

## Original Article

## Effect of six-week high intensity interval training under simulated microgravity on tissue level of degenerated myelin basic protein (dgen-MBP) in a rat model

Fateme Marali\*, Ali Kazemi, Farid Farhani

Department of Exercise Physiology, Faculty and Sport Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

\*Corresponding author; E-mail: fateme\_marali@yahoo.com

Received: 2 Feb 2019 Accepted: 29 Apr 2019 First Published online: 24 Feb 2021

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2021;42(6):692-700

## Abstract

**Background:** Astronauts and those in microgravity (MG) conditions are faced with neuromuscular challenges. On the other hand, high intensity interval training (HIIT) have been introduced as an effective factor in strengthening the nervous system. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of six weeks of high intensity interval training under simulated microgravity condition on brain degenerating myelin basic protein (dgen-MBP) level in healthy male rats.

**Methods:** This experimental study was conducted on 30 male rats with an average weight of  $189.2 \pm 5.7$  grams. They were randomly divided into 5 groups: Base line (n=6), MG control (n=6), HIIT control (n=6), HIIT (n=6) and MG & HIIT (n=6). The training groups performed the HIIT on a treadmill, with 30 seconds running time of 29 m/min and a 1 minute rest time of 13 m/s to until the fatigue. Rats were killed 48 hours after the last training session and an ELISA kit was used to evaluate the data related to dgen-MBP.

**Results:** The results of one-way ANOVA showed a significant difference between the groups in the functional test variables and dgen-MBP ( $P \leq 0.05$ ). In the meantime, the MG & HIIT group showed the highest amount of dgen-MBP compared to the control group.

**Conclusion:** It seems that people who are in a microgravity situation, by applying HIIT training for at least 6 weeks, can increase their dgen-MBP levels, improve their health and nerves, and increase the time to fatigue.

**Keywords:** Degenerating myelin basic protein (dgen-MBP), High intensity interval training (HIIT), Simulated microgravity, Functional test

**How to cite this article:** Marali F, Kazemi A, Farhani F. [Effect of six-week high intensity interval training under simulated microgravity on tissue level of degenerated myelin basic protein (dgen-MBP) in a rat model]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2021;42(6):692-700. Persian.

## مقاله پژوهشی

## تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید در شرایط کم‌جاذبه‌ای بر پروتئین پایه میلین تخریب‌شده مغزی موش‌های صحرایی نر سالم

فاطمه مرالی<sup>\*</sup>، علی کاظمی<sup>\*</sup>، فرید فرحانی<sup>\*</sup>گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.  
<sup>\*</sup> نویسنده مسئول؛ ایمیل: fateme\_marali@yahoo.comدریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۱۳ پذیرش: ۱۳۹۸/۲/۹ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۱۲/۶  
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۶): ۶۹۲-۷۰۰

## چکیده

**زمینه:** فضاوردان و افرادی که در شرایط کم‌جاذبه هستند، با چالش‌های عصبی مواجه‌اند، از طرفی تمرین تناوبی شدید عاملی موثر در تقویت دستگاه عصبی معرفی شده است. از این رو هدف پژوهش حاضر، بررسی تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید در شرایط میکروگراویتی بر پروتئین پایه میلین تخریب شده مغزی (dgen-MBP) موش‌های صحرایی نر سالم است.

**روش بررسی:** مطالعه حاضر از نوع بنیادی است، که ۳۰ سر موش صحرایی نر با میانگین وزن  $189/2 \pm 5/7$  گرم، به شکل تصادفی به ۵ گروه کنترل پایه (۶ سر)، تعلیق (۶ سر)، کنترل HIIT (۶ سر)، HIIT (۶ سر) و تعلیق HIIT (۶ سر)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین، HIIT را روی تردمیل اجرا می‌کردند که زمان فعالیت ۳۰ ثانیه با سرعت ۲۹ متر بر دقیقه و زمان استراحت ۱ دقیقه با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه تا بروز خستگی انجام می‌شد. موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، تحت شرایط بیهوشی کشته شدند و برای ارزیابی داده‌های مربوط به dgen-MBP از کیت الایزا استفاده شد. همچنین از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) برای مقایسه بین گروهی و از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه گروه کنترل پایه و دیگر گروه‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه معنی‌داری بین گروهی در متغیرهای آزمون عملکردی و dgen-MBP را نشان داد ( $P \leq 0/05$ ). که در این بین گروه HIIT بالاترین میزان پیشرفت را متغیر آزمون عملکردی (۳۸/۵ متر بر دقیقه) و در گروه تعلیق HIIT نیز بیشترین میزان مربوط به dgen-MBP (۲۱/۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر) را نسبت به گروه کنترل پایه نشان دادند.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج و با احتیاط کامل می‌توان به افرادی که در شرایط میکروگرویتی هستند پیشنهاد کرد که با تمرین HIIT در مدت زمان حداقل ۶ هفته، می‌توانند به دلیل افزایش میزان dgen-MBP، سطح سلامتی و عصبی خود را افزایش داده، همچنین زمان رسیدن به خستگی را بیشتر کنند.

**کلیدواژه:** پروتئین پایه میلین تخریب شده (dgen-MBP)، تمرین تناوبی با شدت بالا، میکروگراویتی شبیه سازی شده، آزمون عملکردی

**نحوه استناد به این مقاله:** مرالی ف، کاظمی ع، فرحانی ف. تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید در شرایط کم‌جاذبه‌ای بر پروتئین پایه میلین تخریب‌شده مغزی موش‌های صحرایی نر سالم. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۶): ۶۹۲-۷۰۰

حق تالیف برای مولف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر گردیده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

پژوهشگران برای کاهش اثرات منفی ناشی از بی‌وزنی، ورزش و فعالیت بدنی را پیشنهاد کرده‌اند (۶). زامپرو و همکاران در تمرین با شدت متوسط (۸۰ وات) با استفاده از دوچرخه ارگومتری در شرایط میکروگراویتی، کاهش اکسیژن مصرفی اوج را در مقایسه با گراویتی نرمال گزارش کردند (۷). ورزش و فعالیت بدنی، بر دستگاه عصبی نیز اثرات مثبتی می‌گذارد. در شرایطی مانند ورزش و فعالیت بدنی، لاکتات تولید شده به عنوان یک بافر بین متابولیسم اکسیداتیو و گلیکولیز عمل می‌کند (۸). لاکتات تولید شده توسط آستروسیت‌ها در ماده خاکستری ممکن است نورون‌هایی را که نیازمند انرژی اضافی هستند، حمایت کند. لاکتات به جذب آکسون‌ها نیز کمک کرده و برای ایجاد میلین مهم است (۹). آبارکا و همکاران دریافتند که لیگوندروسیت‌ها نسبت به نورون‌ها لاکتات بیشتری مصرف می‌کنند (۱۰) و استفاده از لاکتات نه تنها برای سوختن در میتوکندری که برای سنتز لیپیدها و احتمالاً برای ساخت میلین ضروری است. بنابراین محوریت از انرژی، می‌تواند موجب تاخیر در میلین‌سازی یا از بین رفتن میلین را شود (۱۱).

اگرچه ورزش و فعالیت بدنی اثرات مثبتی بر میکروگراویتی دارد، اما تمرین تناوبی شدید (HIIT) به عنوان یک مدل تمرینی، اثرات فیزیولوژیک ویژه‌ای را نشان داده است. این روش تمرینی با تولید لاکتات فراوانی در طول تمرین همراه است (۱۲). لاکتات نیز به عنوان عامل مورد استفاده لیگوندروسیت‌ها، اهمیت خاصی دارد. توماس و همکاران نشان دادند بیشترین لاکتات در تمرینات شدید متناوب ترشح می‌شوند (۱۳). وسعدی و همکاران، در یک پژوهش، تاثیر تمرین‌های استقامتی و HIIT بر مقادیر عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) هیپوکمپ موش‌های صحرایی را بررسی کردند. به این منظور آزمودنی‌ها در گروه‌های کنترل، تمرین استقامتی و تمرین تناوبی شدید تقسیم و به مدت ۸ هفته برنامه خاص خود را انجام دادند. در پایان مطالعه تغییر معنی‌داری را در سطوح BDNF بر اثر فعالیت ورزشی نشان نداد، اما به نظر می‌رسد مقادیر BDNF از فعالیت ورزشی تناوبی شدید نسبت به فعالیت ورزشی استقامتی تاثیر بیشتری پذیرد (۱۴).

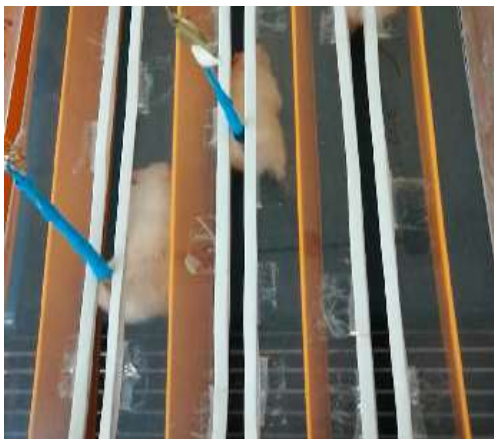
با توجه به توضیحات بالا و اثرات میکروگراویتی بر دستگاه عصبی و میلین، جهت جلوگیری از انحطاط عصب و بیماری‌های مرتبط با فضاوردی و شرایط تعلیق از طریق ورزش و اثرات مطلوب آن، پژوهش در این حیطه ضروری به نظر می‌رسد. همچنین باتوجه به اینکه پژوهشگران در مطالعات کتابخانه‌ای پژوهشی مشابه این پژوهش پیدا نکردند، تصمیم گرفتند تا اثرات شش هفته تمرینات تناوبی شدید بر پروتئین پایه میلین تخریب شده مغزی موش‌های صحرایی نر سالم را بسنجند.

امروزه با پیشرفت علوم هوا فضا و طب مرتبط با آن و با افزایش سفرهای فضایی این نیاز ایجاد شده است که اثرات بی‌وزنی یا میکروگراویتی بر بدن بررسی شود. شرایط بی‌وزنی از بزرگترین تفاوت‌هایی است که بین شرایط زمین و فضا وجود دارد. شرایط بی‌وزنی اثرات متعددی بر فیزیولوژی بدن می‌گذارد که شاید برخی از آن‌ها قابل جبران نباشد. قرارگیری در محیط میکروگراویتی و تغییر در وضعیت بدن، علاوه بر این که گرادیان فشار هیدروستاتیک را تغییر می‌دهد و موجب شیفت مایعات بدن از اندام‌های تحتانی به اندام‌های فوقانی می‌شود، تغییرات فیزیولوژیکی متعددی را به همراه دارد و می‌تواند بر دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه تنفسی، عضلانی، اسکلتی، قلبی و عروقی و از همه مهم‌تر دستگاه عصبی نیز تاثیر گذارد که به دلیل برداشته شدن بار از روی بافت‌های بدن و توزیع دوباره مایعات بدن است (۱).

سازگاری در دستگاه عصبی انسان یکی از اهداف مهم سازگاری با محیط میکروگراویتی است. حرکات انسان به صورت وضعی در روی زمین را به طور خاص شبکه‌های عصبی در مغز، ساقه مغز و طناب نخاعی کنترل می‌کنند. از طرفی غلاف میلین نیز با ایجاد رسانایی بیشتر روی سطح تارهای عصبی، موجب افزایش سرعت هدایت پیام‌های الکتریکی در طول تار عصبی می‌شود. میلین افزون بر افزایش سرعت در پیام‌رسانی عصبی در طول رشته‌های عصبی، وظیفه نگهداری از سلول‌های عصبی را نیز عهده دارد که ممکن است در اثر شرایط میکروگراویتی آسیب ببیند (۲). پروتئین بنیادی میلین یکی از پروتئین‌های اصلی غلاف میلین است که ویژه دستگاه عصبی و نخاع بوده و با آسیب‌های مختلفی در دستگاه عصبی مرکزی مرتبط است و افزایش آن به معنای بازسازی بیشتر میلین است. البته MBP مانند دیگر پروتئین‌ها، یک عامل تحریکی برای بازسازی بیشتر و یک عامل مهار برای عدم بازسازی دارد که جمع‌جبری این دو عامل نشان دهنده عملکرد آن است. عامل مهار MBP به نام dgen-MBP است که میزان تخریب پروتئین بنیادی میلین را نشان می‌دهد (۳). هنگ‌ژانگ و همکاران، پس از چهار هفته بی‌وزنی پاهای عقبی موش صحرایی نشان دادند که در گروه بی‌وزنی، بیان پروتئین بنیادی میلین کاهش و در مقابل آن، میزان تخریب شده این پروتئین (dgen-MBP) افزایش یافته است (۴). در تحقیقی دیگر، چهارده روز بی‌وزنی پاهای عقبی موش صحرایی باعث کاهش انتقال در نورون‌های تخریب شده در بخش پروگزیمال مهره پنجم کمری (L5) می‌شود که این موضوع، تغییرات دژنراسیونی را در غشا میلین نشان می‌دهد (۵). پروتئین بنیادی میلین بیان شده در غلاف میلین، نماینده خوبی برای نشان دادن تغییرات دژنراسیونی غشای میلین است (۴).

## روش کار

بر دقیقه انجام شد. بین هر تناوب تمرینی، استراحت فعال ۱ دقیقه‌ای با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه وجود داشت. افزایش بار تمرین در طول شش هفته، در هفته اول ۶ تناوب ۳۰ ثانیه‌ای با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و در هفته‌های بعدی هر هفته ۱ متر بر دقیقه به سرعت بود و یک تکرار به تناوب‌ها شد (جدول ۱) (۱۶). برای بی‌وزن کردن موش‌ها، حیوان را درون رستین قرار داده و دم حیوان را بوسیله پنبه و الکل تمیز کردیم و پس از خشک شدن دم، نوار کنزیوتایپ را که به اندازه دو سوم دم موش بریده شده بود به صورت طولی از ابتدای دم موش تا یک سوم انتهایی آن و سه چسب دیگر به طول سه تا چهار سانتی‌متر به صورت عرضی روی دم موش چسباندیم. چسب‌ها نه خیلی شل بسته شدند که باز بشوند و نه خیلی سفت بسته شدند که جریان خون طبیعی را مختل کنند. زاویه و ارتفاع موش‌ها و همچنین دم موش‌ها روزانه چک می‌شدند تا در صورت نیاز اعمال تصحیحی صورت گیرد (شکل ۱) (۱۶).



شکل ۱. تمرین در شرایط میکروگراویتی

پژوهش حاضر از نوع پژوهش‌های بنیادی است که به صورت تجربی انجام شد. جامعه آماری این پژوهش ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار (۳ ماهه و با میانگین وزن معادل  $189/25 \pm 5/71$  گرم) از موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی تهیه شدند و سپس به طور تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شامل گروه‌های کنترل پایه (۶ سر)، تعلیق (۶ سر)، کنترل HIIT (۶ سر)، HIIT (۶ سر) و تعلیق HIIT (۶ سر)، تقسیم شدند و پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه، شرایط میکروگراویتی و تمرین در شرایط تعلیق، در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی نگهداری شدند. این تقسیم بندی از لحاظ وزنی یکسان سازی شد. موش‌های صحرایی در اتاقی با دمای محیط ۲۴ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۵۵ تا ۶۰ درصد نگهداری شدند. موش‌ها دسترسی آزاد به غذای استاندارد (به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن، روزانه ۱۰ گرم پلت و ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر آب، تهیه شده از شرکت جوانه تهران، ایران) و آب را داشتند. همه حیوانات روزانه از لحاظ نشانه‌های ظاهری بالینی بررسی می‌شدند و در صورت هرگونه نشانه آسیب شناختی مشکوک و عدم تمایل به دویدن روی نوارگردان، از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند. فرایند آزمایشگاهی پژوهش حاضر براساس دستورالعمل‌های استفاده و مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی بود (۱۵).

## پروتکل تمرین

پس از یک هفته آشناسازی موش‌های صحرایی با نحوه دویدن روی نوارگردان و تعلیق پاهای عقبی (شکل ۱)، (هر روز به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه)، گروه‌های تمرینی به مدت ۶ هفته و هر هفته ۵ روز فعالیت تناوب شدید روی نوارگردان انجام دادند (۱۶). شیب نوارگردان در طول دوره تمرین تا هفته آخر صفر بود. در قسمت انتهایی نوارگردان یک شبکه شوک الکتریکی وجود داشت که موش‌ها را برای دویدن تحریک می‌کرد. قبل و بعد از تمرین، گرم کردن و سرد کردن ۵ دقیقه‌ای با سرعت ۱۰ متر

جدول ۱. پروتکل تمرینی شش هفته تمرین تناوبی شدید

هفته/روز	تکرار	زمان فعالیت	سرعت	تناوب‌های استراحتی
آموزش/۵	۱	۱۵ دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه	ندارد
اول/۵	۶	۳۰ ثانیه	۳۰ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
دوم/۵	۷	۳۰ ثانیه	۳۱ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
سوم/۵	۸	۳۰ ثانیه	۳۲ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
چهارم/۵	۹	۳۰ ثانیه	۳۳ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
پنجم/۵	۱۰	۳۰ ثانیه	۳۴ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
ششم/۵	۱۱	۳۰ ثانیه	۳۵ متر بر دقیقه	۱دقیقه/۱۳ متر بر دقیقه
گرم کردن	۱	۵ دقیقه	۱۰ متر بر دقیقه	ندارد
سرد کردن	۱	۵ دقیقه	۱۰ متر بر دقیقه	ندارد

جدول ۲. آمار توصیفی، درصد تغییرات، آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بونفرونی گروه‌های پژوهش

متغیر	گروه‌ها	میانگین و انحراف استاندارد	درصد تغییرات نسبت به گروه کنترل پایه	اختلاف بین گروهی آماره F	معنی داری
وزن (mg)	کنترل پایه	۱۸۸/۰ ± ۲/۵	۰/۰ ± ۰/۰	۲۰۷/۳۴۰	* ۰/۰۰۱
	کنترل HIT	۳۰۵/۰ ± ۵/۶	# ۶۲/۲ ± ۶/۳		
	کنترل HIT	۲۸۸/۲ ± ۱/۵	# ۵۳/۳ ± ۶/۷		
	کنترل تعلیق	۲۴۶/۲ ± ۷/۶	# ۳۰/۹ ± ۹/۶		
آزمون عملکردی (min)	کنترل پایه	۱۴/۲ ± ۰/۵	۰/۰ ± ۰/۰	۸۸۹/۷۱۱	* ۰/۰۰۱
	کنترل HIT	۲۱/۸ ± ۰/۹	# ۵۳/۹ ± ۷/۴		
	کنترل HIT	۳۸/۵ ± ۰/۷	# ۱۷۲/۴ ± ۹/۵		
	کنترل تعلیق	۱۷/۷ ± ۰/۳	# ۲۵/۰ ± ۵/۴		
dgen-MBP (ng/ml)	کنترل پایه	۷/۵ ± ۶/۱	۰/۰ ± ۰/۰	۱۳/۸۳۴	* ۰/۰۰۱
	کنترل HIT	۱۹/۷ ± ۲/۵	# ۵۹/۹ ± ۳۶/۰		
	کنترل HIT	۱۹/۱ ± ۲/۶	# ۵۷/۵ ± ۳۹/۶		
	کنترل تعلیق	۱۰/۰ ± ۰/۷	۲۴/۵ ± ۶۵/۳		
	تعلیق HIT	۲۱/۵ ± ۲/۵	# ۶۴/۵ ± ۲۹/۶		

\*اختلاف بین گروهی، # اختلاف با گروه کنترل پایه در آزمون تعقیبی بونفرونی

جدول ۳. آزمون تی مستقل گروه کنترل تعلیق با دیگر گروه‌ها

متغیر	کنترل تعلیق (میانگین و انحراف استاندارد)	کنترل HIT (میانگین و انحراف استاندارد)	HIT (میانگین و انحراف استاندارد)	تعلیق HIT (میانگین و انحراف استاندارد)	کنترل پایه (میانگین و انحراف استاندارد)	T مستقل	معنی داری
وزن (mg)	۲۸۸/۲ ± ۱/۵	۳۰۵/۰ ± ۵/۶	۲۴۶/۲ ± ۷/۶	۲۵۶/۸ ± ۹/۸	۱۸۸/۰ ± ۲/۵	۵/۷۲۱	* ۰/۰۰۱
	۲۸۸/۲ ± ۱/۵					۱۰/۸۲۴	* ۰/۰۰۱
	۲۸۸/۲ ± ۱/۵					۶/۲۹۷	* ۰/۰۰۱
آزمون عملکردی (min)	۱۷/۷ ± ۰/۳	۲۱/۸ ± ۰/۹	۳۸/۵ ± ۰/۷	۳۰/۹ ± ۰/۵	۱۴/۲ ± ۰/۵	۲۶/۶۸۳	* ۰/۰۰۱
	۱۷/۷ ± ۰/۳					۴۹/۳۲۴	* ۰/۰۰۱
	۱۷/۷ ± ۰/۳					۱۵/۶۹۵	* ۰/۰۰۱
dgen-MBP (ng/ml)	۱۰/۰ ± ۰/۷	۱۹/۷ ± ۲/۵	۱۹/۱ ± ۲/۶	۲۱/۵ ± ۲/۵	۷/۵ ± ۶/۱	۷/۲۱۹	* ۰/۰۰۱
	۱۰/۰ ± ۰/۷					۶/۶۰۰	* ۰/۰۰۱
	۱۰/۰ ± ۰/۷					۸/۶۴۷	* ۰/۰۰۱
	۱۰/۰ ± ۰/۷				۷/۵ ± ۶/۱	۰/۸۲۷	۰/۴۴۰

\*اختلاف معنی دار آزمون T مستقل

### آزمون عملکردی

در این پژوهش برای بررسی تغییرات عملکردی موش‌ها و تعیین اثربخشی پروتکل پژوهشی، در آخر هفته اول (روز پنجشنبه) و نیز در اواسط هفته هفتم (روز دوشنبه) از همه آن‌ها آزمون عملکردی گرفته شد. در آزمون عملکردی موش‌ها به صورت وقفه‌ای با سرعت ۲۹ متر بر دقیقه به اندازه ۳۰ ثانیه فعالیت داشتند و سپس با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه به اندازه ۶۰ ثانیه استراحت داشتند و این تکرارها تا جایی که موش‌ها به واماندگی رسیده و قادر به ادامه آزمون نبودند، انجام می‌شد و زمان کل به عنوان زمان رسیدن به خستگی محسوب می‌شد.

### آماده سازی بافت و ارزیابی بیوشیمیایی

برای جلوگیری از اثرات باقیمانده آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، در شرایط بیهوشی کشته شدند (۱۷). ابتدا به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن، ۰/۱ میلی‌گرم از مخلوط بیهوشی (۱۰ میلی‌گرم کتامین و ۱/۵ میلی‌گرم زایلوزین) به موش‌ها تزریق شد تا بیهوش شوند. بلافاصله مغز به طور کامل از هر موش صحرایی در کمتر از ۲ دقیقه خارج و با محلول نرمال سالین شستشو شد تا خون اضافی سطحی جدا شود. سپس مغزها در کمترین زمان ممکن در نیتروژن مایع برای ۲ دقیقه کامل غوطه‌ور و در پایان برای آنالیز داده‌ها در دما -۸۰ درجه در فریزر آزمایشگاه علمی پژوهشی هیستوتنیک تهران نگهداری شدند. برای ارزیابی داده‌های dgen-MBP از کیت الیزا (Rat [dgen-MBP] -Elisa Kit48-ZellBio Germany)

گروه‌های کنترل HIIT، HIIT و تعلیق HIIT وجود دارد ( $P=0/001$ )، ( $P=0/001$ ) و ( $P=0/001$ ) به ترتیب، اما اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل تعلیق و کنترل پایه مشاهده نشد ( $P=0/440$ ).

### بحث

براساس نتایج، شش هفته تمرین تناوبی شدید در شرایط میکروگراویتی بر پروتئین پایه میلین تخریب شده مغزی موش‌های صحرایی نر سالم تأثیر معنی‌داری دارد. البته، نمی‌توان به‌طور دقیق نتایج حاضر را به انسان تعمیم داد، با این حال، در ادامه به برخی نتایج همسو و ناهمسو در هر دو آزمودنی انسان و حیوان اشاره می‌شود.

نتایج مربوط به متغیر وزن نشان از افزایش معنی‌دار در همه گروه‌ها داشت، اگرچه همانطور که در گروه کنترل HIIT نشان داده شد (۳۰۵ گرم)، وزن همراه با رشد نیز افزایش می‌یابد (۲۲)، اما این افزایش وزن می‌تواند ناشی از افزایش توده چربی یا توده بدون چربی باشد (۲۳) که از نظر سلامتی و ترکیب بدن اختلاف معنی‌داری باهم دارند (۲۴). بنابراین، افزایش وزن گروه‌های تحقیق، علی‌رغم افزایش وزن ناشی از رشد، معلوم نیست درصد بیشتر آن توده چربی است یا توده بدون چربی، لذا یکی از چالش‌های پژوهش حاضر است. با این حال مطالعات پیشین نشان داده‌اند، ورزش تناوبی شدید موجب کاهش توده چربی و افزایش توده بدون چربی شده است (۲۵) و از طرفی، شرایط بی‌وزنی و همچنین عدم فعالیت (کنترل)، موجب آتروفی عضلانی و در پی آن افزایش توده چربی شده است (۲۶). بنابراین، افزایش وزن گروه‌های کنترل HIIT (۳۰۵ گرم) و کنترل تعلیق (۲۴۶ گرم)، احتمالاً ناشی از افزایش توده چربی است، درحالی‌که افزایش وزن گروه‌های HIIT (۲۸۸ گرم) و تعلیق HIIT (۲۵۶ گرم)، ممکن است ناشی از افزایش توده بدون چربی و عضله سازی باشد، اگرچه بهتر بود این موارد سنجش می‌شد تا تفسیر بهتری انجام می‌گرفت. نتایج مرتبط با آزمون عملکردی نیز افزایش معنی‌داری در همه گروه‌های پژوهش نشان داد. یکی از دلایل مهم افزایش این متغیر در همه گروه‌ها، عامل رشد و افزایش عوامل مرتبط با عملکرد قلبی‌عروقی است (۲۷)، به نوعی که همراه با رشد و بلوغ این عوامل توسعه یافته و تقویت می‌شوند. اگرچه آزمون عملکردی در همه گروه‌ها نسبت به گروه پایه افزایش معنی‌دار داشته، اما این افزایش یکسان نیست، به نوعی که گروه HIIT (۳۸ تکرار) و پس از آن گروه تعلیق HIIT (۳۱ تکرار)، گروه کنترل HIIT (۲۲ تکرار) و در نهایت گروه کنترل تعلیق (۱۸ تکرار)، به ترتیب از بیشترین به کمترین توان هوازی را نشان دادند، این در حالی است، که گروه کنترل پایه، ۱۴ تکرار در آزمون عملکردی داشته و علی‌رغم افزایش معنی‌دار در گروه کنترل تعلیق، این

Degenerated Myelin Basic Protein) با حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم برمیلی‌لیتر استفاده شد. گروه کنترل پایه در اولین هفته و بدون تمرین کشته و بافت آن‌ها برای سنجش میزان dgen-MBP نگهداری شد.

### تحلیل آماری

فرض طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک، بررسی شد. همچنین برای بررسی میزان اثر تمرین HIIT بر وزن، آزمون و dgen-MBP از تحلیل واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و از آزمون تعقیبی بونفرونی برای مقایسه گروه کنترل پایه و دیگر گروه‌ها استفاده شد. برای مقایسه بین گروه کنترل تعلیق با دیگر گروه‌ها به تفکیک از آزمون T مستقل در حالت پارامتریک استفاده شد. تمامی محاسبات با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ در سطح معنی‌داری آلفا ۰/۰۵ انجام شد.

### یافته‌ها

میانگین متغیرهای وزن، آزمون عملکردی و dgen-MBP گروه‌ها به علاوه درصد تغییرات نسبت به گروه کنترل پایه و همچنین مقدار معنی‌داری آزمون واریانس یک‌طرفه در جدول ۲ ارائه شده است. داده‌ها نشان داد بین وزن گروه‌ها پس از اجرای پروتکل تحقیق اختلاف معنی‌داری وجود دارد ( $P=0/001$ ). آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد، اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل پایه و گروه‌های کنترل HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ )، کنترل تعلیق ( $P=0/001$ ) و تعلیق HIIT ( $P=0/001$ ) وجود دارد. در آزمون عملکردی نیز، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده شد ( $P=0/001$ ) و در ادامه نیز آزمون تعقیبی بونفرونی اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل پایه و گروه‌های کنترل HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ )، کنترل تعلیق ( $P=0/001$ ) و تعلیق HIIT ( $P=0/001$ ) را نشان داد. میزان dgen-MBP بین گروه‌ها همانند دیگر متغیرها معنی‌دار بود ( $P=0/001$ ). آزمون تعقیبی بونفرونی نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل پایه و گروه‌های کنترل HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ ) و تعلیق HIIT ( $P=0/001$ ) و HIIT ( $P=0/001$ )، نشان داد، اما اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل پایه و کنترل تعلیق ( $P=1/000$ ) وجود نداشت.

جدول ۳، گروه کنترل تعلیق را با دیگر گروه‌ها (کنترل HIIT، HIIT، تعلیق HIIT و کنترل پایه) مقایسه می‌کند. در متغیر وزن اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل تعلیق و دیگر گروه‌ها وجود دارد (کنترل HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ )، تعلیق HIIT ( $P=0/001$ ) و کنترل پایه ( $P=0/001$ )). در متغیر آزمون عملکردی نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل تعلیق و دیگر گروه‌ها وجود داشت (کنترل HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ )، HIIT ( $P=0/001$ )، تعلیق HIIT ( $P=0/001$ ) و کنترل پایه ( $P=0/001$ )). در نتایج dgen-MBP، اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل تعلیق و

همکاران اشاره کرد که در آن اثر یک برنامه تمرین در آب (میکروگراویتی شبیه‌سازی) بر سطح (Transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس (MS) را بررسی کردند. آن‌ها پس از ۸ هفته تمرین هوایی ۴۰ دقیقه‌ای همراه با میکروگراویتی در ۱۵ مرد مبتلا به MS، علی‌رغم کاهش TGF- $\beta$ ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تمرین و کنترل مشاهده نکردند و به بیماران مبتلا به MS برای بهبود عملکرد سیستم ایمنی خود با کاهش در سطح TGF- $\beta$ ، تمرین هوایی در آب همراه با میکروگراویتی در یک دوره طولانی مدت را پیشنهاد کردند (۳۰).

درصد تغییرات (جدول ۲) در گروه‌های پژوهش نسبت به گروه کنترل پایه زیاد (بیش ۱۰۰ درصد) است، چون با افزایش سن، عوامل رشدی و ضد رشدی نیز باتوجه به شرایط بدنی فرد افزایش می‌یابد، اگرچه این افزایش یکسان نیست (۱۸، ۱۹). افزایش ۱۷۲٪ گروه HIIT و ۱۱۸٪ گروه تعلیق HIIT در متغیر آزمون عملکردی نشان می‌دهد که اثر رشد در این گروه‌ها موجب این تغییرات چند برابری شده است. البته این موضوع از آنجا که بیشترین تغییرات درونی و بیرونی در سنین اولیه رخ می‌دهد، معقول به نظر می‌رسد (۲۰، ۲۱).

در پژوهش حاضر اثرات منفی ناشی از میکروگراویتی بر وزن، خستگی و dgen-MBP دیده می‌شود. با توجه به جدول ۳، علی‌رغم افزایش این متغیرها نسبت به گروه پایه - که احتمالاً ناشی از رشد باشد - نسبت به دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری دارد که حتی گروه کنترل HIIT که شش هفته تمرین و تعلیق نداشته‌اند، نیز پیشرفت بهتری داشتند. در جدول ۳ بین گروه کنترل تعلیق و دیگر گروه‌ها مقایسه صورت گرفت و در همه متغیرها اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل تعلیق با دیگر گروه‌ها (کنترل HIIT و HIIT و تعلیق HIIT) مشاهده می‌شود. بنابراین قرار گرفتن در شرایط تعلیق علاوه بر این‌که ممکن است اثر منفی بر دستگاه عصبی گذاشته و بازسازی میلین را به تاخیر اندازد، موجب آتروفی عضلانی نیز می‌شود، بنابراین به افرادی که ناخواسته در شرایط تعلیق (مانند؛ فضانوردان و...) قرار می‌گیرند پیشنهاد می‌شود تمرین HIIT را انجام دهند تا علاوه بر افزایش بازسازی میلین و همچنین عضله‌سازی، موجب افزایش زمان رسیدن به خستگی شود.

### نتیجه‌گیری

بنابراین افرادی که در شرایط میکروگراویتی هستند با انجام تمرین HIIT در مدت زمان حداقل ۶ هفته می‌توانند با افزایش میزان dgen-MBP، سطح سلامتی و عصبی خود و زمان رسیدن به خستگی را افزایش دهند.

افزایش زیاد نیست (اختلاف بین گروه کنترل پایه و گروه کنترل تعلیق = ۴). البته در گروه‌هایی که تمرین تناوبی شدید انجام داده بودند، افزایش معنی‌دار در دامنه‌ی ۱۱۸-۱۷۲ درصدی نشان داده شد که نشان از اثر گذاری تمرین HIIT دارد. در تایید این موضوع نیز، ربانی و همکاران، نشان دادند، که هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر دختران فعال موجب افزایش معنی‌دار حداکثر اکسیژن مصرفی ( $Vo_{2max}$ ) و عملکرد بیشینه (VIFT) می‌شود. اگرچه پروتکل تمرینی در پژوهش ربانی و همکاران براساس استفاده از ضربان قلب و سرعت دوییدن انجام شده بود و با پروتکل تمرینی پژوهش حاضر که بر اساس زمان و سرعت دوییدن تنظیم شده متفاوت است، اما در هر دو پژوهش افزایش معنی‌داری در  $Vo_{2max}$  مشاهده شد (۲۸).

نتایج مرتبط با dgen-MBP نشان از افزایش معنی‌داری در همه گروه‌ها به جز گروه کنترل تعلیق (۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر)، داشت. در تضاد با نتایج آزمون عملکردی، dgen-MBP در گروه تعلیق HIIT بیشترین افزایش (۲۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر) را داشت و گروه‌های کنترل HIIT (۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) و HIIT (۱۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر) افزایش داشتند که نزدیک به هم بود. این تضاد نشان می‌دهد که تمرین تعلیقی همراه HIIT اثر بیشتری بر عصب و dgen-MBP گذاشته است. با این‌که پروتئین پایه میلین تخریب شده (dgen-MBP)، به عنوان یک عامل مهم و پروتئین بنیادی میلین شناخته می‌شود (۶)، اما پژوهشی که همراه با فعالیت بدنی (اعم از، فعالیت مقاومتی، استقامتی و...) این پروتئین را بررسی کند پیدا نشد، لذا به پژوهش‌های مرتبط با این پروتئین اشاره می‌شود. هنگ ژانگ و همکاران تاثیر بی‌وزنی اندام عقبی بر بیان پروتئین پایه میلین تخریب شده (dgen-MBP) ریشه خلفی عصب پنجم کمری را بررسی کردند و نتایج آن‌ها افزایش dgen-MBP در پی استراحت در شرایط بی‌وزنی پاهای عقبی را نشان داد (۴). اگرچه نتایج این پژوهش با نتایج پژوهش حاضر همسو بود، اما این تفاوت در پروتکل تمرین دو پژوهش مشهود است و نمی‌توان به مقایسه بین آن‌ها پرداخت. از آنجاکه کاهش عملکرد پروتئین MBP موجب شروع تخریب غلاف میلین در بیماری‌های وابسته به دمی‌لیناسیون می‌شود (Myelin/oligodendrocyte glycoprotein, MOG) و هدف مهمی جهت پاسخ دستگاه ایمنی به فرایند التهابی دمی‌لیناسیون در دستگاه عصبی مرکزی بوده و این عامل از لحاظ عملکردی کاملاً شبیه dgen-MBP است (۲۹). بنابراین dgen-MBP عاملی مهم در بازسازی میلین و دستگاه عصبی است که در گروه تعلیق HIIT بیشترین افزایش را داشت. البته اندازه‌گیری MBP و نسبت بین آن‌ها لازم بود که چشم‌پوشی از آن، از نقایص و محدودیت‌های پژوهش حاضر است. همچنین پژوهش‌های مشابهی در حوزه دستگاه عصبی و تمرین میکروگراویتی انجام شده که می‌توان به پژوهش معظمی و

## قدردانی

محققان از همکاری مسئول آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه خوارزمی کرج، سرکار خانم دکتر ندا خالدی و تمامی افرادی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، تشکر می‌کنیم.

## ملاحظات اخلاقی

ملاحظات اخلاقی شامل نمی‌شود.

## منابع مالی

منابع مالی ندارد.

## منافع متقابل

پژوهشگران منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارند.

## مشارکت مولفان

ف.م.ع.ک. ف.ف. طراحی و اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را عهده داشته‌اند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

## References

- Konishi C, Mudawar I. Review of flow boiling and critical heat flux in microgravity. *International Journal of Heat and Mass Transfer*. 2015 Jan 1;80:469-93. doi: 10.1016/j.ijheatmass transfer.2014.09.017
- Nave KA, Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2014;30:503-33. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013101. PMID: 25288117.
- Lutz D, Kataria H, Kleene R, Loers G, Chaudhary H, Guseva D, et al. Myelin Basic Protein Cleaves Cell Adhesion Molecule L1 and Improves Regeneration After Injury. *Mol Neurobiol*. 2016 Jul;53(5):3360-76. doi: 10.1007/s12035-015-9277-0. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26081148.
- Zhang H, Ren NT, Zhou FQ, Li J, Lei W, Liu N, Bi L, Wu ZX, Zhang R, Zhang YG, Cui G. Effects of Hindlimb Unweighting on MBP and GDNF Expression and Morphology in Rat Dorsal Root Ganglia Neurons. *Neurochem Res*. 2016 Sep;41(9):2433-42. doi: 10.1007/s11064-016-1956-3. Epub 2016 May 26. PMID: 27230884.
- Ren JC, Fan XL, Song XA, Zhao XH, Chen MX, Shi L. Prolonged hindlimb unloading leads to changes in electrophysiological properties of L5 dorsal root ganglion neurons in rats after 14 days. *Muscle & Nerve*. 2012 Jan;45(1):65-9.
- Winnard A, Nasser M, Debusse D, Stokes M, Evetts S, Wilkinson M, Hides J, Caplan N. Systematic review of countermeasures to minimise physiological changes and risk of injury to the lumbopelvic area following long-term microgravity. *Musculoskeletal Science and Practice*. 2017 Jan 1;27:S5-14. doi: 10.1016/j.msksp.2016.12.009
- Zamparo P, Capelli C, Antonutto G. Blood lactate during leg exercise in microgravity. *Acta Astronautica*. 1992 Jul 1;27:61-4. doi: 10.1016/0094-5765(92)90177-k
- Gordon T, English AW. Strategies to promote peripheral nerve regeneration: electrical stimulation and/or exercise. *European Journal of Neuroscience*. 2016 Feb;43(3):336-50. doi: 10.1111/ejn.13005
- Brown AM, Tekkök SB, Ransom BR. Glycogen regulation and functional role in mouse white matter. *The Journal of physiology*. 2003 Jun;549(2):501-12. doi: 10.1113/jphysiol.2003.042416
- Sánchez-Abarca LI, Tabernero A, Medina JM. Oligodendrocytes use lactate as a source of energy and as a precursor of lipids. *Glia*. 2001 Dec;36(3):321-9. doi: 10.1002/glia.1119
- Yan H, Rivkees SA. Hypoglycemia influences oligodendrocyte development and myelin formation. *Neuroreport*. 2006 Jan 23;17(1):55-9. doi: 10.1097/01.wnr.0000192733.00535.b6
- Sultana R, Way K, Cormie P, Chuter V, Sabag A, Johnson N, Baker M. The effect of interval training on body composition measures: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2017 Nov 1;20:31. doi: 10.1016/j.jsams.2017.09.253
- Barra NG, Fan IY, Gillen JB, Chew M, Marcinko K, Steinberg GR, et al. High intensity interval training increases natural killer cell number and function in obese breast cancer-challenged mice and obese women. *Journal of cancer prevention*. 2017 Dec;22(4):260. doi: 10.15430/jcp.2017.22.4.260
- Vosadi E, Barzegar H BM. Effect of Endurance and High-Intensity Interval Training (HIIT) on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) in the Rat Hippocampus. *J Ilam Univ Med Sci*. 2016;23(6):1-9.
- Beura LK, Hamilton SE, Bi K, Schenkel JM, Odumade OA, Casey KA, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. *Nature*. 2016 Apr;532(7600):512-6. doi: 10.1038/nature17655
- Maggioni MA, Castiglioni P, Merati G, Brauns K, Gunga HC, Mendt S, et al. High-intensity exercise mitigates cardiovascular deconditioning during long-duration bed rest. *Frontiers in physiology*. 2018 Nov 19;9:1553. doi: 10.3389/fphys.2018.01553



17. Tsukamoto A, Serizawa K, Sato R, Yamazaki J, Inomata T. Vital signs monitoring during injectable and inhalant anesthesia in mice. *Experimental animals*. 2014;14-0050. doi: 10.1538/expanim.14-0050
18. Pountos I, Georgouli T, Henshaw K, Bird H, Giannoudis PV. Release of growth factors and the effect of age, sex, and severity of injury after long bone fracture: A preliminary report. *Acta orthopaedica*. 2013 Feb 1;84(1):65-70. doi: 10.3109/17453674.2013.765624
19. Chen Y, Yang Y, Man Y. Age and Site Should Be Considered When Investigating the Effect of Growth Factors on Human Bone-Derived Cells. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2014 Sep 1;69(9):1094-5. doi: 10.1093/geron/a/glu107
20. Singla DR, Kumbakumba E, Aboud FE. Effects of a parenting intervention to address maternal psychological wellbeing and child development and growth in rural Uganda: a community-based, cluster-randomised trial. *The Lancet Global Health*. 2015 Aug 1;3(8):e458-69. doi: 10.1016/s2214-109x(15)00099-6
21. Jeong J, Kim R, Subramanian SV. How consistent are associations between maternal and paternal education and child growth and development outcomes across 39 low-income and middle-income countries?. *J Epidemiol Community Health*. 2018 May 1;72(5):434-41. doi: 10.1136/jech-2017-210102
22. Øglund GP, Hildebrand M, Ekelund U. Are birth weight, early growth, and motor development determinants of physical activity in children and youth? A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Exercise Science*. 2015 Nov 1;27(4): 441-53. doi: 10.1123/pes.2015-0041
23. Yeary KH, Sobal J, Wethington E. Religion and body weight: a review of quantitative studies. *Obesity Reviews*. 2017 Oct;18(10):1210-22. doi: 10.1111/obr.12569
24. Cattuzzo MT, Dos Santos Henrique R, Ré AH, de Oliveira IS, Melo BM, de Sousa Moura M, de Araújo RC, Stodden D. Motor competence and health related physical fitness in youth: A systematic review. *J Sci Med Sport*. 2016 Feb;19(2):123-9. doi: 10.1016/j.jsams.2014.12.004.
25. Wewege M, van den Berg R, Ward RE, Keech A. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2017 Jun;18(6):635-46. doi: 10.1111/obr.12532.
26. Buckey JC, Phillips SD, Anderson AP, Chepko AB, Archambault-Leger V, Gui J, Fellows AM. Microgravity-induced ocular changes are related to body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Sep 1;315(3):R496-R9. doi: 10.1152/ajpregu.00086.2018.
27. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016 Oct 1;1(7):767-76. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2415.
28. Rabbani M, Bambaiechi E, Esfarjani F RA. Effects of 8 weeks of high-intensity interval training with two different intensity control methods on aerobic power and heart rate variability in young active girls. *J Sport Biomotor Sci*. 2016;8(16):24-32.
29. Weil MT, Möbius W, Winkler A, Ruhwedel T, Wrzoz C, Romanelli E, et al. Loss of Myelin Basic Protein Function Triggers Myelin Breakdown in Models of Demyelinating Diseases. *Cell Rep*. 2016 Jul 12;16(2):314-22. doi: 10.1016/j.celrep.2016.06.008.
30. Moazzami M, Fathi M, Soltani M, Gelardi N. The effects of aerobic exercise in water on cortisol levels and TGF- $\beta$  in patients with multiple sclerosis. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2015;21(2):207-16.