Archive of SID

علوم زیستی ورزشی - تابستان ۱۳۹۷
دورهٔ ۱۰، شمارهٔ ۲، ص: ۲۱۹ – ۲۰۷
تاریخ دریافت : ۰۱ / ۰۳ /۹۶
تاریخ پذیرش : ۳۰ / ۱۰ / ۹۶

اثر مکمل یاری ویتامین D بر سطح کلوتو مغز در موش‌های صحرایی ماده نژاد لوئیز به‌دنبال ۶ هفته فعالیت ورزشی شنا

سیده فاطمه فاطمی [۱] – ضیاء فلاح محمدی [*۲]
۱.دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری ، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

چکیده
تمرین شنا و مصرف ویتامین D موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و حفظ سلامت سلول‌های مغزی می‌شود. هدف از اجرای این پژوهش، بررسی اثر ۶ هفته شنای استقامتی همراه با مصرف مکمل ویتامینD بر سطح کلوتو بافت مغز بود. در این مطالعهٔ تجربی، ۲۵ موش صحرایی به پنج گروه کنترل سالم، حلال، ویتامین D، شنا و ترکیب ویتامین D و تمرین شنا، تقسیم شدند. برنامهٔ تمرینی شنا به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته، و هر روز به مدت یک ساعت بود.گروه مکمل هم به مدت ۲ هفته، مقدار ۲ نانوگرم ویتامین D در۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد، یک روز در میان به‌صورت درون‌صفاقی دریافت کردند. تجزیه‌وتحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی و در سطح ۰/۰۵ صورت گرفت. سطح کلوتو به روش الایزا اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که بین سطح کلوتو بافت مغز گروه کنترل با گروه مکمل تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۱۹). میانگین سطح کلوتو به‌ترتیب در گروه شنا و گروه ویتامین D+ شنا نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۱ ;P=۰/۰۰۳). همچنین تفاوت معناداری بین سطح کلوتو گروه ترکیبی نسبت به گروه مکمل (P=۰/۳۰) و گروه شنا (P=./۹۷) وجود نداشت و تفاوت میانگین سطح این پروتئین در بافت مغز بین گروه مکمل و شنا نیز معنادار نبود (P=۰/۶۴). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین شنا به‌تنهایی و در ترکیب با مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند موجب افزایش سطح کلوتو بافت مغز شود و در نتیجه احتمالاً نقش محافظتی در برابر عوامل تضعیف‌کنندهٔ سلامت دستگاه عصبی داشته باشد و به افزایش قابل توجه ذخایر آن و نهایتاً حفاظت نورونی منجر شود.

واژه‌های کلیدی
شنا، کلوتو، مغز، ویتامین D..

[*] نویسندهٔ مسئول : تلفن: ۰۹۱۴۳۴۱۳۹۴۱ Email: m.zolfaghari@urmia.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

فعالیت ورزشی چندین سیستم در بدن از جمله سیستم قلبی- عروقی، عضلانی و سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نشان داده شده است که ورزش منظم موجب بهبود سلامت مغز، جلوگیری از آسیب‌ها و از سوی دیگر بهبود ریکاوری بعد از صدمات مغزی از طریق افزایش سطح فاکتورهای نوروتروفیک و حفظ تعادل وضعیت اکسایشی و جلوگیری از دامنهٔ وسیعی از بیماری‌های قلبی، روانی، عصبی و ایسکمی می‌شود . از مزایای دیگر ورزش می‌توان به افزایش ذخیرهٔ گلیکوژن، ساخت میتوکندری، ظرفیت اکسایشی و زنجیرهٔ انتقال الکترون اشاره کرد. به‌خوبی نشان داده شده است که تمرینات ورزشی منظم وضعیت آنتی‌اکسیدانی را در بسیاری از بافت‌ها بهبود می‌بخشند (۱) و موجب سازگاری و افزایش مقاومت به استرس‌های اکسایشی در سلول‌های مغز از طریق افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و در نتیجه ترمیم DNA می‌شود (۲). در این بین ورزش شنا مزایای بیشتری نسبت به فعالیت‌های دیگر از جمله دویدن روی تردمیل دارد که از جمله مزایای آن می‌توان به مقدار کار انجام‌گرفتهٔ بیشتر در طول شنا نسبت به فعالیت روی تردمیل با مدت زمان مشابه اشاره کرد (۳). تأثیرات مفید تمرین استقامتی شنا و عدم نیاز به تحمل وزن بر سازوکارهای دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های مختلف بررسی شده و این تأثیرات در موش‌های شناگر، موش‌های سالم دونده روی نوار گردان و موش‌های دیابتی تمرین‌کرده مشاهده شده است (۴). از سوی دیگر با تأثیری که بر مهار آپوپتوز و کاهش استرس اکسایشی دارد، می‌تواند نقش مهمی در کاهش آسیب و افزایش حفاظت مغز ایفا کند (۵).

نتایج بسیاری از مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که پروتئین کلوتو[1]، برای سلامت مغز مورد نیاز است و نقش‌های زیادی در حفظ عملکرد طبیعی مغز دارد (۶). این پروتئین نقش مهمی در محافظت دستگاه عصبی در برابر استرس اکسایشی و دمیلیناسیون از طریق سیستم ردوکس ایفا می‌کند و موجب کاهش میزان التهاب و آپوپتوز و حفظ عملکرد اندوتلیال می‌شود و از این طریق نقش مهمی در عملکرد ورزشی دارد. ژن کلوتو به‌طور عمده در مغز، کلیه، غدهٔ پاراتیروئید، عضلات اسکلتی و اندام‌های تناسلی بیان می‌شود. همچنین موجب محافظت اندام‌ها و به تأخیر انداختن ابتلا به بیماری‌های مزمن می‌شود که این عمل را به‌واسطهٔ ایجاد پیام‌رسان مفید در سلول‌های حیاتی بدن انجام می‌دهد. غلظت بالای فسفات خارج‌سلولی برای سلول سمی است و اختلال دفع ادراری فسفات سبب افزایش سطح فسفات

1 . klotho

www.SID.ir

Archive of SID

سرم می‌شود و پیری زودرس را تحریک می‌کند. از سوی دیگر، با مهار آبشار پیام‌رسان انسولین/ IGF1[1] به افزایش مقاومت به استرس‌های اکسایشی منجر می‌شود؛ از این طریق به بخشی از نقش ضدپیری کلوتو کمک می‌کند (۷)؛ بدین‌صورت که وقتی کلوتو به خون ترشح می‌شود، پیام‌رسان‌های کلوتو سطح سلول‌های ناشناخته را درگیر می‌کند و موجب سرکوب گیرنده‌ها و عوامل دخیل در پیام‌رسان انسولین/ IGF1شامل گیرنده تیروزین فسفوریلاز انسولین/IGF1، (IRS)[2]، (PI3K)[3] و سرین فسفوریلاسیون Akt/PKB می‌شود. نتایج مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که نقص بیان ژن کلوتو، سبب ایجاد سندروم شبه‌پیری در انسان مانند کوتاهی عمر، کاهش رشد، پوکی استخوان، ریزش مو، افزایش سطوح لیپیدهای اکسیدشده در هیپوکمپ و تصلب شرائین می‌شود که در نتیجهٔ عدم تعادل بین متسع و منقبض‌کنندهٔ عروق است روی می‌دهد (۸). همچنین اثر محافظتی سیستم عصبی این پروتئین با افزایش سن کاهش می‌یابد (۹)؛ در مقابل، با مطالعه بر روی موش‌هایی که این ژن در آنها ۳۰ درصد بیشتر بیان شد، مشخص شد که آنها مقاومت بیشتری در برابر استرس‌های اکسایشی داشتند (۱۰). .همچنین ترکیباتی که موجب افزایش غلظت کلوتو در مغز شود، می‌تواند در درمان دمیلیناسیون و بیماری‌هایی که به تخریب سلول‌های سیستم عصبی منجر می‌شوند، مؤثر باشد (۹).

این پروتئین نقش مهمی در تنظیم هموستاز ویتامین D دارد (۱۱). ویتامینD نیز از طریق نقش ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی که دارد، تأثیر حفاظتی بر سلول‌های عصبی ایفا می‌کند، همین‌طور موجب تقویت ظرفیت بازسازی بافت عصبی و میلین سازی و در نتیجه حفظ عملکرد مناسب سلول‌های عصبی در مغز می‌شود. از سوی دیگر، ویتامین D با تأثیر بر افزایش سطح کلوتو، باعث تقویت نقش آن (۱۲) و به تعویق انداختن کلسیفیکاسیون عروقی با القای استئوپونین می‌شود. در بیماران دچار نارسایی کلیوی، ویتامین D و کلوتو نقش اساسی در بهبودی سلامت کلیه و عروق ایفا می‌کنند (۱۳).

با توجه به تأثیرات آنتی‌اکسیدانی شنا و مصرف مکمل ویتامین D و نقش آن در افزایش سلامت بافت‌های گوناگون از جمله مغز و از سوی دیگر کمبود منابع تحقیقی در زمینهٔ تأثیر این عوامل بر سطح کلوتو، هدف از مطالعهٔ حاضر، بررسی تأثیر ۶ هفته تمرین منظم شنا به‌همراه ۲ هفته مصرف ویتامین D، بر سطح کلوتو بافت مغز موش‌های صحرایی ماده بود.

1. Insulin-like growth factor 1
2. insulin receptorsubstrates
3. phosphatidylinositol 3-kinase

www.SID.ir

Archive of SID

روش‌ها

نمونهٔ آماری این پژوهش را ۲۵ سر موش ۴ هفته‌ای مادهٔ نژاد لوئیز با میانگین وزنی ۱/۶۰±۱۱۱/۳ گرم تشکیل می‌دادند که از شرکت داروپخش تهران تهیه شدند و پس از انتقال به آزمایشگاه جوندگان و۲ هفته سازگاری با محیط جدید، به پنج گروه پنج‌تایی تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: که هیچ تیماری را دریافت نکردند و برای تعیین مقادیر پایه در نظر گرفته شدند؛ ۲. گروه حلال: گروهی که تنها روغن کنجد را به‌صورت درون‌صفاقی به‌عنوان حلال دریافت کردند؛ ۳. گروه شنا: گروهی که در طول آزمایش فقط تمرین شنا را انجام دادند؛ ۴. گروه مکمل:گروهی که در طول آزمایش تنها ویتامین D دریافت کردند؛ ۵. گروه ترکیبی: گروهی که در کنار تزریق دریافت ویتامین D، تمرین شنا انجام دادند. کلیهٔ گروه‌ها به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند.

گروه‌های تمرینی به مدت ۶ هفته، یک بار در روز و پنج روز در هفته در استخر ویژه‌ای به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰سانتی‌متر به شنا پرداختند. برنامهٔ اصلی تمرین با ۳۰ دقیقه آغاز شد که این مدت با افزایش پنج دقیقه روزانه به زمان تمرین، در هفتهٔ دوم به ۶۰ دقیقه رسید. زمان ۶۰ دقیقه تا پایان هفتهٔ سوم ثابت بود. اضافه‌بار تمرینی از طریق تنظیم قدرت و سرعت آب هنگام شنا انجام گرفت که در هفته سازگاری با تمرین، ثابت بود. در هفته‌های تمرین با ثابت ماندن ۶۰ دقیقه سرعت و قدرت جریان آب از۷ لیتر به ۲۰ لیتر در دقیقه افزایش یافت (۱۴).

به گروه‌های مکمل نیز مقدار ۲ نانوگرم ویتامین D_3 که در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد حل شده بود، یک روز در میان به مدت ۲ هفته به‌صورت درون‌صفاقی تزریق شد. به‌منظور جلوگیری از عفونت، محل تزریق قبل و بعد از تزریق به‌وسیلهٔ پنبهٔ آغشته به الکل ضدعفونی شد. در ضمن تزریق ویتامینD در ابتدای هفتهٔ چهارم تمرین آغاز شد و تا پایان هفتهٔ ششم ادامه داشت (۱۴).

بلافاصله پس از پایان۶ هفته، بافت‌برداری آغاز شد. موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت۲به۵ بیهوش شدند. سپس،کل بافت مغز برای انجام مراحل بعدی آزمایش برداشته شد و درکپسول نیتروژن دردمای۸۰-درجه نگهداری شد. برای سنجش غلظت klotho، ابتدا بافت مغز با استفاده از مایع نیتروژن پودر شده و سپس ۰/۱ گرم (۱۰۰ میلی‌گرم) از پودر ساخته‌شده با ۱ میلی‌لیتر بافر فسفات سالین حاوی ۸ گرم NaCl، 201/0 گرم KCl، 419/1 گرم Na2HPO4، 244/0 گرم KH2PO4 و ۸۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر (PH۷/۴=) هموژنیزه شد. سپس محلول به‌دست‌آمده از آن به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۴ تا ۶ هزار دور در دقیقه در دمای ۸-۲ درجهٔ سانتی‌گراد در دستگاه با مدل

www.SID.ir

Archive of SID

سانتریفیوژ شد. پس از هموژنایز و سانتریفیوژ، میزان غلظت کلوتو گروه‌ها به‌وسیلهٔ‌کیت آزمایشگاهی شرکت Zellbio GmbH به روش الایزا اندازه‌گیری شد. میزان حساسیت این کیت ۰/۰۲ ng/ml بود.

از آزمون کولموگروف اسمیرنوف به‌منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها، تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی برای مقایسهٔ گروه‌های مختلف استفاده شد. کلیهٔ محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخهٔ ۲۰و در سطح معناداری P≤۰/۰۵ انجام گرفت.

یافته‌ها

میانگین سطح کلوتو گروه‌های آزمایش در جدول ۱ نشان داده شده است. آزمون کولموگروف - اسمیرنوف نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند. سطح کلوتو در گروه ترکیبی (با میانگین ۶/۰۶ نانوگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل (۵/۲۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (P=۰/۰۰۸) و گروه تمرین شنا (با میانگین ۵/۹۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۳) افزایش معناداری داشت، اما بین سطح کلوتو بافت مغز گروه کنترل با گروه مکمل تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۱).

بین سطح کلوتو گروه ترکیبی نسبت به گروه مکمل (P=۰/۶) و گروه شنا (P=./۳) تفاوت معناداری وجود نداشت و تفاوت سطح این پروتئین در مغز بین گروه مکمل و شنا نیز معنادار نبود (P=۰/۶) (نمودار ۱).

جدول ۱. میانگین سطح کلوتو گروه‌های تحقیق، نتایج به‌صورت میانگین± انحراف استاندارد

گروه‌ها	کنترل	حلال	مکمل	شنا	شنا-مکمل
میانگین سطح کلوتو (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	۵/۲۱±۰/۴۲	۵/۱۴±۰/۳۷	۵/۶۶±۰/۲۳	۵/۹۳±۰/۱۴	۰/۰۶ ±۰/۳۱

جدول۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای مقایسهٔ میانگین سطح کلوتو در گروه‌ها

آنوا یکطرفه منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجات آزادی	میانگین مربعات	f	(سطح معناداری) P
تغییرات بین گروهی	۳/۴۳۵	۴	۰/۸۵۹	۸/۷۹۲	۰/۰۰۱*
تغییرات درون‌گروهی	۱/۹۴۵	۲۰	۰/۰۹۸		
کل	۵/۳۸۹	۲۴			

*تفاوت معنادار بین گروه‌های تحقیق p< ۰/۰۵

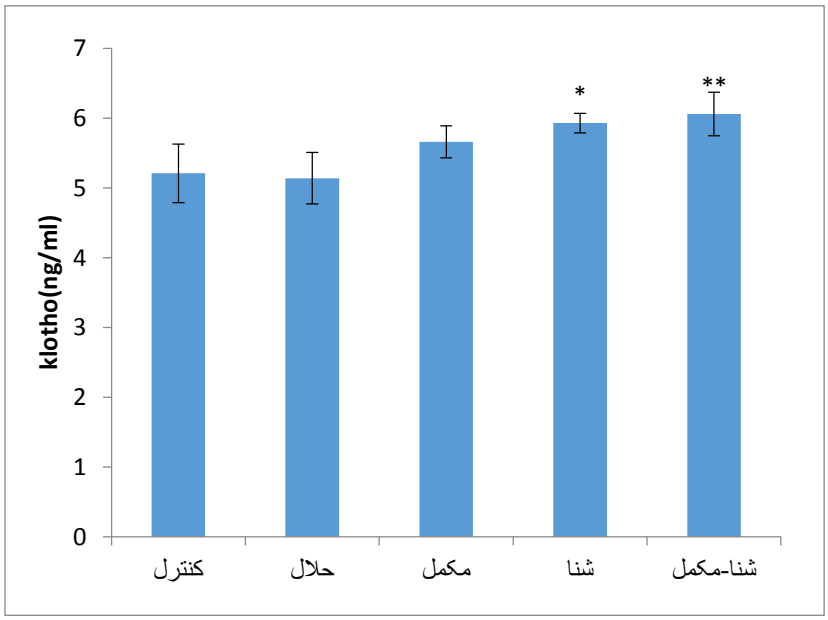
www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳. نتایج آزمون توکی برای مقایسهٔ میانگین گروه‌ها

آماره / گروه‌ها	شنا-مکمل	شنا	مکمل	حلال	کنترل
کنترل	٭ ۰/۰۳	٭ ۰/۰۱	۰/۱	۰/۹	-
حلال	٭٭۰/۰۰۱	٭٭۰/۰۱	۰/۱	-	۰/۹
مکمل	۰/۳	۰/۶	-	۰/۱	۰/۱
شنا	۰/۹	-	۰/۶	# ۰/۰۰۵	#۰/۰۳
شنا-مکمل	-	۰/۳	۰/۶	$۰/۰۰۱	$۰/۰۰۳

*و **تفاوت معنادار بین گروه کنترل و حلال با گروه‌های شنا-مکمل و شنا،# و $ تفاوت معنادار بین گروه‌های شنا و شنا مکمل با گروه‌های حلال و کنترل



نمودار ۱. تغییرات سطح کلوتو

*و**افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل و حلال

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

مهم‌ترین یافتهٔ مطالعهٔ حاضر نشان‌دهندهٔ افزایش شایان توجه و معنادار سطح کلوتو در موش‌هایی بود که تمرین شنا را به‌تنهایی و همراه با مصرف مکمل ویتامین D_3 به مدت۶ هفته انجام دادند. در حقیقت، یکی از اهداف این پژوهش، بررسی اثر تقویت‌کنندهٔ تمرینات ورزشی و مکمل ویتامین D به‌صورت همزمان بود. به‌عبارت دیگر این سؤال مطرح بود که آیا اجرای برنامهٔ ورزشی شنا و مصرف مکمل ویتامین D می‌تواند موجب بارز شدن تغییرات سطح کلوتو مغز در این پژوهش شود یا خیر؟

تولید کلوتو تحت تأثیر چند وضعیت فیزیولوژیک و غیرفیزیولوژیک قرار می‌گیرد، آنژیوتنسین۲ بیان کلیوی پروتئین کلوتو را تنظیم کاهشی می‌کند، و بلاک کردن AT1R کلوتو گردش خون را افزایش می‌دهد. برعکس، استرس اکسایشی تولید کلوتو را تنظیم کاهشی می‌کند (۱۵). تمرین ورزشی با ایجاد تعادل در وضعیت اکسیداسیون و احیا موجب حفظ سطح کلوتو در سلول‌های عصبی می‌شود و در نتیجه عملکرد مغز و مقاومت علیه استرس اکسایشی در سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد (۱۶).

همان‌طورکه در نمودار مشخص است، تغییرات سطوح کلوتو در گروه مکمل نسبت به گروه کنترل معنادار نبود، اما مصرف این ویتامین به‌همراه انجام تمرین شنا، موجب افزایش معنادار سطح کلوتو شده و در نتیجه احتمالاً نقش محافظتی در برابر استرس اکسایشی داشته باشد. تأثیر ورزش به‌تنهایی و همراه با مصرف ویتامین D می‌تواند در چند مکانیزم احتمالی بیان شود. الگوی بیان ژن و پاسخ‌های فیزیولوژیکی می‌تواند پس از تمرینات ورزشی تغییر یابد. در نتیجه تغییرات اپی‌ژنتیک تمرینات، می‌تواند به بهبود ظرفیت کار و عملکرد فیزیکی، در حفظ سلامتی و جلوگیری از بیماری کمک کند (۱۷).

یافته‌های به‌دست‌آمده از گروه شنا نشان‌دهندهٔ افزایش سطح کلوتو بود. تاکنون تحقیقات انجام‌گرفته روی سطوح کلوتو مقدار آن را در سرم و در گردش خون اندازه‌گیری کردند و مطالعه‌ای که مقادیر آن را در بافت مغز به‌طور مستقیم بررسی کند، یافت نشده است. یافتهٔ مطالعهٔ حاضر با نتایج برخی نویسندگان همراستاست. برای نمونه شفر و همکاران اثر یک نوبت فعالیت بدنی را روی سطوح در گردش خون کلوتو در مایس مطالعه کردند. نتایج نشان‌دهندهٔ افزایش شایان توجه سطوح کلوتو گردش خون بود (۱۸). از سوی دیگر، برخی نویسندگان به اندازه‌گیری مقادیر کلوتو در ورزشکاران و افراد تمرین‌کرده علاقه نشان دادند. احتمالاً این اندازه‌گیری‌ها می‌تواند نشانه‌ای از سطوح کلوتو به‌دنبال

www.SID.ir

Archive of SID

سازگاری‌های درازمدت و در نتیجه سطوح پایهٔ آن باشد. سقیف[1] و همکاران دریافتند که سطوح سرمی کلوتو دوندگان جوان نخبهٔ تمرین‌کرده در مقایسه با ورزشکاران برتر مشابه بود. به‌علاوه سطوح آن در هر دو گروه در مقایسه با گروه کنترل کم‌تحرک بالاتر بود (۱۷). یکی دیگر از چالش‌های موجود در زمینهٔ فعالیت ورزشی و سطوح کلوتو، پاسخ یا سازگاری آن به نوع تمرینات ورزشی است. در یکی از مطالعات طراحی‌شده برای یافتن پاسخ این پرسش، ارتباط بین کلوتو سرمی و تمرینات ورزشی بی‌هوازی بررسی شد. در این مطالعه مشخص شد که سطوح سرمی کلوتو در دوندگان سرعت بی‌هوازی در مقایسه با همتایان هوازی آنها پایین‌تر بود. در واقع حتی مقدار آن مشابه با افراد همتای کم‌تحرک بود (۱۹). در نتیجه می‌توان گفت که کلوتو به نوع تمرینات (به‌عبارت دیگر هوازی یا بی‌هوازی) حساس است و تمرینات دویدن سرعت بی‌هوازی روی افزایش مقادیر آن تأثیری ندارد. بنابراین با توجه به افزایش معنادار کلوتو در پی اجرای تمرینات اجباری شنا در مغز آزمودنی‌های حاضر، این یافته می‌تواند تأییدکنندهٔ نتایج مطالعات پیشین که تأثیر مثبت تمرینات ورزشی هوازی روی سطوح سرمی کلوتو را خاطرنشان کردند، در بافت مغز باشد.

در همین زمینه، زلدیچ[2] و همکاران (۲۰۱۴)، گزارش کردند کلوتو نقش محافظت نورونی را از طریق سیستم آنتی‌اکسیدانی Trx/Prx[3] ایفا می‌کند که نقش تنظیم سیستم ردوکتاز را دارد (۱۶). در مطالعه‌ای، دینگ و همکاران نشان دادند که فعالیت‌های ورزشی منظم، به‌عنوان یک پیش‌آماده‌ساز[4] در برابر استرس‌های اکسایشی عمل می‌کنند. ازاین‌رو موش‌های تمرین‌کرده نسبت به موش‌های کم‌تحرک، در خطر ابتلا به آسیب‌های کمتر مرتبط با استرس‌های اکسایشی‌اند (۲۰).

نتایج مطالعهٔ گز[5]و همکاران (۲۰۱۴) نشان داد که فعالیت ضدافسردگی تمرین شنا با تغییرات التهابی و شیمیایی عصبی در ارتباط است و موجب کاهش التهاب می‌شود و تأثیرات محافظتی در برابر بیماری عصبی مانند پارکینسون دارد (۲۱).

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که شنا سبب افزایش القای عوامل نوروتروفیک در مغز از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز(BDNF)[6] می‌شود که در میلین‌سازی نقش مهمی دارند (۲۲). از سوی دیگر

1. saghiv
2. Zeldich
3. thioredoxin/peroxiredoxin
4 .Pre conditioner
5. Goes
6. Brain-derived neurotrophic factor

www.SID.ir

Archive of SID

کلوتو عامل مهمی در افزایش میلین‌سازی و جلوگیری از تخریب میلین و رشد الیگودندروسیت‌ها از طریق افزایش بیان پروتئین‌های اصلی میلین از جمله MBP, MAG, PLP و سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت[1](OPC) دارد (۲۳). به‌علاوه کلوتو نقش یک کمک گیرنده را در تنظیم سیگنال FGF23[2]در کلیه ایفا می‌کند که نقش مهمی در تکامل عصبی دارد؛ چراکه کلوتو با OPC موجب فسفوریلاسیون FRS2[3]می‌شود که تنظیم‌کنندهٔ مثبت FGF است (۲۵). مکانیزم دیگر تأثیر کلوتو از طریق مهار مسیر Wnt/β-catenin است، چراکه این مسیر سبب تأخیر در میلین سازی در الیگودندروسیت‌ها می‌شود (۲۶).

کلوتو با تنظیم پیام‌رسان فاکتور رشد شبه‌انسولینی۱(IGF-1)[4]، موجب مهار تومور از طریق مهار تکثیر سلول‌های توموری می‌شود. این نتایج نشان‌دهندهٔ این است که سرکوب فعالیت β-catenin توسط کلوتودر سلول‌های سرطانی با 1,25D تقویت می‌شود و این احتمال را بالا می‌برد که فعالیت ضدتوموری 1,25D با افزایش بیان کلوتو، تنظیم و تعدیل شود (۲۷).

براساس یافتهٔ پژوهش، در پی ۶ هفته شنا به‌همراه مصرف مکمل ویتامین D، افزایش معناداری در سطح کلوتو دیده شد. ویتامین D موجب القای آپوپتوز سلول‌های ارتشاح‌یافته به بافت مغزی می‌شود؛ بدین‌صورت در تعدیل پاسخ‌های ایمنی ایفای نقش می‌کند (۲۸). درمان با 1,25D باعث تحریک بیان mRNA کلوتو می‌شود که نشان‌دهندهٔ این است که 1,25D قادر به تقویت پاسخ FGF23 [5]و افزایش جریان کلوتو است. 1,25D سبب افزایش سطح پایهٔ mRNA کلوتو می‌شود و به‌عنوان اولین عامل طبیعی کشف‌شده القاکنندهٔ بیان کلوتو است که به افزایش طول عمر منجر می‌شود (۲۹).

تمام سلول‌های درگیر در ایمنی ذاتی قادر به تولید فرم فعال ویتامینD از فرم متابولیتی ویتامینD در گردش خون هستند. این یافته‌ها نشان می‌دهد مصرف کافی ویتامین D برای عملکرد بهینهٔ سیستم ایمنی لازم است و نقش مهمی در تعادل TH1/TH2 از طریق مهار رونویسی ژن‌های سیتوکین بازی می‌کند که برای تمایز سلول‌های پیش‌ساز به TH1 یا محصولات تولیدشده از سلول‌های تمایزیافته TH1 موردنیازند. 1,25(OH)2D3 سبب افزایش سیتوکین TH2 و از طرف دیگر مانع سنتزسیتوکین TH1 می‌شود (۳۰).

1. Oligodendrocyte progenitor cell
2. Fibroblast growth factor 23
3. Fibroblast growth factor receptor substrate 2
4. Insulin-like growth factor 1
5 .Fibroblast growth factor 23

www.SID.ir

Archive of SID

از سوی دیگر، نتایج مطالعات کسبی[1] و همکاران نشان داد که1,25(OH)2D3 می‌تواند موجب تنظیم فاکتورهای نوروتروفیکی خاصی مانند GDNF[2] شود و نقش محافظت نورونی را ایفا کند. مکانیزم رایجی که از طریق آن این محافظت نورونی انجام می‌گیرد، کاهش سطح یا مهار تولید رادیکال آزاد است. در واقع مطالعه‌ای بیان می‌کند که افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌ها در گلیال و نورون‌ها از طریق 1,25(OH)2D3 صورت می‌گیرد (۳۱).

ویتامین D_3 با مهار mRNA نیتریک اکسایدسنتتاز و با مهار سیتوکاین‌های پیش‌التهابی به‌طور معناداری تولید نیتریک اکساید را کاهش می‌دهد (۳۲).

با بررسی میانگین این متغیر در گروه‌های شنا (۵/۹۳ نانوگرم/میلی‌لیتر) و ترکیبی (۶/۰۶) و مکمل (۵/۶۶ نانوگرم /میلی‌لیتر) می‌توان شاهد بود که مصرف مکمل به‌تنهایی نمی‌تواند موجب افزایش معنادار سطح کلوتو نسبت به گروه کنترل شود، اما ترکیب مصرف مکمل ویتامین D به‌همراه انجام تمرین ورزشی می‌تواند تأثیر هم‌افزایی داشته باشد و به‌طور معناداری مقدار این پروتئین را افزایش دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نقش کلوتو در سلامت و کاهش آثار پیری و نیز تأثیرات مثبت این شاخص بر محافظت دستگاه عصبی در برابر استرس اکسیداتیو و دمیلیناسیون از طریق سیستم ردوکس، احتمالاً تمرین شنا و ترکیب آن با مصرف مکمل ویتامین D راهکار مؤثری برای افزایش سطح ذخایر آن و در نتیجه افزایش احتمالی ضریب مقاومت مغز در برابر عوامل تضعیف‌کنندهٔ سیستم عصبی محسوب می‌شود.

منابع و مآخذ

1. Mallikarjuna K, Shanmugam K, Nishanth K, Wu M-C, Hou C-W, Kuo C-H, et al. Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. Alcohol. 2010;44(6):523-9.
2. Jin J-J ,Ko I-G, Kim S-E, Shin M-S, Kim S-H, Jee Y-S. Swimming exercise ameliorates multiple sclerosis-induced impairment of short-term memory by suppressing apoptosis in the hippocampus of rats. Journal of exercise rehabilitation. 2014;10(2):69-74.
3. NayanataraA, Nagaraja H, Anupama B. The effect of repeated swimming stress on organ weights and lipid peroxidation in rats. Thai J Pharm Sci. 2005;18(1):3-9.

1. Kesby
2. Glial cell-derived neurotrophic factor

www.SID.ir

Archive of SID

4. Suleyman H, Gumustekin K, Taysi S, Keles S, Oztasan N, Aktas O, et al. Beneficial effects of Hippophaerhamnoides L. on nicotine induced oxidative stress in rat blood compared with vitamin E. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2002;25(9):1133-6.
5. Arshadi S, Peeri M, Bakhtiyari S. The effect of 6 weeks swimming training on plasma antioxidants activity in diabetic rats. European Journal of Experimental Biology. 2013;3(5):27-32.
6. Lopes-Cararo MM, Mazucanti CHY, Scavone C, Kawamoto EM, Berwick DC. The relevance of α-KLOTHO to the central nervous system: Some key questions. Ageing Research Reviews. 201.۷
7. Bektas A, Schurman SH, Sharov AA, Carter MG, Dietz HC, Francomano CA. Klotho gene variation and expression in 20 inbred mouse strains. Mammalian genome. 2004;15(10):759-67.
8. Maltese G, Karalliedde J. The putative role of the antiageing protein klotho in cardiovascular and renal disease. International journal of hypertension. 2011;2012.
9. Abraham CR, Chen C, Cuny GD, Glicksman MA, Zeldich E. Small-molecule Klotho enhancers as novel treatment of neurodegeneration. Future. 2012;4(13):1671-9.
10. Duce JA, Podvin S, Hollander W, Kipling D, Rosene DL, Abraham CR. Gene profile analysis implicates Klotho as an important contributor to aging changes in brain white matter of the rhesus monkey. Glia. 2008;56(1):106-17.
11. Kokkinaki M, Abu-Asab M, Gunawardena N, Ahern G, Javidnia M, Young J, et al. Klotho regulates retinal pigment epithelial functions and protects against oxidative stress. The Journal of neuroscience. 2013;33(41):16346-59.
12. Shardell M, Semba RD, Kalyani RR, Hicks GE, Bandinelli S, Ferrucci L. Serum 25-hydroxyvitamin D, plasma klotho, and lower-extremity physical performance among older adults: findings from the InCHIANTI study. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2015:glv017.
13. Imura A, TsujiY, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. α-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. Science. 2007;316(5831):1615-8.
14. Sherlin DG, Verma R. Vitamin D ameliorates fluoride-induced embryotoxicity in pregnant rats. Neurotoxicology and teratology. 2001;23(2):197-201.
15. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S-i, Suzuki T, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. Hypertension. 2002;39(4):838-43.
16. Zeldich E, Chen C-D, Colvin TA, Bove-FendersonEA, Liang J, Zhou TBT, et al. The neuroprotective effect of Klotho is mediated via regulation of members of the redox system. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(35):24700-15.
17. Saghiv M, Sherve C, Goldhammer E, Ben-Sira D, Sagiv M. Long LastingChronic Resistive Training Effects on Circulating S-Klotho and IGF-1. Archives of Clinical and Biomedical Research. 2017;1(2):69-75.

www.SID.ir

Archive of SID

18. Schefer V, Talan MI. Oxygen consumption in adult and AGED C57BL/6J mice during acute treadmill exercise of different intensity. Experimental gerontology. 1996;31(3):387-92.
19. Devaraj S, Syed B, Chien A, Jialal I. Validation of an immunoassay for soluble Klotho protein: decreased levels in diabetes and increased levels in chronic kidney disease. American Journal of Clinical Pathology. 2012;137(3):479-85.
20. Ding Y, Li J, Yao W, Rafols J, Clark J, Ding Y. Exercise preconditioning upregulates cerebral integrins and enhances cerebrovascular integrity in ischemic rats. Acta neuropathologica. 2006;112(1):74-84.
21. Goes A ,Souza L, Del Fabbro L, De Gomes M, Boeira S, Jesse C. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Neuroscience. 2014;256:61-71.
22. Bernardes D, Oliveira-Lima OC, da Silva TV, Faraco CCF, Leite HR, Juliano MA, et al. Differential brain and spinal cord cytokine and BDNF levels in experimental autoimmune encephalomyelitis are modulated by prior and regular exercise. Journal of neuroimmunology. 2013;264(1):24-34.
23. Hanafy KA, Sloane JA .Regulation of remyelination in multiple sclerosis. FEBS letters. 2011;585(23):3821-8.
24. Guardiola-Diaz HM, Ishii A, Bansal R. Erk1/2 MAPK and mTOR signaling sequentially regulates progression through distinct stages of oligodendrocyte differentiation .Glia. 2012;60(3):476-86.
25. Medici D, Razzaque MS, DeLuca S, Rector TL, Hou B, Kang K, et al. FGF-23–Klotho signaling stimulates proliferation and prevents vitamin D–induced apoptosis. The Journal of cell biology. 2008;182(3):459-65.
26. Fancy SP, Baranzini SE, Zhao C, Yuk D-I, Irvine K-A, Kaing S, et al. Dysregulation of the Wnt pathway inhibits timely myelination and remyelination in the mammalian CNS. Genes & development. 2009;23(13):1571-85.
27. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A, Kurosu H, et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(45):38029-34.
28. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. The Journal of Immunology. 2005;175(6):4119-26.
29. Forster RE, Jurutka PW, Hsieh J-C, Haussler CA, Lowmiller CL, Kaneko I, et al. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. Biochemical and biophysical research communications. 2011;414(3):557-62.
30. Barizzone N, Pauwels I, Luciano B, Franckaert D, Guerini FR, Cosemans L, et al. No evidence for a role of rare CYP27B1 functional variations in multiple sclerosis. Annals of neurology. 2013;73(3):433-7.

www.SID.ir

Archive of SID

31. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. Molecular and cellular endocrinology. 2011;347(1):121-7.
32. Chang J-M, Kuo M-C, Kuo H-T, Hwang S-J, Tsai J-C, Chen H-C, et al. 1-α, 25-Dihydroxyvitamin D 3 regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage-like RAW 264.7 cells. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2004;143(1):14-22.

www.SID.ir

Archive of SID

The effect of vitamin D supplementation on the levels of Klotho in the brain tissue of female lewis rats after 6 weeks of swimming

Seyedeh fatemeh fatemi 1 - Zia Fallahmohammadi*2
1.PhD student of exercise physiology, Islamic Azad University , Sari Branch , Iran 2.Phd, Associate Professor Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran Babolsar, Iran
(Recive2017/5/22;Accept2018/1/20)

Abstract
Swimming and vitamin D increases the antioxidant capacity and maintain the health of brain cells .The aim of this study was to investigate the effect of 6 weeks endurance swimming and vitamin D supplementation on Klotho levels of the brain tissue. In this study, 25 rats were divided into 5groups: 1) healthy control 2) solvent 3) vitamin D, 4) swimming and 5) vitamin D + swimming. Swimming training program included one hour daily for 6 weeks and 5 days per week. In addition, supplementary groups were received vitamin D supplement (2ng/0.2mg sesame oil/every other day) intraperitoneally for 2 weeks. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey post hoc testat significance level of $p<0.05$. Klotho levels were measured by ELISA. There was no significant difference in Klotho levels of brain tissue between control and vitamin D groups (p=0/19).The means level of klotho Respectively in swimming group and vitamin D+swimming group was significantly higher than control group (P=0.01) (P=0.003). Also there was no significant difference between control with supplement group (P = 0.30) and the swimming group (P=0.97) and the difference in average level of this protein was not significant between supplement and swimming group (P = 0.64).The results of this study showed that swimming alone and in combination with vitamin D supplementation could increase the Klotho levels of brain tissue and consequently may have neuroprotective role against detrimental factors and leads to a significant increase in resources and and finally neuronal protection.

Keyword
Brain, Klotho, swimming, vitamin D.

* Corresponding Author: Email: m.zolfaghari@urmia.ac.ir , Tel: +989143413941

www.SID.ir