله ورزشی و جمعیت مورد مطالعه وابسته باشد. از یافته‌های کاربردی مطالعه حاضر می‌توان به بکارگیری فعالیت در محیط سازی شده حرکتی و سبک زندگی فعال در بیماری MS اشاره نمود زیرا فعالیت در محیط سازی شده حرکتی بیان ژن‌های دخیل در سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند و با بهبود نمره بالینی حیوانات در مدل MS همراه است.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم اندازه‌گیری دیگر ژن‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و پلی‌آمین اسپرمیدین اشاره کرد. از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به غیرداروییی بودن این مداخله اشاره کرد که عوارض جانبی و هزینه کمتری را در بردارد و ایمن‌تر است. پیشنهاد می‌شود، تحقیقات آینده تأثیر این مدل تمرینی را بر دیگر ژن‌های تنظیم‌کننده سیستم ایمنی و متابولیت‌های نوروتوکسیک مسیر کینورنین همانند کوئینولینیک‌اسید در مدل‌های موش MS بررسی کنند. بررسی تأثیر این مداخله در جوامع انسانی و اندازه‌گیری تغییرات بیان این ژن‌ها در سیستم عصبی مرکزی از دیگر پیشنهادها است.

نتیجه‌گیری

فعالیت در محیط غنی‌سازی شده حرکتی بیان ژن‌های AhR و ODC-1 دخیل در سیستم ایمنی را تنظیم می‌کند، نمره بالینی بیماری را کاهش می‌دهد و بدین ترتیب شدت علائم بالینی را کاهش می‌دهد و در نتیجه نشان‌دهنده یک مداخله مهم غیرداروییی برای بهبود علائم بالینی بیماری MS است.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

References

1. Bitsch A, Brück W. Differentiation of multiple sclerosis subtypes: implications for treatment. CNS drugs. 2002;16:405-18. https://doi.org/10.2165/00023210-200216060-00004
2. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and environmental factors in multiple sclerosis. Cold Spring Harbor perspectives in medicine.2019;9(4):a028944. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028944
3. Proietti E, Rossini S, Grohmann U, Mondanelli G. Polyamines and kynurenines at the intersection of immune modulation. Trends in immunology. 2020;41(11):1037-50. https://doi.org/10.1016/j.it.2020.09.007
4. D'Agostino PM, Gottfried-Blackmore A, Anandasabapathy N, Bulloch K .Brain dendritic cells: biology and pathology. Acta neuropathologica. 2012;124(5):599-614. https://doi.org/10.1007/s00401-012-1018-0
5. Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, Erikssen G, Thaulow E, Mundal R, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. Coronary artery disease. 1995;**6**(8):667-79. https://doi.org/10.1097/00019501-199508000-00012
6. Parmar K, Stadelmann C, Rocca MA, Langdon D, D'Angelo E, D'Souza M, et al. The role of the cerebellum in multiple sclerosis—150 years after Charcot .Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2018;89:85-98. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.012
7. Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, Takenaka MC, Chao C-C, Ardura-Fabregat A, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. Nature. 2018;557(7707):724-8. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0119-x
8. Aly HA, Domènech Ò. Cytotoxicity and mitochondrial dysfunction of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in isolated rat hepatocytes. Toxicology letters. 2009;191(1):79-87. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.08.008
9. Nguyen NT, Nakahama T, Le DH, Van Son L, Chu HH, Kishimoto T. Aryl hydrocarbon receptor and kynurenine: recent advances in autoimmune disease research. Frontiers in immunology. 2014;5:551. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00551
10. Proietti E, Rossini S, Grohmann U, Mondanelli G. Polyamines and kynurenines at the intersection of immune modulation. Trends in Immunology. 202، https://doi.org/10.1016/j.it.2020.09.007.
11. Dornay M, Gilad VH, Shiler I, Gilad GM. Early polyamine treatment accelerates regeneration of rat sympathetic neurons. Experimental neurology. 1986;92(3):665-74. https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90307-9
12. Gilad GM, Gilad VH. Early polyamine treatment enhances survival of sympathetic neurons after postnatal axonal injury or immunosympathectomy. Developmental Brain Research. 1988;38(2):175-81. https://doi.org/10.1016/0165-3806(88)90042-9
13. Slotkin TA, Bartolome J. Role of ornithine decarboxylase and the polyamines in nervous system development: a review. Brain research bulletin. 1986;17(3):307-20. https://doi.org/10.1016/0361-9230(86)90236-4
14. Gilad VH, Tetzlaff WG, Rabey JM, Gilad GM. Accelerated recovery following polyamines and aminoguanidine treatment after facial nerve injury in rats. Brain research. 1996;724(1):141-4. https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00287-9
15. Heby O. Role of polyamines in the control of cell proliferation and differentiation. Differentiation. 1981;19(1-3):1-20. https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.1981.tb01123.x
16. Rider J, Hacker A, Mackintosh C, Pegg A, Woster P, Casero R. Spermine and spermidine mediate protection against oxidative damage caused by hydrogen peroxide. Amino acids. 2007;231(2):231-40. https://doi.org/10.1007/s00726-007-0513-4
17. Bolayir A, Celik VK, Bolayir HA, Kapancik S, Kilicgun H, Gokce SF. THE POSSIBLE EFFECTS OF POLYAMINES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS ON NEW LESION DEVELOPMENT AND

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

DISABILITY. International Journal of Research-GRANTHAALAYAH.2018;6(6):53.43-6 https://doi.org/10.29121/granthaalayah.v6.i6.2018.1401
18. Walemba EM. Expression of ornithine decarboxylase enzyme in central nervous system tissue in experimental allergic encephalomyelitis (EAE) in the Lewis rat. 2002. http://hdl.handle.net/10547/621894
19. Motl RW, Bollaert R. Sedentary behavior in persons with multiple sclerosis: is the time ripe for targeting a new health behavior? Kinesiology Review. 2019;8(1):63-9. https://doi.org/10.1123/kr.2018-0056
20. Wood B, Van Der Mei I, Ponsonby A-L, Pittas F, Quinn S, Dwyer T, et al. Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis. MultipleSclerosisJournal.2013;19(2):217-24. https://doi.org/10.1177/1352458512450351
21. Fernández-Muñoz J, Morón-Verdasco A, Cigarán-Méndez M, Muñoz-Hellín E, Pérez-de-Heredia-Torres M, Fernández-de-Las-Peñas C. Disability, quality of life, personality, cognitive and psychological variables associated with fatigue in patients with multiple sclerosis.ActaNeurologicaScandinavica.2015;132(2):118-24. https://doi.org/10.1111/ane.12370
22. Khftan P, Vameghi R, Khankeh HR, Fathi M, Arshi M, Gholami Jam F. Exploring Therapeutic Problems in Women with Multiple Sclerosis: A Qualitative Study. Journal of Qualitative Research in Health Sciences. 2020;6(1):13-21.
23. Bernardes D, Oliveira ALRd. Regular exercise modifies histopathological outcomes of pharmacological treatment in experimental autoimmune encephalomyelitis. Frontiers in Neurology. 2018;**9**:950. https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00950
24. Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. Journal of neurophysiology. 2002;88(5):2187-95. https://doi.org/10.1152/jn.00152.2002
25. Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology. 2004;286(3):R505-R11. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00208.2003
26. Petzinger GM, Walsh JP, Akopian G, Hogg E, Abernathy A, Arevalo P, et al. Effects of treadmill exercise on dopaminergic transmission in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse model of basal ganglia injury. Journal of Neuroscience. 2007;27(20):5291-300. https://doi.org/10.1523/jneurosci.1069-07.2007
27. Aguiar Jr A, Boemer G, Rial D, Cordova F, Mancini G, Walz R, et al. High-intensity physical exercise disrupts implicit memory in mice: involvement of the striatal glutathione antioxidant system and intracellular signaling. Neuroscience. 2010;171(4):1216-27. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.053
28. Patel DI, White LJ. Effect of 10-day forced treadmill training on neurotrophic factors in experimental autoimmune encephalomyelitis. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2013;38(2):194-9. https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0303
29. Pryor WM, Freeman KG, Larson RD, Edwards GL, White LJ. Chronic exercise confers neuroprotection in experimental autoimmune encephalomyelitis. Journal of neuroscience research. 2015;93(5):697-706. https://doi.org/10.1002/jnr.23528
30. Silva BA, Ferrari CC. Environmental enrichment as a promising strategy for aiding multiple sclerosis treatment. Neural Regeneration Research. 2020;15(9):1660. https://doi.org/10.4103/1673-5374.276334
31. Buehlmeyer K, Doering F, Daniel H, Schulz T, Michna H. Exercise associated genes in rat colon mucosa: upregulation of ornithin decarboxylase-1. International journal of sports medicine. 2007;28(05):361-7. https://doi.org/10.1055/s-2006-924362
32. Knudsen JG, Bertholdt L, Gudiksen A, Gerbal-Chaloin S, Rasmussen MK. Skeletal muscle interleukin-6 regulates hepatic cytochrome P450 expression: effects of 16-week high-fat diet and exercise. Toxicological Sciences. 2018;162(1):309-17. https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx258
33. Hu Y, Zhang K, Zhang T, Wang J, Chen F, Qin W, et al. Exercise reverses dysregulation of T-cell-related function in blood leukocytes of patients with Parkinson's disease. Frontiers in neurology. 2020;10:1389. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01389

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]

34. Halliday MR, Abeydeera D, Lundquist AJ, Petzinger GM, Jakowec MW. Intensive treadmill exercise increases expression of hypoxia-inducible factor 1α and its downstream transcript targets: a potential role in neuroplasticity. Neuroreport. 2019;30(9):619-27. https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000001239
35. Segal JP, Bannerman CA, Silva JR, Haird CM, Baharnoori M, Gilron I, et al. Chronic mechanical hypersensitivity in experimental autoimmune encephalomyelitis is regulated by disease severity and neuroinflammation. Brain, behavior, and immunity. 2020;89:314-25. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.010
36. Fournier AP, Baudron E, Wagnon I, Aubert P, Vivien D, Neunlist M, et al. Environmental enrichment alleviates the deleterious effects of stress in experimental autoimmune encephalomyelitis. Multiple Sclerosis Journal–Experimental, Translational and Clinical.2020;6(4):2055217320959806. https://doi.org/10.1177/2055217320959806
37. Souza PS, Gonçalves ED, Pedroso GS, Farias HR, Junqueira SC, Marcon R, et al. Physical exercise attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting peripheral immune response and blood-brain barrier disruption. Molecular neurobiology. 2017;54(6):4723-37 https://doi.org/10.1007/s12035-016-0014-0.
38. Souza LC, Jesse CR, Del Fabbro L, de Gomes MG, Goes ATR, Borges Filho C, et al. Swimming exercise prevents behavioural disturbances induced by an intracerebroventricular injection of amyloid-β1-42 peptide through modulation of cytokine/NF-kappaB pathway and indoleamine-2, 3-dioxygenase in mouse brain. Behavioural Brain Research. 2017;331:1-13. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.024
39. Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, et al. Skeletal muscle PGC-1α1 modulates kynurenine metabolism and mediates resiliencetostress-induceddepression.Cell.2014;159(1):33-45. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051
40. Joisten N, Rademacher A, Warnke C, Proschinger S, Schenk A, Walzik D, et al. Exercise diminishes plasma neurofilament light chain and reroutes the kynurenine pathway in multiple sclerosis. Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation. 2021;8(3). https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000982
41. Bansi J, Koliamitra C, Bloch W, Joisten N, Schenk A, Watson M, et al. Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training. Journal of Neuroimmunology. 2018;314:101-5.
42. Grohmann U, Mondanelli G, Belladonna ML, Orabona C, Pallotta MT, Iacono A, et al. Amino-acid sensing and degrading pathways in immune regulation. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2017;35:37-45. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.05.004

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-12-05]