

Effect of Aerobic Training Along with Water-Soluble Q10 Supplementation on Cerebral BDNF Expression, Substantia Nigra Dopaminergic Neurons Density and Motor Coordination in Rat Model of Parkinson's Disease

Zahra Esmaeili¹, Farzad Zehsaz^{2*}, Roghayeh Pouzesh Jadidi³, Mehri Ghahramani Dereshki⁴

Receive 2025 March 18; Accepted 2025 June 06

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate the effect of aerobic training along with water-soluble Q10 supplementation on the density of dopaminergic neurons in the substantia nigra, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in brain tissue, and motor coordination in a Parkinson's disease (PD) mouse model. **Methods:** Forty male Wistar rats were randomly assigned into five groups: Sham (healthy control), PD, PD-aerobic training, PD-Q10, and PD-combined intervention. PD was induced by intracerebral injection of 6-OHDA, and confirmed through apomorphine testing. The aerobic training regimen consisted of four weeks of treadmill running (five days/week), including two sessions (duration= 15 min) each day with 60 min rest interval at running speed of 15 meters/minute. 200 mg/kg body weight of water-soluble Q10 or saline (as vehicle) was administered orally each day. Motor coordination was assessed using Rotarod test, tissue BDNF expression level was measured using ELISA and the number of contact neurons in substantia nigra and also proportion of TH+ neurons count in respect to sham group were respectively determined by histology and immunohistology methods. Data were compared using ANOVA and paired samples t-tests. **Results:** Motor coordination was lower in all PD groups compared to Sham group, with combined intervention group showing better performance than both PD and Q10 groups. Although the number of healthy neurons in substantia nigra were higher in all intervention groups compared to the PD group, however, it was still lower than the Sham group, with the highest number observed in the two Q10 supplemented groups. The findings of TH+ neurons of substantia nigra had a between-group proportional distribution similar to the number of contact neurons, with a significant advantage only observed in the combined intervention group compared to aerobic exercise group. The expression of tissue BDNF protein was higher in all intervention groups, with no significant advantage among the groups. **Conclusion:** Overall, despite mixed findings and the lack of available evidence, the combined intervention appears to be a better option for clinical application in PD patients, warranting further investigation in clinical trials by addressing study limitations explained in this paper.

Keywords: Parkinson's Disease, Aerobic Training, BDNF, Q10.

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PHD student of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. Email: (zahra.esmaeili2077@iau.ir)
2. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. ***(corresponding author)** (f-zehsaz@iaut.ac.ir)
3. Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. (pouzesh@iaut.ac.ir)
4. Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education & Sport Sciences, Faculty of Humanities, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. (Ghahramani_84@iau.ac.ir)

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Extended abstract

Background

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by the degeneration of A9 dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNpc) and disruption of their axonal projections along the nigrostriatal pathway. This neuronal loss contributes to motor dysfunction through reduced dopamine release and impaired activation of the motor cortex. Motor and non-motor symptoms, including tremors, bradykinesia, postural instability, and cognitive impairments, significantly affect patients' quality of life. Although PD currently has no definitive cure, physical activity, particularly regular aerobic exercise, has been shown to improve motor coordination, cognitive function, and medication efficacy. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which plays a key role in dopaminergic function, neuronal survival, and neuroplasticity, is typically reduced in PD patients. Both exercise and antioxidant supplementation—especially coenzyme Q10 (CoQ10)—can upregulate BDNF levels and exert neuroprotective effects. Recent studies have highlighted the limitations of conventional CoQ10 due to poor water solubility and have introduced nanomicelle formulations as a promising delivery system. However, the combined effects of aerobic exercise and water-soluble CoQ10 on BDNF expression, dopaminergic neuron density in SNpc, and motor coordination in PD models remain unexplored. Investigating this approach may provide innovative insights for future non-pharmacological PD management strategies.

Methodology

This experimental research employed a post-event causal design in a laboratory setting. After obtaining ethical approval (IR.IAU.TABRIZ.REC.1403.578), 40 adult male Wistar rats (250–300g) were randomly divided into five groups (n=8): Sham, PD, PD+Aerobic Training, PD+Q10 Supplement, and PD+Combined Intervention. Parkinson's disease was induced via stereotaxic injection of 6-OHDA (16 µg/2µl) into the right medial forebrain bundle (MFB). Aerobic exercise was performed five days/week for four weeks (15 m/min, twice daily for 15 min). Water-soluble Coenzyme Q10 (200 mg/kg/day) was administered by gavage. Apomorphine-induced rotational behavior and motor coordination (rotarod test) were assessed pre- and post-intervention. After deep anesthesia, brains were harvested for histological and immunohistochemical evaluations, including cresyl violet staining to assess neuronal density and TH+ immunostaining to identify dopaminergic neurons. BDNF levels in the substantia nigra were quantified using ELISA. Data were analyzed using one-way ANOVA with appropriate post-hoc tests and paired t-tests for within-group comparisons. Results were considered statistically significant at $p < 0.05$. This method allows for the evaluation of the individual and combined effects of aerobic training and Q10 on neuroprotection, BDNF expression, and motor performance in a rat model of Parkinson's disease.

Results

Motor coordination was lower in all PD groups compared to Sham group, with combined intervention group showing better performance than both PD and Q10 groups. Although the number of healthy neurons in substantia nigra were higher in all intervention groups compared to the PD group, however; it was still lower than the Sham group, with the highest number observed in the two Q10 supplemented groups. The findings of TH+ neurons of substantia nigra had a between-group proportional distribution similar to the number of contact neurons, with a significant advantage only observed in



the combined intervention group compared to aerobic exercise group. The expression of tissue BDNF protein was higher in all intervention groups, with no significant advantage among the groups.

Discussion

This study demonstrated a significant loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra of PD rats, supporting successful Parkinson's model induction. Both Q10 supplementation and exercise promoted neurogenesis, with Q10 showing superior effects. Despite increased total neuron counts in Q10-treated groups, TH⁺ neuron percentages only returned to near-control levels, suggesting that new neurons may not yet be fully functional. Co-intervention (Q10 + exercise) yielded the most pronounced neuroprotection, although dopaminergic phenotype recovery was not proportional, raising questions about TH expression mechanisms. Q10 may restore dopaminergic function in damaged neurons via mitochondrial protection and oxidative stress reduction. BDNF expression increased equally across Q10 and exercise groups, reinforcing its key neuroprotective role. However, data on exercise intensity and type for optimal BDNF upregulation in PD remain inconsistent. Similarly, while Q10 shows promise, its hydrophobic nature necessitates advanced delivery systems like nanomicelles for effective absorption. Combined, findings suggest both interventions support neuron survival, neurogenesis, and dopamine regulation.

Conclusion

Both Q10 and exercise are beneficial in mitigating PD-related neurodegeneration. Their combination offers synergistic advantages in neuron survival and dopamine regulation. Future studies should explore delivery optimization for Q10 and tailored exercise regimens to maximize neurorestorative outcomes in PD therapy.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال ؟، شماره ؟

؟ و ؟؟؟؟ صفحات ؟-؟؟

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل Q10 محلول در آب بر مقدار بیان BDNF بافت مغز، چگالی نرونهای دوپامینرژیک جسم سیاه و هماهنگی حرکتی موش‌های مدل پارکینسون

زهرا اسماعیلی^۱، فرزاد زهساز^{۲*}، رقیه پوزش جدیدی^۳، مهری قهرمانی درشگی^۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۳/۱۶

چکیده

هدف: هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل Q10 محلول در آب بر چگالی نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه، بیان BDNF بافت مغز و هماهنگی حرکتی موش‌های مدل پارکینسون (PD) بود. **روش پژوهش:** ۴۰ سر موش نر ویستار به طور تصادفی در پنج گروه شامل شم (کنترل سالم)، PD، PD-تمرین هوازی، PD-Q10 و PD-مداخله‌ای توأم تقسیم شدند. القای PD پس از تزریق مغزی 6-OHDA با تست آپومورفین تأیید شد. تمرین هوازی چهار هفته با سرعت ۱۵ متر در دقیقه/پنج جلسه در هفته و دو بار در هر روز و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه (با فاصله‌ی یک ساعت) بر روی نوارگردان حیوانی انجام شد. روزانه ۲۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن Q10 محلول در دو سی سی آب معمولی یا سالی (به عنوان vehicle) به حیوانات خوراندند. هماهنگی حرکتی با تست روتارود، تعداد نرون‌های سالم و نسبت نرون‌های TH+ جسم سیاه با بررسی‌های هیستولوژی و ایمنوهیستولوژی و مقدار بیان BDNF بافتی به روش الایزا تعیین شدند و داده‌ها با آزمون ANOVA و تی همبسته مقایسه شدند.

یافته‌ها: هماهنگی حرکتی در همه گروه‌های PD کمتر از گروه شم شد که در گروه توأم، بیشتر از گروه‌های PD و Q10 بود. تعداد نرون‌های سالم جسم سیاه در همه گروه‌های مورد مداخله علیرغم بیشتر بودن نسبت به گروه PD، هنوز کمتر از گروه شم بود که البته در دو گروه مصرف کننده Q10، بیشترین مقدار مشاهده شد. نسبت سلول‌های TH+ جسم سیاه هم الگوی مشابهی با تعداد سلول‌های سالم داشت که البته تنها در گروه توأم، نسبت به گروه تمرین هوازی مزیت مشاهده شد. بیان پروتئین BDNF بافتی اگرچه در همه گروه‌های مورد مداخله بیشتر از گروه PD بود، اما در بین گروه‌های مزیتی وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در کل با وجود مخلوط بودن یافته‌ها و کمبود شواهد، به نظر می‌رسد که مداخله توأم انتخاب بهتری برای تجویز در بیماران PD باشد که نیازمند بررسی بیشتر در مطالعات بالینی و رفع محدودیتهای تحقیقی مطرح شده می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری پارکینسون، تمرین هوازی، BDNF، Q10.

نحوه ارجاع: زهرا اسماعیلی، فرزاد زهساز، رقیه پوزش جدیدی، مهری قهرمانی درشگی. "تأثیر تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل Q10 محلول در آب بر مقدار بیان BDNF بافت مغز، چگالی نرونهای دوپامینرژیک جسم سیاه و هماهنگی حرکتی موش‌های مدل پارکینسون". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟-؟؟؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543



Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

بیماری پارکینسون^۱ (PD) یک بیماری تحلیل عصبی تدریجی است و یکی از جنبه‌های کلیدی آسیب شناسی آن، تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک A9 در جسم سیاه (SNpc) و تخریب انشعابات آکسونی آنها در امتداد مسیر نیگرواستریاتال (بین جسم سیاه و جسم مخطط) می‌باشد (۱) که این آکسون‌ها با فعالیت‌های حرکتی، تصمیم‌گیری و یادگیری مرتبط هستند (۲). بنابراین کاهش دوپامین آزاد شده از پایانه‌های نیگرواستریاتال با افزایش مهار تالاموس و کاهش فعال‌سازی قشر حرکتی، به بروز علائم حرکتی PD منجر می‌شود. اما معمولاً تا زمان تشخیص بالینی PD، مقدار نرون‌های دوپامینرژیک تا حدود ۵۰ الی ۸۰ درصد کاهش دارد (۳) و بنابراین به نظر می‌رسد احیای نرون‌های دوپامینرژیک تحلیل یافته و یا حداقل کاهش سرعت و یا حتی توقف تحلیل نرونی در جسم سیاه، از اهمیت کاربردی ویژه‌ای برای این بیماران برخوردار باشد (۴، ۵).

اختلالات PD به دو نوع حرکتی و غیر حرکتی قابل تقسیم هستند (۶) که علائم حرکتی اصلی شامل لرز، برادی کینزی (کندی حرکات یا قطع حرکت^۲)، سفتی عضلانی شبیه به پلاستیک و عدم ثبات وضعیتی، راه رفتن منجمد^۳ (FOG)، تغییر الگو و سرعت گام‌برداری، تعادل و اختلال در هماهنگی حرکتی می‌باشند که حتی در دوره نهفته‌ی بیماری نیز کاهش زود هنگام دارند (۷).

اما اگرچه اختلالات حرکتی و غیر حرکتی، مشارکت بیماران PD در فعالیت‌های ورزشی را محدود می‌کند (۶)، ولی فعالیت بدنی منظم می‌تواند سبب بهبود قابلیت پیاده‌روی و تعادل، علائم حرکتی (برادی کینزی، گام‌برداری و دور زدن) و غیر حرکتی (اختلالات شناختی، اختلالات خواب و خلق و خو و اختلالات حسی) شود (۸). از گذشته نیز مشخص است که بیماران دارای فعالیت بدنی منظم بالای ۱۵۰ دقیقه در هفته نسبت به سایر هم‌تایان غیر فعال و یا دارای مقدار فعالیت بدنی کمتر، دارای عملکرد حرکتی بهتر و سرعت تحلیل ظرفیت شناختی کم‌تری هستند (۷). به علاوه، به دلیل بهبود اثر داروی لوودوپا (مهم‌ترین داروی مورد تجویز برای این بیماران) توسط ورزش، ممکن است که در بیماران دارای فعالیت ورزشی منظم، نیاز به دارو نیز کاهش یابد (۹). بنابراین انواع فعالیت‌های ورزشی و به ویژه تمرینات هوازی منظم (۱۰-۱۲) به عنوان اصلی‌ترین مداخله‌ی غیر دارویی در مدیریت بالینی PD مطرح هستند.

همچنین عامل رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) در بهبود انتقال عصبی دوپامینرژیک و عملکرد حرکتی، محافظت نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در برابر تخریب و بازسازی نرون‌های جدید نقش دارد (۱۳) و مقدار آن در گردش خون و CNS، با پاتوزن بیماری‌های تحلیل عصبی از قبیل PD مرتبط است (۱۳، ۱۴). سطوح BDNF سرمی بیماران PD از افراد سالم کمتر است (۱۵) و کاهش شایع سطوح BDNF در مسیر

نیگرواستراتیوم در هر دو مدل حیوانات PD و بیماران انسانی، ممکن است به سرکوب سنتز دوپامین منجر شود (۱۶). اما با اینکه مقادیر سرمی BDNF با شدت علائم PD، رابطه‌ی معکوس دارد (۱۷)، ولی تحویل مستقیم BDNF برون‌زاد به مغز بیمار و یا تلاش برای افزایش بیان BDNF از طریق ژن درمانی قادر به تسکین علائم بیماری نبوده است. بالین حال، تمرین بدنی در حیوانات مدل PD اثرات محافظت عصبی داشته است که حداقل تا اندازه‌ای از طریق BDNF روی می‌دهد. در این راستا، مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که فعالیت بدنی سبب افزایش BDNF و گیرنده آن (TrkB) می‌شود (۱۳) و اثرات محافظت‌کننده‌ی عصبی افزایش سطوح BDNF در هر دوی نمونه‌های انسانی و مدل‌های حیوانی PD در اثر فعالیت ورزشی (از طریق القای نسخه‌برداری و بیان ژن‌های درگیر در تکثیر، بقا و پاسخ التهابی نرونی و مهار تحلیل عصبی) نیز تأیید شده است (۱۳).

از سوئی، نرون‌های دوپامینرژیک به دلیل تولید بالای ROS در حین متابولیسم دوپامین، در شرایط طبیعی هم سطوح بالایی از استرس اکسایشی را تجربه می‌کنند (۱۸) و تخلیه ATP و استرس اکسایشی، می‌تواند به مرگ و تحلیل نرونی منجر شود (۱۹). همچنین استرس اکسایشی، فعال شدن میکروگلیا، التهاب عصبی، آسیب میتوکندری، تجمع پروتئین‌ها به دلیل پاکسازی ناقص و استرس اتوفاژیک، رویدادهای اصلی درگیر در پاتوزن PD هستند (۲۰) و نابرابری در داینامیک میتوکندری، سبب افزایش تحلیل نرونی شایع در بیماران PD می‌شود (۲۱).

اما اگرچه PD در حال حاضر کاملاً قابل درمان نیست، ولی عوامل محافظت‌کننده‌ی عصبی از قبیل عوامل ضد اکسایشی (۲۲) قادر به کاهش مقدار تحلیل نرونی هستند و فعالیت محافظت‌کننده‌ی عصبی کوآنزیم Q10 در برخی بیماری‌های تحلیل عصبی از قبیل PD تأیید شده است (۲۳، ۲۴). به دلیل درگیری استرس اکسیداتیو در پاتوزن PD، چندین تحقیق با هدف شفاف‌سازی اثر Q10 به عنوان یک شاخص و عامل درمانی برای این بیماری، غلظت آن را در بافت‌های مختلف بیماران PD و سایر سندرم‌های پارکینسونی ارزیابی کرده‌اند و تأثیر مفید آن بر بهبود هماهنگی عضلانی (۲۵) در این بیماران تأیید شده است.

به علاوه، در مورد تأثیر مکمل Q10 بر BDNF هم اشاره شده است که دریافت Q10 با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳، ۶، ۹ و ۱۲ هفته، سبب افزایش BDNF خون پستانداران می‌شود (۲۶) و همچنین مصرف خوراکی آن (سه هفته با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) سبب افزایش BDNF هیپوکامپ شد (۲۷). در تحقیقی دیگر نیز تمرین توأم با مکمل Q10 سبب افزایش BDNF سرمی بیماران MS شد (۲۸). بنابراین تصور می‌شود که شاید Q10 بتواند در بخش‌های دیگر مغز از جمله در جسم سیاه هم سبب افزایش BDNF شود که ارزیابی آن برای بیماران PD بسیار با اهمیت

3. Freezing of Gait (FOG)

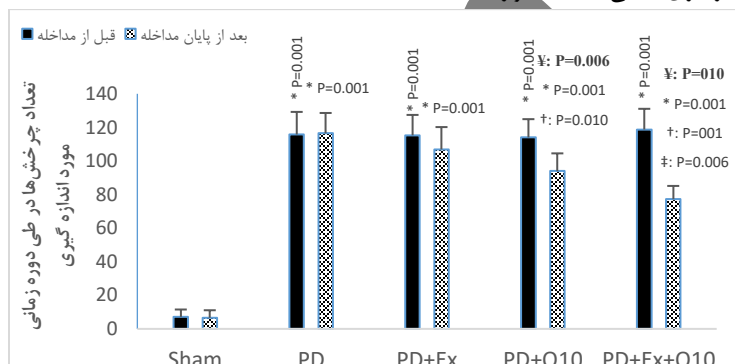
1. Parkinson's Disease (PD)

2. Hypokinesia or Akinesia



و) گروه مداخله‌ی توأم که بعد از روز شانزدهم القای PD، تحت تمرین هوازی و مصرف مکمل Q10 قرار گرفتند.

برای القای مدل PD، موش‌ها با ترکیبی از کتامین و زایلازین داخل صفاقی (۹۰ به ۱۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. 6-OHDA (سیگما) با غلظت ۱۶ میکروگرم بر دو میکرولیتر نرمال سالین حاوی ویتامین C یک صدم درصد، تهیه شد. سپس سر حیوانات در دستگاه استری و تاکس ثابت شده و پس از ایجاد برشی طولی در حد فاصل چشم‌ها و گوش‌ها، سطح روی جمجمه تمیز شد و 6-OHDA طبق اطلس اس تری و تاکسیک با مشخصات ۲/۲ - فاصله قدامی خلفی^۴ (AP) از برگما، ۴/۷ میلی متر فاصله میانی جانبی^۵ (ML) یا فاصله از خط میانی) و ۸/۵ - میلی متر فاصله پشتی شکمی^۶ (DV) از سطح جمجمه به MFB راست^۷ با سرعت یک میکرولیتر در دقیقه تزریق شد. دو هفته بعد از تزریق، همه حیوانات ابتدا به صورت جداگانه و به مدت ۵ دقیقه در استوانه‌ای به قطر ۲۸ و ارتفاع ۳۸ سانتی متر قرار گرفتند تا با شرایط سازگار شوند. دو هفته بعد از تزریق، همه حیوانات به دنبال پنج دقیقه پس از تزریق زیرجلدی ۰/۵ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن از آپومورفین محلول در نرمال سالین حاوی ویتامین C یک صدم درصد (Aldrich-Sigma)، از نظر رفتار چرخشی القاء شده (کاسه گرد با قطر ۴۰ سانتی متر)، بررسی شدند. سپس تعداد چرخش‌های بالای ۱۰۰ در خلاف جهت آسیب در مدت ۳۰ دقیقه به عنوان ملاکی برای مقدار تخلیه دوپامین در سیستم نیگرواستریال و بروز مدل PD در نظر گرفته شد (۳۱). تست آپومورفین همچنین در پایان مداخله با فاصله یک روز از آخرین جلسه تمرین و مصرف مکمل، به عنوان یک تست رفتاری اضافی، مجدداً تکرار شد.



* و †: به ترتیب نمایانگر تفاوت معنی دار در آزمون بونفرونی نسبت به گروه‌های شم، PD و PD+Ex ($p < 0.05$) و ‡: نمایانگر تفاوت معنی دار درون گروهی در آزمون تی همبسته نسبت به پیش آزمون ($p < 0.05$).

می‌باشد. ولی تاکنون مطالعه‌ی مستقیم در این زمینه به عمل نیامده است و قطعاً بررسی در این زمینه از اولویت پژوهشی و اهمیت بالینی بسیار بالایی برخوردار است. باین حال، حالیت Q10 در آب پایین است که مقدار جذب و انتقال آن به داخل سیستم عصبی و کاربرد بالینی آن را محدود می‌کند. بنابراین برخی تحقیقات برای رفع این مشکل از اشکال نانومیسل Q10 استفاده کرده‌اند که اثرات درمانی مثبتی از خود به نمایش می‌گذارد. بنابراین بسته بندی Q10 در مقیاس نانو می‌تواند استراتژی مناسبی برای درمان بیماری‌های تحلیل عصبی و PD محسوب شود (۲۹). در این راستا بسیاری از تحقیقات از قابلیت بالقوه‌ی نانومیسل Q10 محلول در آب برای درمان بیماری آلزایمر و PD حمایت کرده‌اند (۳۰).

اما آنچه که مهم است تاکنون به نقش توأم تمرینات ورزشی هوازی و اشکال Q10 دارای حل پذیری بالا در آب بر جنبه‌های مختلف مربوط به بیماری PD توجه مستقیم معطوف نشده است و قطعاً بررسی تأثیر تمرین هوازی و مکمل Q10 محلول در آب بر مقدار بیان BDNF بافت مغز، چگالی نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه و هماهنگی حرکتی موش‌های مدل PD از جذابیت پژوهشی و نوآوری بسیار بالایی برخوردار بوده و زمینه ساز انجام تحقیقات خیلی بیش‌تری در آینده خواهد شد.

روش پژوهش

طرح تحقیق تجربی به روش علی پس از وقوع بود که به روش آزمایشگاهی انجام شد. پس از تأیید پروتکل و اخذ مجوز از کمیته اخلاق (IR.IAU.TABRIZ.REC.1403.578)، ۴۰ سر موش نر ویستار (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) با شرایط نگهداری نرمال در دمای ۲۲ تا ۲۳ درجه و سیکل روشنایی طبیعی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا، به طور تصادفی به پنج گروه (n=۸) به شرح ذیل تقسیم شدند.

الف) گروه شم که دو میکرولیتر نرمال سالین حاوی ویتامین ث دو درصد از طریق جراحی اس تری و تاکسیک به MFB آنها تزریق شد و تا پایان مداخله در شرایط نرمال، نگهداری شدند.

ب) گروه PD که مقدار ۱۶ میکروگرم 6-OHDA (ساخت شرکت سیگما) محلول در دو میکرولیتر نرمال سالین حاوی ویتامین ث دو درصد از طریق جراحی اس تری و تاکسیک به MFB آنها تزریق شد و تا پایان مداخله در شرایط نرمال، نگهداری شدند.

ج) گروه PD-تمرین هوازی که بعد از روز شانزدهم القای PD، تحت تمرین هوازی قرار گرفتند.

د) گروه Q10-PD که بعد از روز شانزدهم القای PD، تحت مصرف مکمل Q10 قرار گرفتند.

7. The medial forebrain bundle (MFB) is a neural pathway containing fibers from the basal olfactory regions, the periamygdaloid region and the septal nuclei

4. Anteroposterior (AP)

5. Mediolateral (ML)

6. Dorsal-Ventral (DV)

انکوبه شدند. در ادامه پس از دوبار شستشو با TBS، ایمونوگلوبین‌های غیراختصاصی با سرم گاوی پنج درصد به مدت ۶۰ دقیقه بلوکه شدند. سپس نمونه‌ها به طور شبانه در دمای چهار درجه با نسبت ۱ به ۶۰۰۰ با آنتی بادی تیروزین هیدروکسیلاز (سانتاکروز چین) انکوبه شدند. در ادامه پس از سه بار شستشو با TBS، نمونه‌ها با آنتی بادی IgG بیوتینیل شده به نسبت یک به ۳۰۰ به مدت ۹۰ دقیقه انکوبه شدند و پس از سه بار شستشو، به مدت ۹۰ دقیقه با آویدین پراکسیداز انکوبه شدند. در نهایت پس از سه بار شستشو، معرف DAB (۰/۰۲۵ درصد) و هیدروژن پراکسید (۰/۰۰۶ درصد) به مدت ۱۰ دقیقه افزوده شد و سپس معرف دوم (کریزل ویولت یک دهم درصد) افزوده شده و مقدار جذب چاهک‌ها در ۴۵۰ نانومتر خوانده شد (۳۶).

برای سنجش مقدار بیان BDNF بافتی، بخش دیگر بافت جسم سیاه (پس از هموژنیزه شدن با دور ۱۰ هزار به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از انجام کلیه مراحل کیت الایزای BDNF (زلبایو)، شدت جذب در طیف ۴۵۰ نانومتر خوانده شد.

پس از کسب اطمینان شکل توزیع طبیعی داده‌ها با آزمون شاپیرو ویلک، مقایسه‌های بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس تک راهه و آزمون تعقیبی مناسب (توکی یا جیمز هاول بر حسب نتایج آزمون لون) و یا آزمون تی همبسته (برای مقایسه نتایج دو تست آپومورفین) با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ و در سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد، انجام شدند.

یافته‌ها

در پایان مداخله، در بین گروه‌ها تفاوت‌های معنی‌داری از لحاظ زمان عملکرد در تست روتارود ($F_{4, 35}=52/55, p=0/001$)، تعداد نرون‌های سالم جسم سیاه ($F_{4, 35}=22/01, p=0/001$)، نسبت سلول‌های TH+ جسم سیاه ($F_{4, 35}=78/66, p=0/001$) و مقدار بیان پروتئین BDNF ($F_{4, 35}=43/74, p=0/001$) مشاهده شد که جزئیات مقایسه‌های تعقیبی مربوطه، در داخل شکل‌ها منعکس شده است.

شکل ۱- تعداد چرخش‌ها در خلاف جهت ناحیه‌ی مورد آسیب

در تست رفتار چرخشی آپومورفین در ابتدا و پایان مداخله

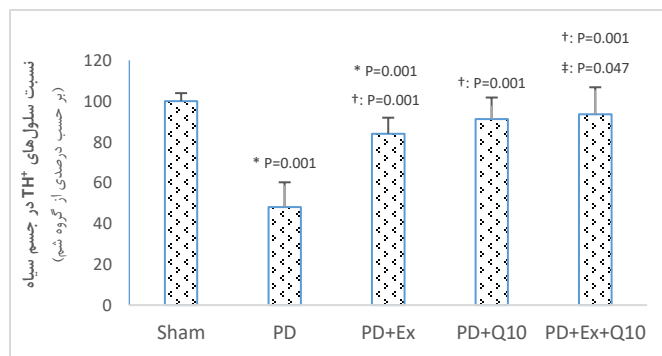
Figure 1- Number of rotations in the opposite direction of the injured area in the apomorphine rotational behavior test at the beginning and end of the intervention

تمرین هوازی در این تحقیق با الگو از سایر تحقیقات گذشته (۳۲، ۳۳)، به مدت چهار هفته با سرعت ۱۵ متر در دقیقه/پنج جلسه در هفته و دو بار در هر روز و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه بر روی تردمیل حیوانی انجام شد. هر بار دویدن در روز حداقل یک ساعت از وهله دیگر فاصله داشت. روزانه ۲۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن Q10 محلول در آب (Ubiquinone 10) با کد شماره 303-98-0 CAS، خریداری شده از نماینده‌ی شرکت Huilin Bio-Tech، همانند پژوهش‌های گذشته که کارایی این دوز را در موش‌های PD نشان داده‌اند، از طریق گاواژ به صورت محلول در دو سی سی آب معمولی به حیوانات خوراندند و موش‌های دو گروه دیگر به همین مقدار سالیین دریافت کردند (۳۴). در پایان مداخله پس از انجام مجدد تست آپومورفین، همچنین برای تعیین امتیاز عملکرد هماهنگی حرکتی در تست روتارود، تمامی گروه‌ها در چهار روز توسط دستگاه روتارود، تحت یک پروتکل شتاب گیرنده از سرعت 4-40 rpm در مدت پنج دقیقه و طی چهار وهله مورد ارزیابی حرکتی قرار گرفتند. در فاصله‌ی وهله‌ها به حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه اجازه استراحت داده شد، سه روز اول تست به عنوان آموزش در نظر گرفته شد و در طی روز چهارم که به عنوان آزمون در نظر گرفته شد. طی هر وهله، مدت زمان ماندن روی میله در حال چرخش، ثبت شد.

در نهایت، پس از بیهوشی عمیق (سدیم پنتوباریتال درون صفاقی)، بافت مغز با دقت زیاد از داخل جمجمه خارج شد و جسم سیاه و جسم مخطط جدا شدند. به منظور بررسی هیستولوژی پس از خیساندن در فرمالین محلول در بافر خنثی^۸ (NBF 10%, pH=7.4)، برش‌هایی از جسم سیاه با ضخامت پنج میکرومتری تهیه شده و در تعدادی از برش‌ها، نیسل بادی‌ها با کریزل ویولت یک درصد برای ارزیابی مقدار آسیب هیستولوژیک رنگ‌آمیزی شد. تعداد سلول‌ها با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر زیر میکروسکوپ نوری شمارش شد. نرون‌ها تنها در صورت قابل مشاهده بودن واضح هسته‌های آنها در داخل یک صفحه کانونی واحد، مورد شمارش قرار گرفتند و در نهایت تعداد نرون‌ها در جسم سیاه بر حسب تعداد کل شمارش شده در هر قطعه بافتی بیان شد (۳۵).

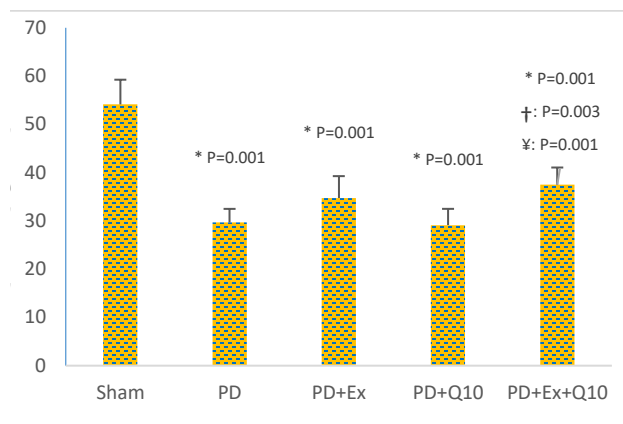
در بررسی ایمونوهیستولوژیک، برای سنجش نرون‌های TH+ (نرون‌های واجد تیروزین هیدروکسیلاز)، برش‌های دیگری از جسم سیاه به ظرف حاوی چاهک‌ها منتقل شده و با سالیین حاوی بافر تری س (TBS) مخلوط شد و سپس در هیدروژن پراکسید یک درصد به مدت ۳۰ دقیقه روی شیکر

8. Neutral-Buffered formalin



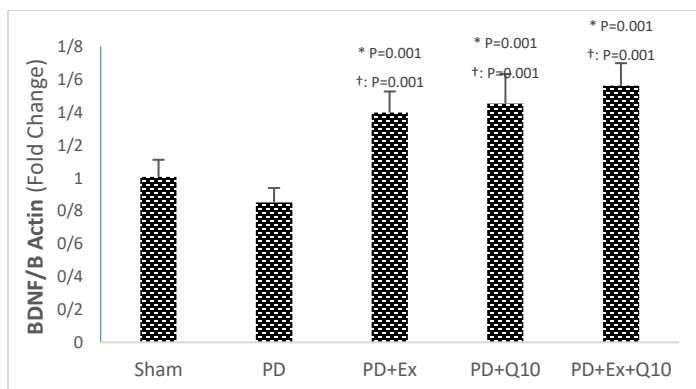
*، † و ‡: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های شم، PD و PD+Ex (بر حسب نتایج آزمون توکی)

شکل ۴- نسبت سلول های TH+ جسم سیاه
Figure 4- Ratio of TH+ substantia nigra cells



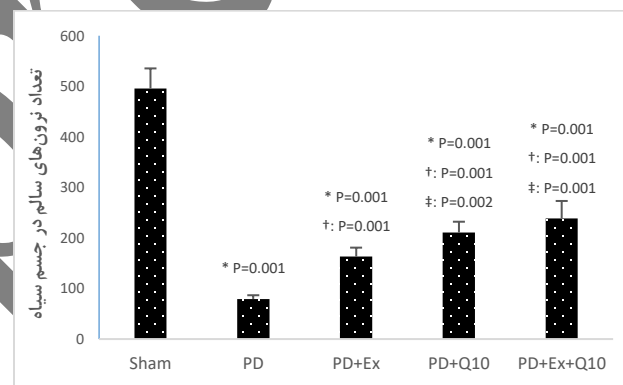
*، † و ‡: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های شم، PD+Ex و PD+Q10 (بر حسب نتایج آزمون توکی)

شکل ۲- نتایج زمان عملکرد در تست روتارود در پایان مداخله
Figure 2- Results of performance time in the rotarod test at the end of the intervention



* و †: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های شم، PD (بر حسب نتایج آزمون توکی)

شکل ۵- مقدار بیان BDNF در بافت مغز
Figure 4- Amount of BDNF expression in brain tissue



*، † و ‡: تفاوت معنی دار نسبت به گروه های شم، PD و PD+Ex (بر حسب نتایج آزمون جیمز هاول)

شکل ۳- تعداد نرون های سالم جسم سیاه در بررسی هیستولوژی
Figure 3- Number of healthy substantia nigra neurons in histological examination

گروه شم (موش های سالم) بود. مشاهده ای آغاز بروز عوارض عمده ای PD پس از تحلیل بیش از ۵۰ درصد از نرون های دوپامینی در اکثر تحقیقات (۳۷)، موید القای موفقیت آمیز PD در تحقیق حاضر است که

بحث

در اولین بخش یافته های تحقیق حاضر، تعداد نرون های سالم جسم سیاه در گروه PD (شکل ۳)، در حدود ۲۰ درصد از مقادیر متناظر در

در این گروه از نظر افزایش درصد نرون‌های دارای فنوتیپ $TH+$ ، تنها نسبت به گروه $PD+Ex$ مزیت وجود داشت. این نکته در صورت تأیید در تحقیقات انسانی، اهمیت تجویز Q10 برای بیماران PD در حال تمرین را بسیار پررنگ‌تر خواهد نمود. اگرچه امکان تعیین مکانیسم افزایش درصد نرون‌های ترشح‌کننده‌ی دوپامین در این تحقیق میسر نبود، ولی احتمال دارد که نرون‌های جدید قابلیت ترشح دوپامین را کسب کنند و یا نرون‌هایی که قابلیت سنتز دوپامین را از دست داده بودند، به دلیل مصرف مکمل Q10 (به واسطه‌ی کاهش آسیب‌های میتوکندریایی و استرس اکسیداتیو (۴۴)، مجدداً قابلیت ترشح دوپامین را کسب کرده باشند. مکانیسم‌های پیشنهادی برای تمرین هوازی در افزایش ترشح دوپامین از جسم سیاه در مدل‌های PD نیز شامل افزایش بیان $BDNF$ ، بهبود عملکرد میتوکندریایی، کاهش تجمع پروتئین آلفا-سینوکلئین، افزایش بیان آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز و بهبود انتقال عصبی دوپامینرژیک هستند. اما تعداد شواهد بالینی احیای سلول‌های دوپامینرژیک تحلیل‌یافته محدود است و هنوز برای تمام بیماران قابل تعمیم نیست (۴۵).

به علاوه، شاید هم نشت و نفوذ دوپامین مترشحه‌ی از سایر سلول‌ها به داخل سلول‌های دیگر (احتمالاً دارای قابلیت ضعیف و یا فاقد ترشح دوپامین) منجر به مشاهده‌ی افزایش کاذب درصد سلول‌های دارای فنوتیپ $TH+$ شده است. دوپامین پس از ترشح، به گیرنده‌های پس‌سیناپسی متصل می‌شود و مقادیر باقی‌مانده توسط ناقل‌هایی از قبیل DAT ، مجدداً به نرون پیش‌سیناپسی بازجذب می‌شود تا تعادل حفظ شود. با این حال، در شرایط اختلال سیستم دوپامینرژیک از قبیل PD و یا در نتیجه‌ی مصرف برخی داروها، ممکن است دوپامین به فضای خارج سلولی و سپس به نرون‌های مجاور نشت کند (۴۶).

ولی اگرچه جستجوی چنین سازوکارهایی شاید از یافته‌های مستقیم این تحقیق خیلی فراتر رود، اما با در نظر گرفتن نتایج هرچند متناقض مربوط به افزایش ترشح دوپامین در اثر مصرف ماری جوانا و سایر مواد محرک (که البته مصرف طولانی آنها می‌تواند از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب به تسریع تخریب سیستم دوپامینرژیک و پیشرفت سریع‌تر PD منجر شود) به‌ویژه در نواحی جسم سیاه و مغز میانی (۴۷)، هنوز این سوال جالب باقی است که آیا هرگونه مداخله‌ی منجرشونده به افزایش ترشح دوپامین، با افزایش مقدار ترشح از سلول‌های موجود روی می‌دهد، یا اینکه در سلول‌های از دست‌دهنده‌ی قابلیت ترشح نیز، مجدداً چنین قابلیت‌ی کسب می‌شود؟ در پاسخ باید اشاره شود که تمرینات ورزشی می‌توانند از طریق افزایش عوامل رشد عصبی از قبیل $BDNF$ ، $GDNF$ و همچنین گیرنده‌های $TrkB$ (۴۸)، افزایش بیان تیروزین هیدروکسیلاز (TH) دخیل در سنتز دوپامین (۴۹)، کاهش استرس

از شکل ۱ نیز قابل استنباط است. همچنین سایر یافته‌های شکل ۳، بر بروز نروژنز در هر سه گروه مورد مداخله دلالت داشت که البته در هر دو گروه مصرف‌کننده‌ی Q10 بیشتر از گروه تمرین بود. بروز نروژنز به دنبال آسیب جسم سیاه پستانداران در اثر تمرینات ورزشی به افزایش $BDNF$ ناشی از فعال‌سازی $AMPK$ (۳۸) و در اثر مصرف Q10 به افزایش بیان $BDNF$ ، $ki67$ و مسیر پیام‌رسانی Wnt ربط داده شده است (۳۹). در هر حال، افزایش بیشتر نروژنز در گروه‌های مکمل Q10، از مزیت نسبی آن نسبت به فقط انجام تمرینات حمایت می‌کند.

اما در شکل ۴، تعداد سلول‌های دارای فنوتیپ $TH+$ در گروه PD در حدود ۴۸ درصد از گروه شم بود که البته در اثر تمرین، مصرف Q10 و مداخله‌ی توأم، تا حد زیادی به مقادیر گروه شم، نزدیک شده بودند. اما با توجه به اینکه تیروزین هیدروکسیلاز به عنوان یک مارکر برای نرون‌ها و سلول‌های اندوکرینی حاوی کاتکولامین‌ها (دوپامین، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین) می‌باشد (۴۰)، بنابراین ممکن است تعدادی از سلول‌های دارای فنوتیپ $TH+$ به جای دوپامین، حاوی سایر اشکال کاتکولامینی بوده‌اند و بنابراین در تفسیر نتایج باید لحاظ شود. ولی این مسأله (استناد افزایش فنوتیپ $TH+$ به افزایش سایر اشکال کاتکولامین‌ها و نه فقط دوپامین) در همه گروه‌ها می‌توانست اتفاق بیافتد. بدین ترتیب، شاید عدم تناسب کامل بین مشاهدات شکل ۳ و ۴، تاحدی بیانگر بهبود فعالیت نرون‌های باقی‌مانده در جسم سیاه در اثر ورزش (۴۱) و Q10 و افزایش ظرفیت تولید دوپامین باشد (اگرچه که در مورد Q10 فقط جنبه محافظت از تحلیل تأیید شده است (۴۲) و هنوز شواهدی برای نروژنز موجود نیست). البته تغییر فعالیت نرون‌های جسم سیاه می‌تواند به شکل خاموش شدن، ترشح نامنظم و افزایش ترشح ضربانی دوپامین روی دهد و با پیامدهایی از قبیل فقدان انرژی (مرگ)، افزایش تجمع پروتئینی‌های معیوب و سمیت سلولی ناشی از تجمع دوپامین و تشدید PD در یک چرخه معیوب همراه است (۴۳).

اما در شکل ۴ در هر دو گروه مصرف‌کننده مکمل Q10، درصد نرون‌های دارای فنوتیپ $TH+$ با گروه شم تفاوت نداشت (با اینکه تعداد خالص کل نرون‌ها در این گروه‌ها (شکل ۳) بهبود یافته بود (که می‌تواند موید بروز نروژنز باشد)، اما هنوز با مقادیر گروه شم خیلی فاصله داشت). بنابراین این نکته شاید بر قابلیت مکمل Q10 در افزایش تولید دوپامین از هر یک از نرون‌های جسم سیاه دلالت کند. بدین ترتیب بروز نروژنز (ظهور نرون‌های جدید) بدون افزایش متناسب در درصد نرون‌های دارای فنوتیپ $TH+$ ، می‌تواند بیان کند که شاید این نرون‌های جدید هنوز به مرحله تکامل کامل عملکردی نرسیده‌اند (۴۰).

اما جالب‌ترین نکته آن بود که اگرچه از نظر افزایش تعداد خالص نرون‌های سالم جسم سیاه بیشترین فواید در گروه مداخله‌ی توأم (در مقایسه با هر یک از دو گروه $PD+Ex$ و $PD+Q10$) مشاهده شد، اما

آنزیم **TH** به عنوان اولین و محدودکننده‌ترین مرحله در سنتز دوپامین و (د) تنظیم کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ و تسهیل آزادسازی دوپامین از وزیکول‌های پیش‌سیناپسی ربط داده شده است (۵۵). حتی سلول‌های پیوندی مورد کاربرد برای درمان **PD** هم با افزایش بیان **BDNF** عمل می‌کنند (۵).

در عوض، در بیماران **PD**، سطوح سرمی **BDNF** کمتر است و همچنین شدت علائم بیماری نیز با غلظت‌های آن همبستگی دارد (۵۶). ورزش منظم با افزایش عوامل رشد عصبی از جمله **BDNF** (۵۷) و با جلوگیری از کاهش پیام رسانی آن در جسم سیاه و جسم مخطط (۵۸) سبب بروز اثرات محافظت عصبی بر نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه (۵۹) و سیتوم، مخچه، شکنج دنداندار هیپوکامپ و قشر مغز (۶۰-۶۳)، کاهش سفتی عضلانی (۶۴) و همچنین بهبود هماهنگی عضلانی (۶۵) می‌شود. در بیماران **PD**، کاهش سطوح **BDNF** مسیر نیگرواستریاتال، استعداد به تحلیل عصبی را افزایش می‌دهد (۶۶، ۶۷) و از این رو، افزایش **BDNF** ناشی از ورزش، می‌تواند تمرینات بدنی را به عنوان یک عامل درمانی در **PD** مطرح کند (۶۸).

تحقیقات اولیه در مورد ورزش اختیاری بر سطوح **BDNF** در بیماران **PD**، توسط زولادز و همکاران (۶۹) و موراسیاک و همکاران (۷۰)، کاهش هیپرتونی پارکینسونی^۲ و سفتی عضلانی^۳ را همراه با افزایش **BDNF** سرمی را مشاهده کردند. در مطالعه‌ی آنگلوجی و همکاران (۷۱) نیز به دنبال تمرین بدنی، بهبود تعادل و عملکرد راه رفتن و کیفیت زندگی همراه با افزایش سطوح **BDNF** مشاهده شد. اولین مطالعه فراتحلیلی در مورد تأثیر ورزش بر **BDNF** در بیماران **PD**، در سال ۲۰۱۸ تأثیر معنی‌داری را در دو مداخله مشاهده کرد (۷۲). ولی در سال ۲۰۲۰، اثر معنی‌داری مشاهده نشد (۷۳). در سال ۲۰۲۳، دو فراتحلیل (۷۴، ۷۵) اثرات مثبت ورزش بر **BDNF** را گزارش کردند. اخیراً نیز در یک فراتحلیل گزارش شد که اثرات نروپلاستیک ورزش بر **PD** و تسکین علائم حرکتی تا اندازه‌ای از طریق **BDNF** روی می‌دهد (۶۸). یک فراتحلیل بسیار جدید دیگر نیز گزارش نمود ممکن است که ورزش با شدت بالا سبب افزایش **BDNF** بیماران **PD** شود، ولی هنوز نقش حجم ورزش نیازمند انجام بررسی‌های بیشتر است (۵۶). اما طبق نتایج یک فراتحلیل، تنها تمرینات ورزشی مقاومتی غلظت **BDNF** سرمی افراد سالمند را افزایش داد و تمرینات هوازی چنین اثری نداشتند (۷۶). در صورتی که در یک فراتحلیل دیگر افزایش **BDNF** در تمرین هوازی شدیدتر از تمرین مقاومتی روی داد (۷۷) و یک مطالعه فراتحلیلی شبکه‌ای نیز نتایج معکوسی گزارش کرده است که البته تعداد اندکی از

اکسایشی و افزایش بقای نرون‌های دوپامینرژیک، به افزایش ترشح دوپامین (۵۰) منجر شوند. اما فعلاً فقط در مورد تولید برخی سلول‌های پیش‌ساز دوپامینرژیک جدید توافق وجود دارد و حتی سوق دادن این سلول‌ها به سمت فنوتیپ دوپامینرژیک (از طریق استفاده از آگونیست‌های گیرنده‌ی دوپامین، چندین عامل رشدی (از قبیل **BDNF**، **GDNF** و **TGFα**) و هورمون‌های پپتیدی از قبیل (اگزندین-۴)^۱ موفقیت حاصل نکرده است (۵۱). بنابراین احتمالاً هنوز امکان احیای قابلیت نرون‌های جدید برای تولید دوپامین و یا افزایش رشد اکسونی (در اندازه‌ی طولی) از طریق ابزارهای درون‌زاد وجود ندارد (۵). ولی در صورتی که فعالیت ورزشی منظم و یا مصرف مکمل‌هایی از قبیل **Q10** بتواند چنین قابلیت‌هایی را تسهیل کند، تحول واقعاً بزرگی برای مدیریت **PD** محسوب خواهد شد. شاید در آینده استفاده از روش‌های تصویربرداری نشاندار (**fMRI**، **MRI** و **nMRI**) در مراحل اولیه و پیشرفته‌ی بیماری و همچنین در سنین جوان‌تر (به دلیل تأکید اکثر تحقیقات بر آغاز مداخلات ورزشی در مراحل اولیه بیماری که معمولاً با سنین جوان‌تر، مقارن است (۷))، بتواند چنین سوالاتی را به طور دقیق‌تر پاسخ دهد. به بیان دیگر، چون افزایش ترشح دوپامین از یک سلول واحد در حدی فراتر از ظرفیت نرمال هر نرون می‌تواند افزایش تحلیل نرونی و تشدید **PD** را در پی داشته باشد (۴۳).

به علاوه ترشح دوپامین درجسم سیاه، مستلزم انتقال مواد پیش‌ساز سنتز دوپامین و تدارک نرون‌های ترشعی توسط نروگلیاهایی است که شاید دقیقاً در داخل جسم سیاه واقع نیستند (۵۲) و بنابراین بررسی تأثیر تمرین و **Q10** بر آنها نیز جذاب خواهد بود.

در بخش دیگر نتایج هر دو مداخله تمرین و مصرف **Q10** از این نظر بهبود بیان **BDNF** در بافت مغز، تأثیر یکسانی داشتند و اثر تعاملی وجود نداشت. **BDNF** ضمن محافظت از تخریب نرون‌های دوپامینرژیک (۵۳)، همچنین سبب تنظیم مقدار دوپامین و فعالیت سلول‌های دوپامینرژیک می‌شود و در عوض مقدار درون داد دوپامینرژیک، حساسیت به **BDNF** را تنظیم می‌کند (۵۴). افزایش ترشح دوپامین از جسم سیاه در اثر **BDNF** به الف) فعال‌سازی گیرنده‌های **TrkB** و پیام رسانی متعاقب در مسیرهای ذیل از قبیل ضدآپوپتوزی (**PI3K/Akt**)، تقویت فعالیت سیناپسی و افزایش بیان ژن‌های مرتبط با انتقال‌دهنده‌های عصبی (**MAPK/ERK**) و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی و بهبود ترشح دوپامین (**PLC-γ**)، ب) افزایش تراکم وزیکول‌های حاوی دوپامین در پایانه‌های سیناپسی و تثبیت عملکرد سیناپسی و افزایش حساسیت موضعی، ج) افزایش بیان

3. Myometric Stiffness

1. Exendin-4

2. Parkinsonian Hypertonia

که در بسیاری از آنها نقش محافظت کننده‌ی عصبی Q10 در برابر PD تأیید شده است. (۹۶). مثلاً گزارش شده است که مکمل Q10 فواید خفیفی بر علائم بیماری PD دارد (۹۷). همچنین اشاره شده است که miR-149 و Q10 قابلیت‌های آشکاری در جلوگیری از ایجاد آسیب ناشی از تزریق OHDA به نرون‌های دوپامینرژیک دارند که از طریق کاهش MMP-2 و MMP-9 و افزایش بیان TH و بهبود عملکرد حرکتی روی می‌دهد (۹۸). حتی محتوای Q10 لنفوسیت‌ها به عنوان یک بیومارکر پیشرفت PD پیشنهاد شده است (۹۹). چندین گزارش نیز بهبود بالینی ناشی از Q10 (۳۴، ۱۰۳-۱۰۰) و به ویژه اشکال محلول در آب را به طور ایمن برای بیماران PD تأیید کرده‌اند (۱۰۴) و به نظر می‌رسد که تجویز آن برای PD و سندرم‌های پارکینسونی امیدبخش می‌باشد (۴۵).

اما باید اشاره شود که Q10 به شدت آب گریز است و حل پذیری در آب برای احیای عملکرد میتوکندری از طریق مکمل Q10 ضروری است. بدین منظور در تحقیقات گذشته ارائه مکمل Q10 در قالب نانوساختارهای خاصی از قبیل نانومیسل‌ها و نانولیپوزوم‌ها انجام شده است که سبب افزایش حل پذیری و جذب و فراهمی زیستی آن در بافت‌های مختلف شده است. مثلاً مصرف نانومیسل Q10 در محلول نوشیدنی (حتی در دوز پایین معادل روزانه ۱۲ میلی گرم در هر کیلوگرم وزن بدن) در بلوک کردن پیشرفت تحلیل عصبی بیماری PD می‌تواند بسیار موفق باشد (۱۰۶) و به نظر می‌رسد که در تحقیقات آینده باید مدنظر قرار گیرد.

در پایان باید اشاره شود که در مقایسه‌ی نتایج تست مجدد آپومورفین (انجام شده در پایان تحقیق) با تست اولیه (انجام شده برای تأیید القای PD در ابتدای تحقیق)، تنها در گروه‌های Q10، کاهش تعداد چرخش‌ها مشاهده شد (شکل ۱) که پیشنهاد کننده‌ی ارجحیت مصرف مکمل Q10 نسبت به تمرین هوازی از نظر مقدار بهبود عوارض حرکتی PD می‌باشد. اما در تست روتارود (شکل ۲)، امتیاز هماهنگی حرکتی تنها در گروه مداخله توأم، بهتر از گروه PD بود و همچنین نسبت به گروه Q10 نیز مزیت وجود داشت. به علاوه، فاصله‌ی گروه تمرین از گروه توأم نیز خیلی به سطح معنی‌داری نزدیک ($P=0.056$) بود. در هر حال، قبلاً استفاده از ورزش برای بیماران PD به دلیل احتمال افزایش سفتی عضلات، خستگی، استرس اکسیداتیو، تغییر سطح دوپامین و تأثیر بر عملکرد داروهای مصرفی، به طور محدود و یا حتی مضر در نظر گرفته می‌شد، ولی امروزه ورزش در مراحل اولیه بیماری PD بسیار توصیه می‌شود (۶۸). اما برای جلوگیری از عوارض منفی، مهم است که فعالیت بدنی تحت نظارت پزشک و به طور متناسب با وضعیت هر بیمار انجام شود. اما با توجه به نبود شواهد قابل ملاحظه از نظر عوارض جانبی مکمل Q10 (دارای ایمنی و قابلیت تحمل بالا و احتمال بروز اختلالات

مداخلات مورد شمول آن به بیماران PD مربوط بودند (۷۸). بنابراین هنوز در مورد نوع و فرکانس و شدت ورزش مورد تجویز برای بیماران PD قطعیت وجود ندارد (۷۹-۸۱) و حتی مطالعات فراتحلیلی هم نتوانسته‌اند به فهم موجود، نظم دهند. دستورالعمل‌های تجویز ورزش پیشنهاد می‌کنند که بیماران مبتلا به PD خفیف تا متوسط باید در سه تا پنج جلسه تمرین هوازی در هفته با شدت متوسط (۴۰ تا ۶۰ درصد از MHR) همراه با دو تا سه جلسه تمرین مقاومتی شرکت کنند، اما این پیشنهادات هنوز مبنا و پشتوانه علمی محکمی ندارند (۸۲). طبق نظر برخی محققان، تمرینات هوازی دارای شدت بالاتر (بالای ۷۵ درصد از MHR) و تمرینات مقاومتی بالای ۷۰ درصد از یک تکرار بیشینه مورد نیاز هستند، در حالی که سایرین چنین نظری ندارند (۷۵، ۸۳). اخیراً هم یک برنامه دارای شدت بالای قابل دستیابی در محیط منزل پیشنهاد شده است (۸۴). بنابراین در کل، شواهد فزاینده اثرات مثبت فیزیوتراپی و ورزش را بر تسکین علائم حرکتی و غیر حرکتی تأیید کرده‌اند که با بهبود عملکرد جسمی و کاهش ناتوانی همراه بوده است. اما ظهور ناتوانی زود هنگام پیشنهاد می‌کند که درمان مبتنی بر ورزش حتماً باید در مراحل آغازین بیماری PD شروع شود (۷، ۵۶).

ولی در مورد Q10 به عنوان یک ماده‌ی ضد اکسایشی باید اشاره شود که استرس اکسایشی و در عین حال افزایش بیوانژنتیک ممکن است راهکار موثری برای درمان PD باشد (۸۵)، به طوری که امروزه بررسی نقش محافظت کننده‌ی عصبی Q10 در خیلی از بیماری‌های تحلیل عصبی و به ویژه PD، موضوعی داغ می‌باشد (۸۶-۸۸). در بیماری‌های تحلیل عصبی، سطوح پایین Q10، معمولاً با سطوح غیرطبیعی و بالای فرمالدهید نیز همراه است که با غیرفعال شدن Q10، کاهش تولید ATP، افزایش استرس اکسایشی، آغاز طوفان التهابی و القای دمیالین شدن، به تحلیل عصبی منجر می‌شود (۲۹). در غرابلگری بیماران تحلیل عصبی از قبیل PD، غلظت پایین تر Q10 و سطوح بالاتر اکسایش لیپوپروتئین در CSF، پلاسما و قشر مغز همراه با افزایش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی (به دلیل غلظت پایین Q10) مشاهده شده است. در عوض، استفاده از مکمل Q10 سبب بهبود علائم بالینی برخی بیماران شده است (۸۹). در یک مدل تحلیل عصبی، Q10 موجود در آب نوشیدنی، افزایش استرس اکسایشی و کاهش نرون‌های دوپامینرژیک ناحیه‌ی جسم سیاه را جبران کرد (۹۰). در یک تحقیق دیگر، اثرات محافظتی Q10 در نوع دیگری از موش‌های مدل PD تأیید شد (۹۱). ترکیبی از کراتین و Q10 نیز سبب کاهش تحلیل نرون‌های حاوی تیروزین هیدروکسیلاز (TH) در جسم سیاه و کاهش تجمع α -syn در نرون‌های این ناحیه شد، اما نتوانست از تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک جلوگیری کند (۹۲). شواهد بیشتر دیگری از فواید مکمل Q10 در این زمینه حمایت کرده‌اند (۴۲، ۴۴، ۸۶، ۹۳-۹۵)

نکات قوت تحقیق در استفاده از طرح چهار گروهی سولومن، بررسی همزمان متغیرهای رفتاری و مولکولی و آغاز برنامه‌ی تمرین در مراحل اولیه‌ی بیماری PD بودند. در کل، در مورد تأثیر همزمان تمرین ورزشی هوازی و مصرف مکملی اشکال محلول در آب Q10 بر متغیرهای موثر بر مرگ سلولی در جسم سیاه مغز به عنوان مهم‌ترین موضع درگیر در ایجاد PD، اطلاعات بسیار اندکی موجود است. اما یافته‌های این تحقیق با وجود محدودیت‌های زیاد و نیاز به اطلاعات و شواهد بیشتر در تحقیقات آینده، فعلاً بر ممکن بودن و تأثیرگذاری بیشتر تجویز توأم این مکمل برای بیماران PD واقع در مراحل اولیه بیماری دلالت دارند (به دلیل مطرح نبودن عوارض جانبی و تأیید برخی اثرات امیدبخش). همچنین انتظار می‌رود که شفاف‌سازی مکانیسم‌ها و ابهامات مطرح شده در بحث، سیر جدید و جذابی برای تحقیقات اصیل این حوزه در آینده فراهم کند.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست آمده از پژوهش حاضر، با توجه به مخلوط بودن یافته‌ها و کمبود شواهد، به نظر می‌رسد که مداخله توأم انتخاب بهتری برای تجویز در بیماران PD باشد. شایان ذکر است که این امر، نیازمند بررسی بیشتر در مطالعات بالینی و رفع محدودیت‌های تحقیقی موجود می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

گوارشی و تداخلات دارویی خفیف (۱۰۷)) و همچنین مقبولیت تمرینات ورزشی در بیماران PD که می‌تواند سبب کاهش نیاز به دارو و بهبود عملکرد حرکتی شود (۴۸)، به نظر می‌رسد که مداخله توأم انتخاب بهتری برای تجویز در این بیماران باشد.

این تحقیق با محدودیت‌های از قبیل عدم تفکیک مقدار دوپامین مربوط به کل جسم سیاه و همچنین تولید شده از هر یک از سلول‌ها در شرایط زنده و عملکردی، عدم ردیابی منشأ تولید دوپامین از نرون‌های موجود قدیمی و یا جدید، نشأت به سلول‌های فاقد قابلیت ترشح دوپامین و عدم سنجش مقادیر سایر عوامل رشد مغزی دخیل در نروژنز جسم سیاه مواجه بود. به نظر می‌رسد در تحقیقات آینده بتوان با استفاده از تصویربرداری‌های نشاندار، اطلاعات دقیق‌تری از حیوانات و بیماران زنده در پاسخ به هر یک از وهله‌های فعالیت، برنامه‌های تمرین بدنی و مصرف اشکال مختلف مکمل‌ها فراهم نمود. همچنین Q10 مورد استفاده در این تحقیق اگرچه محلول در آب بود، اما هنوز از قابلیت جذب بهینه آن اطمینان کافی حاصل نشد که به نظر می‌رسد استفاده از اشکال تحویل Q10 در مقیاس نانو، سبب افزایش فراهمی زیستی آن شود. به علاوه، با وجود معتبر بودن روش مورد استفاده برای القای PD، معمولاً در شرایط واقعی انسانی، مرگ نرونی جسم سیاه (مثلاً در مواجهه با سموم (آفت‌کش‌های کشاورزی، قارچ‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها (۱۰۸) به عنوان شایع‌ترین علل منجرشونده به PD و یا در اثر سایر داروها و عوامل مستعد کننده)، معمولاً با یک روند آهسته و کم شدت روی می‌دهد. اما عوارض احتمالی (مثلاً التهاب) تزریق مستقیم مواد سمی به مغز، ممکن است تعمیم‌پذیری مدل به بیماری واقعی انسانی را کاهش دهد. بنابراین استفاده از روش‌های طولانی‌تر القای بیماری در حیوانات (همراه با اسکن‌های مقطعی و طولی NMR و FMRI) ممکن است که اطلاعات دقیق‌تری فراهم کند.

Reference

- DeMaagd G, Philip AJP, therapeutics. Parkinson's disease and its management: part 1: disease entity, risk factors, pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis. 2015;40(8):504.
- Tewari A, Jog R, Jog MSJFisn. The striatum and subthalamic nucleus as independent and collaborative structures in motor control. 2016;10:17.
- Heng N, Malek N, Lawton MA, Nodehi A, Pitz V, Grosset KA, et al. Striatal Dopamine Loss in Early Parkinson's Disease: Systematic Review and Novel Analysis of Dopamine

Transporter Imaging. Movement disorders clinical practice. 2023;10(4):539-46.

4. Regoni M, Valtorta F, Sassone J. Dopaminergic neuronal death via necroptosis in Parkinson's disease: A review of the literature. The European journal of neuroscience. 2024;59(6):1079-98.

5. Gordián-Vélez WJ, Chouhan D, España RA, Chen HI, Burdick JA, Duda JE, et al. Restoring lost nigrostriatal fibers in Parkinson's disease based on clinically-inspired design criteria. Brain Research Bulletin. 2021;175:168-85.

6. Silva ABRL, de Oliveira RWG, Diógenes GP, de Castro Aguiar MF, Sallem CC,

and inhibition of delta-secretase. 2022;19(4):1283-97.

17. Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, Cardoso F, Teixeira ALJJon. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease. 2010;257:540-5.

18. Miyazaki I, Asanuma MJAMO. Dopaminergic neuron-specific oxidative stress caused by dopamine itself. 2008;62(3):141-50.

19. Dexter D, Sian J, Rose S, Hindmarsh J, Mann V, Cooper J, et al. Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy body disease. 1994;35(1):38-44.

20. Kones RJCpa, applications. Mitochondrial therapy for Parkinson's disease: Neuroprotective pharmaconutrition may be disease-modifying. 2010:185-98.

21. Srivastava SJG. The mitochondrial basis of aging and age-related disorders. 2017;8(12):398.

22. Percário S, da Silva Barbosa A, Varela ELP, Gomes ARQ, Ferreira MES, de Nazaré Araújo Moreira T, et al. Oxidative stress in Parkinson's disease: Potential benefits of antioxidant supplementation. 2020;2020(1):2360872.

23. Wear D, Vegh C, Sandhu JK, Sikorska M, Cohen J, Pandey SJA. Ubisol-Q10, a nanomicellar and water-dispersible formulation of coenzyme-Q10 as a potential treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. 2021;10(5):764.

24. Mancuso M, Orsucci D, Volpi L, Calsolaro V, Siciliano GJCdt. Coenzyme Q10 in neuromuscular and neurodegenerative disorders. 2010;11(1):111-21.

25. Gupta BK, Kumar S, Kaur H, Ali J, Baboota SJRr. Attenuation of oxidative damage by coenzyme Q10 loaded nanoemulsion through oral route for the management of Parkinson's disease. 2018;21(3):232-48.

26. Imananagha-Amene B, Siminialayi I, Georgewill OJSJAMS. Assessment of Ameliorative Potential of Co-enzyme Q10 (Co_Q10) Supplementation in Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Serum

Lima MPP, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art. 2023;84:101834.

7. Ellis TD, Colón-Semenza C, DeAngelis TR, Thomas CA, Hilaire MS, Earhart GM, et al. Evidence for Early and Regular Physical Therapy and Exercise in Parkinson's Disease. *Seminars in neurology*. 2021;41(2):189-205.

8. Xu X, Fu Z, Le WJIron. Exercise and Parkinson's disease. 2019;147:45-74.

9. Muhlack S, Welnic J, Woitalla D, Müller T. Exercise improves efficacy of levodopa in patients with Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2007;22(3):427-30.

10. Schootemeijer S, van der Kolk NM, Bloem BR, de Vries NM. Current Perspectives on Aerobic Exercise in People with Parkinson's Disease. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1418-33.

11. Zhen K, Zhang S, Tao X, Li G, Lv Y, Yu L. A systematic review and meta-analysis on effects of aerobic exercise in people with Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*. 2022;8(1):146.

12. Panassollo TRB, Mawston G, Taylor D, Lord S. Targeting exercise intensity and aerobic training to improve outcomes in Parkinson's disease. *Sport Sciences for Health*. 2024;20(2):287-97.

13. Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, Chalimoniuk M, Niewiadomski W, Niewiadomska GJljoms. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. 2020;21(3):1170.

14. Akbari M, Gholipour M, Hussen BM, Taheri M, Eslami S, Sayad A, et al. Expression of BDNF-Associated lncRNAs in Parkinson's disease. 2022;37(4):901-9. (In Persian)

15. Rahmani F, Saghaizadeh A, Rahmani M, Teixeira AL, Rezaei N, Aghamollaii V, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. 2019;1704:127-36. (In Persian)

16. Kang SS, Wu Z, Liu X, Edgington-Mitchell L, Ye KJN. Treating Parkinson's disease via activation of BDNF/TrkB signaling pathways

of Parkinson's disease. 2017;5(2):1-8. (In Persian)

34. Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MFJPotNAoS. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. 1998;95(15):8892-7.

35. Jalali MS, Sarkaki A, Farbood Y, Azandeh SS, Mansouri E, Ghasemi Dehcheshmeh M, et al. Neuroprotective effects of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on motor deficits due to Parkinson's disease. Iranian journal of basic medical sciences. 2021;24(9):1173-81. (In Persian)

36. Sikorska M, Lanthier P, Miller H, Beyers M, Sodja C, Zurakowski B, et al. Nanomicellar formulation of coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) effectively blocks ongoing neurodegeneration in the mouse 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model: potential use as an adjuvant treatment in Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2014;35(10):2329-46.

37. Cheng HC, Ulane CM, Burke RE. Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. Ann Neurol. 2010;67(6):715-25.

38. Leem Y-H, Park J-S, Park J-E, Kim D-Y, Kim H-S. Neurogenic effects of rotarod walking exercise in subventricular zone, subgranular zone, and substantia nigra in MPTP-induced Parkinson's disease mice. Scientific Reports. 2022;12(1):10544.

39. Hussein Z, Michel HE, El-Naga RN, El-Demerdash E, Mantawy EM. Coenzyme Q10 ameliorates cyclophosphamide-induced chemobrain by repressing neuronal apoptosis and preserving hippocampal neurogenesis: Mechanistic roles of Wnt/ β -catenin signaling pathway. Neurotoxicology. 2024;105:21-33.

40. Weihe E, Depboylu C, Schütz B, Schäfer MK, Eiden LE. Three types of tyrosine hydroxylase-positive CNS neurons distinguished by dopa decarboxylase and VMAT2 co-expression. Cell Mol Neurobiol. 2006;26(4-6):659-78.

Acetylcholinesterase (AChE) Altered Rat Models. 2024;3:237-40. (In Persian)

27. Ahmadi-Soleimani SM, Ghasemi S, Rahmani MA, Gharaei M, Mohammadi Bezanaj M, Beheshti FJSR. Oral administration of coenzyme Q10 ameliorates memory impairment induced by nicotine-ethanol abstinence through restoration of biochemical changes in male rat hippocampal tissues. 2024;14(1):11413. (In Persian)

28. Haghighi AH, Ahmadi A, Carotenuto A, Askari R, Nikkhah K, Bagherzadeh-Rahmani B, et al. Effects of concurrent training and CoQ10 on neurotrophic factors and physical function in people with Multiple Sclerosis: a pilot study. 2023;33(2). (In Persian)

29. Xu J, Jin X, Ye Z, Wang D, Zhao H, Tong Z. Opposite Roles of Co-enzyme Q10 and Formaldehyde in Neurodegenerative Diseases. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®. 2022;37:15333175221143274.

30. Wear D, Vegh C, Sandhu JK, Sikorska M, Cohen J, Pandey S. Ubisol-Q(10), a Nanomicellar and Water-Dispersible Formulation of Coenzyme-Q(10) as a Potential Treatment for Alzheimer's and Parkinson's Disease. Antioxidants (Basel, Switzerland). 2021;10(5).

31. Asemi-Rad A, Moafi M, Aliaghaei A, Abbaszadeh H-A, Abdollahifar M-A, Ebrahimi M-J, et al. The effect of dopaminergic neuron transplantation and melatonin co-administration on oxidative stress-induced cell death in Parkinson's disease. Metabolic Brain Disease. 2022;37(8):2677-85. (In Persian)

32. Landers MR, Kinney JW, van Breukelen FJBr. Forced exercise before or after induction of 6-OHDA-mediated nigrostriatal insult does not mitigate behavioral asymmetry in a hemiparkinsonian rat model. 2014;1543:263-70.

33. Hashemvarzi SA, Samadi B, Khazaeli NJJoB, Pathophysiology C. Preconditioning effect of aerobic exercise with vitamin D3 intake on VEGF levels in 6-OHDA-lesioned rat model

51. van den Berge SA, van Strien ME, Hol EMJEjop. Resident adult neural stem cells in Parkinson's disease--the brain's own repair system? 2013;719(1-3):117-27.
52. Wang T, Sun Y, Dettmer UJC. Astrocytes in Parkinson's Disease: From Role to Possible Intervention. 2023;12(19):2336.
53. Hyman C, Hofer M, Barde Y-A, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. 1991;350(6315):230-2.
54. Ayon-Olivas M, Wolf D, Andreska T, Granado N, Lüningschrör P, Ip CW, et al. Dopaminergic input regulates the sensitivity of indirect pathway striatal spiny neurons to brain-derived neurotrophic factor. 2023;12(10):1360.
55. Ali NH, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alexiou A, Papadakis M, AlAseeri AA, et al. BDNF/TrkB activators in Parkinson's disease: A new therapeutic strategy. 2024;28(10):e18368.
56. Paterno A, Polsinelli G, Federico B. Changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels after different exercise protocols: a systematic review of clinical studies in Parkinson's disease. 2024;15.
57. Fontanesi C, Kvint S, Frazzitta G, Bera R, Ferrazzoli D, Di Rocco A, et al. Intensive rehabilitation enhances lymphocyte BDNF-TrkB signaling in patients with Parkinson's disease. 2016;30(5):411-8.
58. Real CC, Ferreira A, Chaves-Kirsten GP, Torção AdS, Pires R, Britto LRGdJN. BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. 2013;237:118-29.
59. Stahl K, Mylonakou M, Skare Ø, Amiry-Moghaddam M, Torp RJB. Cytoprotective effects of growth factors: BDNF more potent than GDNF in an organotypic culture model of Parkinson's disease. 2011;1378:105-18.
60. Segura C, Eraso M, Bonilla J, Mendivil CO, Santiago G, Useche N, et al. Effect of a high-intensity tandem bicycle exercise program on clinical severity, functional magnetic resonance imaging, and plasma biomarkers in Parkinson's disease. 2020;11:656.
61. Schaeffer E, Roeben B, Granert O, Hanert A, Liepelt-Scarfone I, Leks E, et al.
41. de Laat B, Hoye J, Stanley G, Hespeler M, Ligi J, Mohan V, et al. Intense exercise increases dopamine transporter and neuromelanin concentrations in the substantia nigra in Parkinson's disease. npj Parkinson's Disease. 2024;10(1):34.
42. Park HW, Park CG, Park M, Lee SH, Park HR, Lim J, et al. Intrastratial administration of coenzyme Q10 enhances neuroprotection in a Parkinson's disease rat model. 2020;10(1):9572.
43. Rademacher K, Nakamura K. Role of dopamine neuron activity in Parkinson's disease pathophysiology. Experimental Neurology. 2024;373:114645.
44. Onaolapo OJ, Odeniyi AO, Jonathan SO, Samuel MO, Amadiogwu D, Olawale A, et al. An investigation of the anti-Parkinsonism potential of co-enzyme Q10 and co-enzyme Q10/levodopa-carbidopa combination in mice. 2021;14(1):62-75.
45. Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Coenzyme Q10 and Parkinsonian Syndromes: A Systematic Review. 2022;12(6):975.
46. Hikima T, Lee CR, Witkovsky P, Chesler J, Ichtchenko K, Rice MEJCr. Activity-dependent somatodendritic dopamine release in the substantia nigra autoinhibits the releasing neuron. 2021;35(1).
47. Stampanoni Bassi M, Sancesario A, Morace R, Centonze D, Iezzi E. Cannabinoids in Parkinson's Disease. Cannabis and cannabinoid research. 2017;2(1):21-9.
48. Langeskov-Christensen M, Franzén E, Grøndahl Hvid L, Dalgas U. Exercise as medicine in Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2024;95(11):1077.
49. Fisher BE, Li Q, Nacca A, Salem GJ, Song J, Yip J, et al. Treadmill exercise elevates striatal dopamine D2 receptor binding potential in patients with early Parkinson's disease. Neuroreport. 2013;24(10):509-14.
50. Sacheli MA, Neva JL, Lakhani B, Murray DK, Vafai N, Shahinfard E, et al. Exercise increases caudate dopamine release and ventral striatal activation in Parkinson's disease. 2019;34(12):1891-900.

and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. 2015;47(4):372-5.

71. Angelucci F, Piermaria J, Gelfo F, Shofany J, Tramontano M, Fiore M, et al. The effects of motor rehabilitation training on clinical symptoms and serum BDNF levels in Parkinson's disease subjects. 2016;94(4):455-61.

72. Hirsch MA, van Wegen EE, Newman MA, Heyn PCJTn. Exercise-induced increase in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. 2018;7:1-12.

73. Johansson H, Hagströmer M, Grooten WJ, Franzén EJNp. Exercise-induced neuroplasticity in Parkinson's disease: a metasynthesis of the literature. 2020;2020.

74. Li JA, Loevaas MB, Guan C, Goh L, Allen NE, Mak MK, et al. Does exercise attenuate disease progression in people with Parkinson's disease? A systematic review with meta-analyses. 2023;37(5):328-52.

75. Rotondo R, Proietti S, Perluigi M, Padua E, Stocchi F, Fini M, et al. Physical activity and neurotrophic factors as potential drivers of neuroplasticity in Parkinson's Disease: A systematic review and meta-analysis. 2023;102089.

76. Marinus N, Hansen D, Feys P, Meesen R, Timmermans A, Spildooren JJSm. The impact of different types of exercise training on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor concentrations in older adults: a meta-analysis. 2019;49:1529-46.

77. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, et al. The effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): a meta-analysis. 2016;11(9):e0163037.

78. Zhou B, Wang Z, Zhu L, Huang G, Li B, Chen C, et al. Effects of different physical activities on brain-derived neurotrophic factor: A systematic review and bayesian network meta-analysis. 2022;14:981002.

Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease. 2022;29(2):441-9.

62. Kim S-E, Ko I-G, Shin M-S, Kim C-J, Jin B-K, Hong H-P, et al. Treadmill exercise and wheel exercise enhance expressions of neurotrophic factors in the hippocampus of lipopolysaccharide-injected rats. 2013;538:54-9.

63. Fredriksson A, Stigsdotter IM, Hurtig A, Ewalds-Kvist B, Archer TJJoNT. Running wheel activity restores MPTP-induced functional deficits. 2011;118:407-20.

64. Khobkhun F, Hollands K, Hollands M, Ajijaporn A. Effectiveness of exercise-based rehabilitation for the treatment of axial rigidity in people with Parkinson's disease: A Scoping Review. Physical Therapy Reviews. 2020;25(4):283-91.

65. Any DA, Mirela D. PHYSICAL EXERCISE MODERATES THE RELATIONSHIP BETWEEN THE QUALITY OF LIFE AND COGNITIVE OUCOMES IN PARKINSON'S DISEASE PATIENTS. Science, Movement and Health. 2020;20(2):209-14.

66. Kleim JA, Jones TA, Schallert TJNr. Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury. 2003;28:1757-69.

67. Neeper SA, Góaucomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CJN. Exercise and brain neurotrophins. 1995;373(6510):109-.

68. Kaagman DGM, van Wegen EEH, Cignetti N, Rothermel E, Vanbellingen T, Hirsch MA. Effects and Mechanisms of Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels and Clinical Outcomes in People with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2024;14(3):194.

69. Zoladz J, Majerczak J, Zeligowska E, Mencil J, Jaskolski A, Jaskolska A, et al. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. 2014;65(3):441-8.

70. Marusiak J, Żeligowska E, Mencil J, Kisiel-Sajewicz K, Majerczak J, Zoladz JA, et al. Interval training-induced alleviation of rigidity

87. Tianle C, editor Coenzyme Q10: Does it benefit neurological diseases? ProcSPIE; 2024.
88. Tripathi S, Mishra R, Singh G. Chapter 22 - Neuroprotective potential of coenzyme Q10. In: Oliveira MRd, editor. Natural Molecules in Neuroprotection and Neurotoxicity: Academic Press; 2024. p. 493-508.
89. Jing L, He M-T, Chang Y, Mehta SL, He Q-P, Zhang J-Z, et al. Coenzyme Q10 protects astrocytes from ROS-induced damage through inhibition of mitochondria-mediated cell death pathway. 2015;11(1):59.
90. Somayajulu-Niṭu M, Sandhu JK, Cohen J, Sikorska M, Sridhar T, Matei A, et al. Paraquat induces oxidative stress, neuronal loss in substantia nigra region and Parkinsonism in adult rats: neuroprotection and amelioration of symptoms by water-soluble formulation of coenzyme Q 10. 2009;10:1-12.
91. Muthukumaran K, Smith J, Jasra H, Sikorska M, Sandhu JK, Cohen J, et al. RETRACTED: Genetic Susceptibility Model of Parkinson's Disease Resulting from Exposure of DJ-1 Deficient Mice to MPTP: Evaluation of Neuroprotection by UbiSol-Q 10. 2014;4(3):523-30.
92. Yang L, Calingasan NY, Wille EJ, Cormier K, Smith K, Ferrante RJ, et al. Combination therapy with coenzyme Q10 and creatine produces additive neuroprotective effects in models of Parkinson's and Huntington's diseases. 2009;109(5):1427-39.
93. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad SJTJou. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. 2012;188(2):526-31.
94. Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. 2002;59(10):1541-50.
95. Prajapati SK, Garabadu D, Krishnamurthy SJNr. Coenzyme Q10 prevents mitochondrial dysfunction and facilitates pharmacological activity of atorvastatin in 6-
79. Martignon C, Pedrinolla A, Ruzzante F, Giuriato G, Laginestra FG, Bouça-Machado R, et al. Guidelines on exercise testing and prescription for patients at different stages of Parkinson's disease. Aging Clinical and Experimental Research. 2021;33(2):221-46.
80. Cui W, Li D, Yue L, Xie J. The effects of exercise dose on patients with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of neurology. 2023;270(11):5327-43.
81. El Hayek M, Lobo Jofili Lopes JLM, LeLaurin JH, Gregory ME, Abi Nehme AM, McCall-Junkin P, et al. Type, Timing, Frequency, and Durability of Outcome of Physical Therapy for Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA network open. 2023;6(7):e2324860.
82. Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, Padalabalanarayanan S, Rimmer JH, et al. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. American journal of physical medicine & rehabilitation. 2019;98(7):613-21.
83. Machado S, Teixeira D, Monteiro D, Imperatori C, Murillo-Rodriguez E, da Silva Rocha FP, et al. Clinical applications of exercise in Parkinson's disease: what we need to know? Expert review of neurotherapeutics. 2022;22(9):771-80.
84. Harpham C, Gunn H, Marsden J, Connolly LJJoER, Health P. Co-creating a feasible, acceptable and safe home-based high-intensity interval training programme for people with Parkinson's: the HIIT-Home4Parkinson's study. 2023;20(9):5671.
85. Leem Y-H, Park J-S, Park J-E, Kim D-Y, Kim H-S. Creatine supplementation with exercise reduces α -synuclein oligomerization and necroptosis in Parkinson's disease mouse model. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2024;126:109586.
86. Bagheri S, Haddadi R, Saki S, Kourosh-Arami M, Rashno M, Mojaver A, et al. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a review article. 2023;17. (In Persian)

soluble coenzyme Q10 reduces rotenone-induced mitochondrial fission. 2017;42:1096-103.

105. Attia HN, Maklad YAJBp. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals. 2018;29(1):79-86.

106. Muthukumaran K, Leahy S, Harrison K, Sikorska M, Sandhu JK, Cohen J, et al. Orally delivered water soluble Coenzyme Q10 (Ubisol-Q10) blocks on-going neurodegeneration in rats exposed to paraquat: potential for therapeutic application in Parkinson's disease. BMC Neuroscience. 2014;15(1):21.

107. Rauchova HJPr. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. 2021;70(Suppl 4):S683.

108. Lampe R. The effect of selected insecticides, fungicides, herbicides, and synergist, on STC-1 viability, implications for endocrine function, and the pathogenesis of Parkinson's Disease. 2024.

OHDA induced dopaminergic toxicity in rats. 2017;31:478-92.

96. Onaolapo OJ, Odeniyi AO, Jonathan SO, Samuel MO, Amadiogwu D, Olawale A, et al. An Investigation of the Anti-Parkinsonism Potential of Co-enzyme Q10 and Co-enzyme Q10 /Levodopa-carbidopa Combination in Mice. Current Aging Science. 2021;14(1):62-75.

97. Müller T, Büttner T, Gholipour AF, Kuhn W. Coenzyme Q10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson's disease. Neurosci Lett. 2003;341(3):201-4.

98. Ghasemloo E, Mostafavi H, Hosseini M, Forouzandeh M, Eskandari M, Mousavi SS. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 in Parkinson's model via a novel Q10/miR-149-5p/MMPs pathway. Metabolic Brain Disease. 2021;36(7):2089-100.

99. Bartošová T, Klempíř J, Hansíková H. Coenzyme Q10: A Biomarker in the Differential Diagnosis of Parkinsonian Syndromes. Antioxidants [Internet]. 2023; 12(12).

100. Błaszczyk JW. Energy Metabolism Decline in the Aging Brain—Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. 2020;10(11):450.

101. Villavicencio Tejo F, Quintanilla RA. Contribution of the Nrf2 Pathway on Oxidative Damage and Mitochondrial Failure in Parkinson and Alzheimer's Disease. Antioxidants [Internet]. 2021; 10(7).

102. Anandhan A, Jacome MS, Lei S, Hernandez-Franco P, Pappa A, Panayiotidis MI, et al. Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: Bioenergetics, Redox Homeostasis and Central Carbon Metabolism. Brain Research Bulletin. 2017;133:12-30.

103. Gupta BK, Kumar S, Kaur H, Ali J, Baboota S. Attenuation of Oxidative Damage by Coenzyme Q(10) Loaded Nanoemulsion Through Oral Route for the Management of Parkinson's Disease. Rejuvenation research. 2018;21(3):232-48.

104. Li H-N, Zimmerman M, Milledge GZ, Hou X-L, Cheng J, Wang Z-H, et al. Water-