

اثر توأم تمرین هوازی و مکمل دهی Q10 محلول در آب بر بیان ژن های دخیل در نکروپتوز و مقدار Q10 پلاسمایی موش های مدل پارکینسون

زهرا اسماعیلی^۱، فرزاد زهساز^۱✉، رقیه پوزش جدیدی^۱، مهری قهرمانی درشکی^۱

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۷

۱-گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی،
دانشکده علوم انسانی، واحد تبریز،
دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

✉ نویسنده مسئول:

f-zehsaz@iaut.ac.ir

چکیده

هدف: هدف مطالعه حاضر بررسی اثر توأم تمرین هوازی و Q10 محلول در آب بر بیان ژن های دخیل در نکروپتوز و مقدار Q10 پلاسمایی موش های مدل پارکینسون بود.

روش شناسی: ۴۰ سر موش نر ویستار به طور تصادفی در پنج گروه شامل شم (کنترل سالم)، پارکینسون (PD)، PD-تمرین هوازی، Q10-PD و PD-مداخله ی 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 فاصله ی یک ساعت) بر روی تردمیل حیوانی انجام شد. روزانه ۲۰۰ میلی گرم بر هر کیلوگرم وزن بدن Q10 محلول در دو سی سی آب معمولی یا سالین (به عنوان vehicle) به حیوانات خوراندند. موفقیت در القای PD از طریق تست رفتار چرخشی آپومورفین، سفتی عضلانی با آزمون مورپروگو، Q10 پلازما با روش HPLC و بیان ژن های RIPK1، P-MLKL و TNFR1 نیگرواستراتیال با استفاده از روش PCR اندازه گیری شدند.

یافته ها: در پایان مداخله، در بین گروه ها تفاوت های معنی داری از لحاظ مقدار Q10 پلازما ($p=0/001$)، MLKL ($F4, 35=27/44$, $p=0/001$)، RIPK1 ($F4, 35=158/27$) و TNFR1 ($F4, 35=53/84$, $p=0/001$) و همچنین مقدار سفتی عضلانی ($F4, 35=86/56$, $p=0/001$) مشاهده شد.

نتیجه گیری: در کل یافته ها با وجود محدودیت های بسیار، فعلا بر احتمال تأثیرگذاری بیشتر تجویز توأم Q10 برای مدل های در حال تمرین واقع در مراحل اولیه ی PD دلالت می کنند که البته هنوز نیاز به بررسی بیشتر باقی است.

واژگان کلیدی: تمرین هوازی، Q10، پارکینسون، نکروپتوز

ISSN: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

تمامی حقوق این مقاله برای نویسندگان محفوظ است.



Copyright ©The authors

DOI: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143692.1106>

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه کردستان

شاپای الکترونیکی: ۲۹۸۰-۸۹۶۰

نوع دسترسی: آزاد

ارجاع دهی:

Esmaeili Z, Zehsaz F, Pouzesh Jadidi R, Ghahramani Dereshki M. The Effect of Aerobic Training Along with Water-Soluble Q10 Supplementation on nigrostriatal necroptosis related Genes' Expression and plasma Q10 level in Rat Model of Parkinson's Disease. **Research in Exercise Nutrition**. 2024;3(4):67-83. Doi: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143692.1106>



The Effect of Aerobic Training Along with Water-Soluble Q10 Supplementation on nigrostriatal necroptosis related Genes' Expression and plasma Q10 level in Rat Model of Parkinson's Disease

Zahra Esmaeili ¹, Farzad Zehsaz^{1✉}, Roghayeh Pouzesh Jadidi¹, Mehri Ghahramani Dereshki¹

Received: 2025/05/28

Accepted: 2025/05/26

Abstract

Aim: The aim of this study was to investigate effect of aerobic training along with water-soluble q10 supplementation on nigrostriatal necroptosis related genes' expression and plasma Q10 level in rat model of Parkinson's disease

Method: Forty male Wistar rats were randomly divided into five groups: Sham (healthy control), Parkinson's (PD), PD-Aerobic Exercise, PD-Q10, and PD-Combined Intervention. PD induction was confirmed via the apomorphine test following intracerebral 6-OHDA injection. Aerobic exercise was performed for four weeks on an animal treadmill at a speed of 15 meters per minute, five sessions per week, twice daily for 15 minutes per session (with a one-hour interval). Daily, 200 mg per kilogram of body weight of Q10 dissolved in 2 cc of plain water or saline (as vehicle) was administered to the animals via gavage. The success of PD induction was measured through the apomorphine-induced rotational behavior test, muscle rigidity via the Morpurgo test, plasma Q10 using the HPLC method, and the expression of nigrostriatal RIPK1, P-MLKL, and TNFR1 genes using the PCR method.

Results: Significant between group differences were observed in plasma Q10, gene expression levels of RIPK1, MLKL and TNFR as well as muscle rigidity (P=0.001 in all circumstances).

Conclusion: Altogether, the available evidences are in favor of the higher efficacy of the combined intervention for exercising PD models which still warrants to be more explored.

Keywords: Aerobic training, Q10, Parkinson, Necroptosis

1- Department of Physical Education, Tabriz branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

✉ Corresponding author:

f-zehsaz@iaut.ac.ir

SSN: 2980-8960

All rights of this article are reserved for Authors.

Owner and Publisher: University of Kurdistan

Journal ISSN (online): 2980-8960

Copyright ©The authors

Access Type: Open Access

DOI: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143692.1106>



Citation:

Esmaeili Z, Zehsaz F, Pouzesh Jadidi R, Ghahramani Dereshki M. The Effect of Aerobic Training Along with Water-Soluble Q10 Supplementation on nigrostriatal necroptosis related Genes' Expression and plasma Q10 level in Rat Model of Parkinson's Disease. *Research in Exercise Nutrition*. 2024;3(4):67-83. Doi: <https://doi.org/10.22034/ren.2025.143692.1106> .

مقدمه

مشخصه‌ی بیماری پارکینسون (PD) تحلیل تدریجی و غیرقابل برگشت نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه می‌باشد (۱) که بعد از تحلیل ۴۰ تا ۶۰ درصد از نرون‌های دوپامینرژیک، علائم حرکتی اولیه (شامل اختلالات حرکتی (لرز، برادی کینزی و آکینزی)، سفتی عضلانی، عدم ثبات وضعیتی، راه رفتن منجمد، تغییر الگوی گام‌برداری و اختلال در هماهنگی حرکتی) بروز می‌کنند (۲).

احتمال دارد که چندین مسیر مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده از قبیل آپوپتوز، نکروز، پیرپتوز، فروپتوز و مرگ سلولی مرتبط با اختلال عملکرد پرتوزوم و میتوکندری، در مرگ نرون‌های دوپامینرژیک دخیل باشند و شناسایی دقیق مکانیسم زیربنای مرگ آنها می‌تواند در طراحی روش‌های موثر برای افزایش بقای این نرون‌ها بسیار موثر باشد (۳). نکروپتوز به عنوان مرگ سلولی التهابی تنظیم شده، از طریق ترشح اجزای سلولی به محیط برون سلولی و ایجاد پاسخ ایمنی قوی، به تحلیل نرونی منجر می‌شود (۴). مسیر نکروپتوتیک توسط بیان و فعالیت مسیرهای درون سلولی شامل پروتئین‌های RIPK1 و RIPK3 و MLKL2 تنظیم می‌شود. RIPK1 سبب فسفوریله شدن RIPK3 می‌شود و پروتئین MLKL به عنوان عامل ایجاد مرگ نهایی، توسط RIPK3 فسفوریله شده فعال می‌شود که سبب پاره شدن غشای پلاسمایی خواهد شد (۵). اما اگرچه که مکانیسم دقیق تنظیم بیان RIPK1 هنوز نامشخص است، فعال‌سازی این کیناز توسط چندین مسیر پیام‌رسانی از قبیل التهاب ناشی از $TNF\alpha$ قابل تنظیم می‌باشد (۶). فعال شدن مزمن RIPK1 به فعال‌سازی نکروپتوز منجر می‌شود (۷). اگرچه شواهدی وجود دارد که انواع دیگری از مرگ سلولی هم در مرگ نرون‌های دوپامینرژیک نقش دارند، اما اکثر مطالعات از این فرضیه حمایت می‌کنند که مرگ سلولی نکروپتوتیک در بافت‌های مبتلایان به PD فعال می‌شود (۳). یک یافته اخیر نشان داده است حذف ژنتیکی RIPK3 و یا MLKL سبب کاهش تحلیل دوپامینرژیک و پاسخ‌های پیش‌التهابی در مدل‌های مختلف موش‌های مبتلا به PD می‌شود (۸) که از درگیری حیاتی نکروپتوز در تحلیل سلول‌های دوپامینرژیک در PD حمایت می‌کند. در نتیجه، مهار یا کاهش فعالیت نکروپتوتیک ممکن است که درمان موثری برای تحلیل سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه و جسم مخطط بیماران PD باشد (۳) و قطعاً بررسی بیشتر در این زمینه، از جذابیت و بداعت پژوهشی و کاربردی ویژه‌ای برخوردار است.

از سوئی درمان‌های معمول از قبیل درمان دارویی، تنها علائم بیماری را تسکین می‌دهند و قادر به توقف پیشرفت بیماری نیستند و در طی زمان هم اثر آنها به تدریج کاهش می‌یابد (۹). در این شرایط، ورزش منظم به عنوان یک روش درمانی مکمل و غیردارویی، توجه خیلی بیشتری برای درمان PD به خود جلب کرده است که به عنوان یک روش درمانی مکمل و جایگزین می‌تواند سبب بهبود هر دو علائم حرکتی و غیر حرکتی بیماران PD شود (۱۰-۱۲). اگر چه که هر دو نوع تمرین هوازی و مقاومتی کارایی مناسبی در بیماران PD دارند (۱۳)، اما طبق نتایج یک فراتحلیل تجویز تمرینات هوازی برای مدیریت بیماری PD و بهبود علائم آن قطعیت مناسبی دارد (۱۲). به علاوه در مورد تاثیر تمرینات ورزشی مبتنی بر سیستم هوازی بر مسیر التهاب و به ویژه مسیر پیام‌رسانی TNF در مغز و به ویژه در ناحیه نیگرواستاتیوم و خون مدل‌ها و بیماران پارکینسونی اطلاعات نسبتاً مستدلی موجود است (۱۳-۱۹). بنابراین انتظار می‌رود که تمرین ورزشی هوازی بر دستکاری نکروپتوز نرونی شایع در ناحیه جسم سیاه به عنوان علت ایجادکننده اولیه PD نیز موثر باشد. اما مجدداً باید اشاره شود که تاکنون در مورد تاثیر تمرینات ورزشی هوازی بر دستکاری مسیر مرگ نرونی نکروپتوزی شایع در بیماری PD (۳)، ۲۰، ۲۱) و به ویژه در جسم سیاه حیوانات مدل بیماری PD اطلاعات بسیار اندکی وجود دارد که به نظر می‌رسد بررسی آن از بداعت ویژه‌ای برخوردار باشد.

به علاوه به دلیل درگیری استرس اکسیداتیو در پاتوژنز PD (۲۲)، امروزه بررسی در مورد نقش محافظت‌کننده‌ی عصبی Q10 به عنوان یک عامل ضد اکسایشی شرایط PD، موضوعی کاملاً داغ می‌باشد (۲۳-۲۶). مکمل Q10 امید به بهبود PD را گسترش داده است (۲۷-۳۱) و شواهد بیشتر دیگری نیز از فواید مکمل Q10 در این زمینه حمایت کرده اند (۲۳، ۳۲-۳۶). با این حال، حالیت Q10 در آب پایین است که مقدار جذب و انتقال آن به داخل سیستم عصبی و کاربرد بالینی آن را محدود می‌کند و هنوز باید تلاش‌های بیشتری برای افزایش فراهمی زیستی Q10 به عمل آید (۳۷). در یک مدل تحلیل عصبی، Q10 محلول در آب نوشیدنی، سبب کاهش استرس اکسایشی و تعداد نرون‌های دوپامینرژیک ناحیه‌ی جسم سیاه شد (۳۸) و به نظر می‌رسد که استفاده از Q10 محلول در آب بتواند با اثربخشی بیشتری در مورد تحلیل نرونی نکروپتوزی همراه باشد.

اما اگرچه که تاکنون شواهد مستقیمی در مورد نقش مکمل Q10 در جلوگیری از نکروپتوز جسم سیاه حاصل نشده است، ولی برخی شواهد محدود از قابلیت Q10 در دستکاری متغیرهای موثر بر نکروپتوز در سایر بخش‌های بدن حمایت کرده اند. مثلاً در یک

1- receptor-interacting protein kinase (RIPK)1

2- mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL)

درصد از طریق جراحی اس تری و تاکسیک به MFB آن ها 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.

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

برای القای PD، موش ها با ترکیبی از کتامین و زایلازین داخل صفاقی (۹۰ به ۱۰ میلی گرم بر 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 چشم ها و گوش ها، سطح روی جمجمه تمیز شد و 6-OHDA طبق اطلس اس تری و تاکسیک با مشخصات ۲/۲ - فاصله قدامی خلفی 1 (AP) از برگما، ۴/۷+ میلی متر فاصله میانی جانبی 2 (ML) یا فاصله از خط میانی) و ۸/۵- میلی متر فاصله پشتی شکمی 3 (DV) از سطح جمجمه به MFB راست ۴ 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 استوانه ای 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 چرخش های بالای ۱۰۰ در خلاف جهت آسیب در مدت ۳۰ دقیقه به عنوان ملاکی برای مقدار تخلیه دوپامین در سیستم نیگرواستراتیال و بروز مدل PD در نظر گرفته شد (۴۱). تست آپومورفین همچنین در پایان مداخله با فاصله یک روز از آخرین جلسه ی تمرین و مصرف مکمل، به عنوان یک تست رفتاری اضافی، مجدداً تکرار شد.

تحقیق مشاهده شد که مهار التهاب عصبی مرتبط با مسیر پیام رسانی نکروپتوز (RIP1-RIP3-MLKL) از طریق دستکاری پیام رسانی مسیر Wnt و بتاکاتین و GSK-3 β توسط Q10، می تواند از فیبروز کلیوی جلوگیری کند (۳۹). همچنین اشاره شده است که نکروپتوز تحریک شده با سموم باکتریایی از طریق مصرف Q10 همراه با عامل مهار کننده ی RIPK1 قابل پیشگیری است (۴۰). بنابراین اگر چنین مکانیسمی در اثر مصرف Q10 محلول در آب (نانو میسل) در دستکاری نکروپتوز نرونی در مغز و به ویژه در نیگرواستراتیوم نیز روی دهد، بنابراین به دلیل نقش داشتن بالای نکروپتوز در تحلیل نرونی این ناحیه و منجر شدن به PD (۳، ۲۰)، به نظر می رسد که مصرف مکمل Q10 محلول در آب برای درمان و جلوگیری از بیماری PD بسیار امید بخش باشد.

همچنین تاکنون در مورد تاثیر همزمان تمرینات ورزشی هوازی و مصرف مکملی اشکال محلول در آب Q10 از قبیل شکل نانومیسلی آن (که دارای حل پذیری بالا در آب و فراهمی زیستی بهتری می باشد) بر متغیرهای موثر بر مرگ نکروپتوزی نرونهای ناحیه جسم سیاه مغز به عنوان مهم ترین موضع درگیر در ایجاد بیماری PD، اطلاعات بسیار اندکی موجود است. بدین ترتیب به نظر می رسد که بررسی مستقیم تاثیر تمرین هوازی و مکمل Q10 محلول در آب بر متغیرهای درگیر در نکروپتوز در سلول های جسم سیاه موش های مدل پارکینسونی، علاوه بر دارا بودن جذابیت پژوهشی و نوآوری بالا، از اولویت کاربردی در حوزه بالینی نیز برخوردار خواهد بود و همچنین انتظار می رود که زمینه ساز انجام تحقیقات خیلی بیشتری در آینده باشد.

روش شناسی

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 استریو 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

1. Anteroposterior (AP)

2. Mediolateral (ML)

3. Dorso-Ventral (DV)

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

۳/۵ بود. امتیاز کمتر از آن به عنوان بیماری با شدت کمتر در نظر گرفته شده شد (۴۴). همچنین تست آپومورفین مجدداً انجام شد و پس از آن در نهایت، پس از بی‌هوشی عمیق (سدیم پنتوتباربیتال درون صفاقی)، بافت مغز با لافکت زیاد از داخل جمجمه خارج شد. برای بررسی بیان ژنی، قطعاتی با ضخامت ۴۰ میکرومتر با استفاده از میکروتوم منجمد کننده تهیه شد و مقدار نسبی mRNA مربوط به RIPK1، P-MLKL و TNFR1 طبق طبق روش PCR (۴۴) انجام شد.

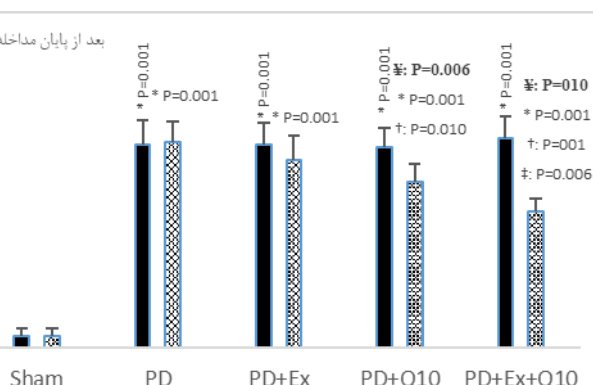
اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، RNA کل از مقدار ۷-۱۰ میلی گرم بافت منجمد با استفاده از کیت RNeasy (Qiagen, Valencia, CA, USA) تخلیص شد. cDNA رشته اول با استفاده از کیت نسخه برداری معکوس cDNA دارای ظرفیت بالا (ThermoFisher Scientific (Applied Biosystems), Waltham, MA) سنتز شد. سپس PCR-RT کمی با استفاده بتاکتین به عنوان ژن کنترل انجام شد. روش مقایسه $2^{-\Delta\Delta CT}$ برای تحلیل استفاده شد و تغییرات نسبی بیان ژن بر حسب fold change بیان شد.

برای سنجش Q10 پلاسما از روش HPLC استفاده شد. Q10 حلال‌های اتانول انیدراز (دو میلی لیتر) و آن-هگزان (۵ میکرولیتر) تحت جریان نیتروژن) تخلیص شده و باقی مانده خشک در ایزوپروپانول حل شده و با هیدروژن پراکسید مخلوط شد و سپس در ستون ژل در دمای معمولی با سرعت عبور ۰/۷ میلی لیتر در دقیقه جداسازی شده و جذب در طیف ۲۷۵ نانومتر خوانده شد (۴۵).

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 نسخه‌ی ۲۳ و در سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد، انجام شدند.

یافته‌ها

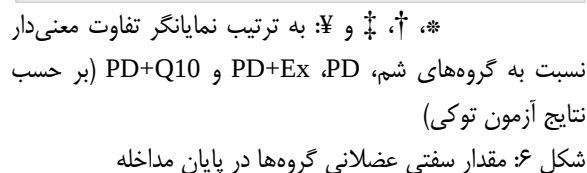
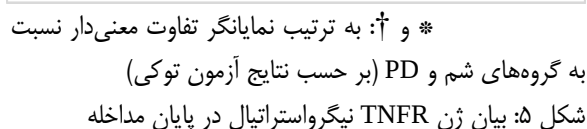
در پایان مداخله، در بین گروه‌ها تفاوت‌های معنی‌داری از لحاظ مقدار Q10 پلاسما ($F_{4, 35}=158/27, p=0/001$)، مقدار بیان ژن RIPK1 ($F_{4, 35}=27/44, p=0/001$)، TNFR1 ($F_{4, 35}=53/84, p=0/001$) و همچنین مقدار سفتی عضلانی ($F_{4, 35}=86/56, p=0/001$) مشاهده شد که جزئیات مقایسه‌های تعقیبی مربوطه (توکی یا



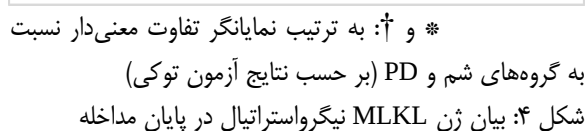
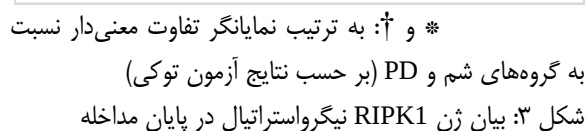
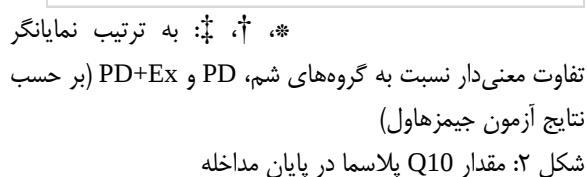
*، †، ‡: به ترتیب نمایانگر تفاوت در آزمون توکی نسبت به گروه‌های شم، PD و PD+Ex ($p<0/05$) و §: نمایانگر تفاوت درون گروهی نسبت به پیش‌آزمون ($p<0/05$).
شکل ۱- تعداد چرخش‌ها در خلاف جهت ناحیه‌ی مورد آسیب در تست رفتار چرخشی آپومورفین در ابتدا و پایان مداخله

تمرین هوازی در این تحقیق با الگو از سایر تحقیقات گذشته (۴۲، ۴۳)، 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 گاوژا به صورت محلول در دو سی سی آب معمولی به حیوانات خوراندند و موش‌های دو گروه دیگر به همین مقدار سالیان دریافت کردند (۲۷).

در پایان مداخله برای ارزیابی سفتی عضلانی (تست مورپروگو) حیوانات روی میز قرار گرفتند و حرکات آنها به شرح ذیل امتیازگذاری شد. در صورت بی حرکت باقی ماندن حیوان در اثر سفتی عضلات: امتیاز صفر، در صورت خیلی دشوار بودن انجام حرکت و شروع حرکت با زحمت و مشقت: امتیاز ۰/۵ اختصاص داده شد. سپس دست راست و چپ حیوان روی سکوی چوبی به ارتفاع سه سانتیمتر قرار داده شد. در صورت قادر نبودن حیوان به برداشتن دست خود از روی سکو در طی ۱۰ ثانیه، امتیاز ۰/۵ برای هر اندام چپ و راست تعلق گرفت. این مرحله در مجموع یک نمره داشت و بدن حیوان و یا دست دیگرش با سکوی چوبی تماس نداشت. در ادامه تست با قرار دادن اندام‌های چپ و راست پیشین روی سکوی نه سانتی متری ادامه یافت. در صورت قادر نبودن حیوان به برداشتن اندام‌ها در عرض ۱۰ ثانیه، یک امتیاز به هر اندام تعلق گرفت. امتیاز مورد انتظار برای القای کامل PD برابر



در اولین بخش یافته‌ها، 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. 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 (۴۶). اما برای جلوگیری از عوارض منفی، مهم است که فعالیت‌بدنی تحت نظارت پزشک و به طور متناسب با وضعیت هر



بسیاری از آنها نقش محافظت کننده‌ی عصبی Q10 در برابر PD تأیید شده است. (۵۳).

اما باید اشاره شود که Q10 به شدت آب گریز است و در برخی تحقیقات، بر افزایش حل پذیری و جذب و فراهمی زیستی آن برای بلوک کردن پیشرفت تحلیل عصبی بیماری PD (۵۴) تمرکز شده است. چندین گزارش نیز بهبود بالینی ناشی از Q10 (-۲۷) (۳۱) و به ویژه اشکال محلول در آب را به طور ایمن برای بیماران PD تأیید کرده‌اند (۵۵) و به نظر می‌رسد که تجویز آن برای PD و سندرم‌های پارکینسونی امیدبخش می‌باشد (۵۶). برخی تحقیقات نیز اشاره کرده‌اند که برای افزایش اثرگذاری بر پارامترهای رفتاری و بیوشیمیایی مرتبط با PD، بهتر است CoQ10 در ترکیب با لودوپا استفاده شود (۵۳).

ولی یک یافته‌ی جالب این تحقیق، مربوط به تاثیر تمرین هوازی بر افزایش CoQ10 پلاسما بود. وضعیت CoQ10 خون به بیوستنز کبدی و منابع غذایی مصرفی آن بستگی دارد. این مولکول در تمام بافت‌ها و سلول‌های بدن در مقادیر کافی (بر حسب نیاز و عملکردهای موضعی) قابل سنتز است و معمولاً مقدار برداشت آن از خون به بافت‌های بدن قابل ملاحظه نیست. از سوئی CoQ10 از جنس چربی است و در خون توسط انتقال دهنده‌های لیپوپروتئین کلسترول^۱ انتقال می‌یابد و به دلیل مسیر مشترک سنتز کلسترول و CoQ10، بین مقدار کلسترول تام خون و CoQ10 همبستگی وجود دارد (۵۷).

در هر حال باید اشاره شود که CoQ10 در خون به لیپوپروتئین‌ها متصل می‌شود و مقدار آن در پلاسما می‌تواند به مقدار کلسترول موجود در پلاسما مرتبط باشد (۵۸). حتی در انسان‌های واقع در سنین کمتر از ۲۲ سال مقدار CoQ10 پلاسما ثابت و مشابه است (۵۷) که به نظر می‌رسد به سطوح معمولاً پایین کلسترول خون در این سن مربوط باشد. بدین ترتیب شاید در گروه تمرین هوازی کاهش احتمالی کلسترول و سایر لیپوپروتئین‌های خون منجر به جدا شدن CoQ10 از آنها و افزایش ردیابی آن منجر شده است و در عمل افزایشی در تولید آن روی نداده است. شاید هم افزایش دفاع ضد اکسایشی بدن در اثر تمرین هوازی منجر به نیاز کمتر به CoQ10 به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان و بنابراین افزایش جزئی آن در پلاسما شده است که بر مصرف کمتر آن دلالت دارد. در هر حال، اگرچه همه‌ی این تفاسیر در حد گمانه زنی هستند و هنوز باید بررسی‌های بیشتری در این زمینه انجام شود، اما در هر حال افزایش هرچند کوچک مشاهده شده در مقدار CoQ10 پلاسمایی در موش‌های مدل PD در اثر تمرین هوازی، بر احتمال

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 گوارشی و تداخلات دارویی خفیف (۴۷)) 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.

در بخش دیگری از یافته‌ها، مقدار Q10 پلاسما تنها در گروه‌های تحت مکمل‌دهی افزایش معنی‌داری یافت ($P=0/001$) در هر دو مورد) که تأیید کننده‌ی نسبی موفقیت در مکمل‌دهی می‌باشد. البته باید اشاره شود که CoQ10 یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است که نقش آن در بدن فراتر از میتوکندری می‌باشد و همچنین قادر به ایفای نقش در پیام‌رسانی سلولی، بیان ژن‌ها و بازیافت و تولید مجدد سایر آنتی‌اکسیدان‌ها از قبیل تاکوفرول و آسکوربات می‌باشد (۴۹). در یک تحقیق با بررسی تاثیر دریافت خوراکی فرمول‌های مختلف CoQ10 بر مقدار پلاسمایی آن، افزایش مقدار تام CoQ10 پلاسما در یک الگوی وابسته به دوز مصرفی مشاهده شد. البته با مصرف دوز ۲۴۰۰ میلی گرم، مقدار پلاسمایی به فلات رسید و بنابراین این نکته حاکی از آن است که با افزایش دوز مصرفی، کارایی جذب آن کاهش دارد. اما نتیجه‌گیری شد که برای تسهیل افزایش برداشت CoQ10 به بافت‌های محیطی و به ویژه مغز، حتماً باید دوزهای پلاسمایی بالاتر باشند که معمولاً از طریق مصرف مکمل قابل دسترسی است. در این بین فرمول‌های محلول‌سازی شده‌ی CoQ10 فراهمی زیستی بالاتری دارند و سطوح پلاسمایی بالاتری ایجاد می‌کنند (۵۰) که در این تحقیق نیز استفاده شده است.

در هر حال امروزه بررسی نقش محافظت کننده‌ی عصبی Q10 در خیلی از بیماری‌های تحلیل عصبی و به ویژه PD، موضوعی داغ می‌باشد (۲۳-۲۵). 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 دمی‌لینه شدن، به تحلیل عصبی منجر می‌شود (۵۱). در غربالگری بیماران تحلیل عصبی از قبیل PD، غلظت پایین‌تر 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 (۵۲). شواهد بیشتر دیگری از فواید مکمل Q10 در این زمینه حمایت کرده‌اند (۲۳، ۳۲-۳۶) که در

¹- lipoprotein cholesterol (Chol) transporters

الگوی مشابه و همخوان در بیان این ژن‌ها، احتمال درگیری نکروپتوز در مرگ نورونی نیگرواستراتیال موش‌های مدل PD را تقویت می‌کند. البته با توجه به اینکه نکروپتوز در وضعیت PD، به‌طور معمول در اثر التهاب فعال می‌شود (۳)، احتمال دارد که در تحقیق حاضر نیز فعال‌سازی نکروپتوز از TNFR1 به‌عنوان یک گیرنده مهم التهابی سرچشمه گرفته است. بنابراین احتمالاً باید مداخلات منجرشونده به تسکین التهاب مزمن در اولویت پیشگیری از بروز بیماری‌های تحلیل عصبی و PD قرار داده شود. اما معمولاً در التهاب عصبی، فعال‌سازی میکروگلیا (سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی ساکن در CNS) و ترشح عوامل پیش‌التهابی از قبیل $\text{TNF}\alpha$ ، IL-6، IL-1 β ، پروستاگلاندین‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن روی می‌دهد (۶۵). باین‌حال، در این تحقیق حاضر به‌دلیل محدودیت مالی، فقط بیان ژن TNFR1 اندازه‌گیری شد که تصویر کاملی از التهاب مغز فراهم نمی‌کند و در تحقیقات آینده، حتماً باید سایر متغیرهای پیش‌التهابی نیز اندازه‌گیری شوند. ولی شاید مهم‌ترین نکته مستخرج از یافته‌های ما در مورد تغییرات بیان ژن‌های RIPK1، MLKL و TNFR1 آن است که احتمالاً تأثیرات مضر القای PD بر فعال‌سازی روند نکروپتوز، حتی با وجود بهبود قابل توجه ناشی از تمرین هوازی و مصرف مکمل Q10، کاملاً برطرف نمی‌شود و نسبتاً ماندگار است. بنابراین حتی با مشارکت در تمرین هوازی و یا مصرف Q10 مکملی و یا به‌طور توأم با تمرین هوازی، ادامه یافتن روند نکروپتوز و تحلیل عصبی به‌ویژه در ناحیه نیگرواستراتیال محتمل است که می‌تواند سبب گسترش پیش‌رونده و خامت PD شود (۶۶). اما این موارد روند طولانی‌مدتی دارند و تظاهرات بالینی PD سال‌ها قبل از ظهور علائم بالینی آن روی می‌دهد (۶۷)، در صورتی که تزریق مستقیم 6-OHDA، تظاهرات PD را با سرعت خیلی بیشتری نسبت به روند واقعی متداول پیشرفت بیماری در جمعیت انسانی ایجاد می‌کند.

باین‌حال، فعال‌سازی نکروپتوز از طریق التهاب ناشی از $\text{TNF}\alpha$ در اثر تزریق 6-OHDA هم قبلاً تأیید شده است (۶۸). ولی ما احتمال دادیم که به‌دلیل طولانی‌مدت نبودن تأثیرات 6-OHDA در فراهم‌کردن آثار مرتبط با PD و در عوض ایجاد آثار خیلی سریع‌تر، شاید این روش برای مطالعه در دوره زمانی کوتاه‌مدت مفید است. به بیان دیگر چون معمولاً نکروز و نکروپتوز در مقایسه با آپوپتوز روند سریع‌تری دارند (۶۹)، تصور می‌شود که شاید در طولانی‌مدت و با سپری شدن عمر، نتوان بخش زیادی از منشأ اصلی PD را به نکروپتوز ربط داد. بنابراین به نظر می‌رسد بهتر

بروز آثار نویدبخش ناشی از آن در ارتباط با PD دلالت دارد و یک یافته‌ی جدید و نسبتاً نو تلقی می‌شود که نیازمند تأیید بیشتر توسط تحقیقات آینده است.

در بخش مهمی از نتایج مشاهده شد که در اثر القای PD، بیان ژنی هر سه عامل درگیر در نکروپتوز نیگرواستراتیال شامل RIPK1، MLKL و TNFR1 افزایش یافت و پس از هر سه داخله با وجود کاهش چشمگیر ارزش‌های مشاهده شده، هنوز تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم باقی بود ($p < 0.05$) در همه‌ی موارد. این یافته‌ها، احتمال فعال‌سازی نکروپتوز در اثر القای PD و عدم برگشت آن به شرایط پایه در اثر انجام هر سه مداخله را تأیید می‌کند. شایان ذکر است که مشارکت ماشین نکروپتوزی در مرگ نورونی مدل‌های PD (۳، ۵۹) تأیید شده است و ضمن اینکه می‌تواند بخشی از سازوکار تحلیل نورونی را توجیه کند (۲۰)، تأیید می‌کند که از نظر بالینی دستکاری نکروپتوز می‌تواند یک ابزار درمانی بااهمیتی برای بیماران PD تلقی شود (۶۰). سازوکار بروز نکروپتوز به مسیر پیام‌رسانی TNF1 ربط داده شده است که با اتصال به گیرنده خود^۲، سبب فعال‌کردن RIPK1 می‌شود که آن هم سبب تشکیل یک پروتئین دیگر به نام MLKL^۳ می‌شود. در نهایت، سبب فسفوریله شدن MLKL می‌شود و آن هم از طریق ماشین دستگاه گلژی-میکروتوبولین-اکتین به غشای پلاسمایی منتقل می‌شود و با تشکیل یک دسته منافذ غشایی توسط پروتئین‌های اتصال محکم^۴ یا تنظیم جریان کانال یونی، پاره شدن غشا را القا می‌کند و با کافت سلول، به مرگ نکروزی آن منجر می‌شود (۶۱). اما ممکن است یک چرخه معیوب به سرعت گرفتن نکروپتوز و تشدید PD منجر شود (۶۲)، برای مثال افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن یک مکانیسم متداول در PD می‌باشد که با فعال شدن بیش از حد میکروگلیا منجر شده در نهایت به افزایش عوامل پیش‌التهابی آغازکننده‌ی استرس اکسیداتیو می‌انجامد که در یک چرخه‌ی معیوب به تشدید آسیب به نرون‌های دوپامینرژیک منجر خواهد شد. همچنین افزایش تجمع آلفا سینوکلئین در شرایط PD نیز می‌تواند این چرخه‌ی معیوب را التهابی و تشدید مرگ نکروپتوزی را تقویت کند (۶۳).

اما اگرچه تغییر در بیان ژن همواره دلیل بر بروز نهایی پاسخ مورد انتظار از پروتئین‌های نهایی مورد هدف آن ژن‌ها نیست (۶۴)، ولی به هر حال، در این تحقیق مشاهده تغییرات هماهنگ و دارای

1. Tumor necrosis factor (TNF)

2. TNFR1-associated death domain protein

3. RIPK1/RIPK3-mixed lineage kinase domain-like protein (MLKL)

4. Tight junction

بهبود به پاتولوژی PD و سیستم عصبی نسبت داده شود که در شواهد موجود نیز تایید شده است (۸۳، ۸۴). به هرحال، کاهش سفتی عضلانی در اثر هر دو مداخله در مدل‌های PD یک یافته‌ی با اهمیت کاربردی در بستر بالینی محسوب می‌شود و در صورت تایید کارایی بیشتر مکمل CoQ10 از این نظر در تحقیقات آینده، زمینه تجویز آن در شرایط بالینی فراهم خواهد شد. ولی هنوز باید تحقیقات بیشتری در این زمینه فراهم شوند.

این تحقیق با محدودیت‌های از قبیل عدم اندازه‌گیری مقدار دوپامین تولید شده از هر یک از سلول‌ها در شرایط زنده و عملکردی، عدم سنجش مقادیر عوامل رشد مغزی دخیل در نورونز 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 بهینه‌ی 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 (۸۵) 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. 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 نکرپتوزی نرون‌های نیگرواستراتیال 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

است برای شفاف‌سازی بهتر رخداد و دستکاری فرایندهای مرتبط با نکرپتوز در PD، از سایر مدل‌های القای طولانی‌مدت PD (۷۰) و یا از مدل موش‌های سالمند (در معرض حضور توأم محیط دارای کاهش نورونز، آسیب اکسایشی، التهاب و نارسایی متابولیکی و دارای یک الگوی طولانی‌مدت سیر وخامت مشابه شرایط بیماری انسانی) (۷۱، ۷۲) استفاده شود. در هر حال، ماندگاری بخشی از تأثیرات 6-OHDA بر شاخص‌های درگیر در نکرپتوز پس از تمرین هوازی و مصرف Q10، بیان می‌کند که تنها نمی‌توان با اتکا به تمرین توأم جسمی و یا مصرف Q10، پیشرفت PD را کاملاً متوقف کرد و همچنان نیاز به مداخلات درمانی دیگر باقی است.

در آخرین بخش از یافته‌ها مقدار سفتی عضلانی ایجاد شده در اثر PD، در هر سه گروه مورد مداخله کاهش یافت که به طور جالبی کاهش سفتی عضلانی در گروهی که فقط از مکمل Q10 استفاده کرده بودند از دو گروه دیگر (گروه‌های تمرین هوازی) بیشتر بود. این یافته ضمن تایید اثر هر دو مداخله‌ی تمرین هوازی و مصرف مکمل Q10 در کاهش سفتی عضلانی نمونه‌های PD، بر مزیت بیشتر مصرف مکملی CoQ10 دلالت دارد. شاید هم تمرین هوازی خود تا اندازه‌ای مسئول ایجاد مقدار اندکی سفتی عضلانی باشد. در توجیه این نکته ما تصور کردیم که اگرچه تمرینات هوازی از متداول‌ترین انواع تمرینی قابل تجویز برای PD محسوب می‌شوند، اما پیشنهاد شده است که بهتر است برای بهبود بیشتر سفتی عضلانی ناشی از PD، بر تمرینات کششی تمرکز شود (۷۳). بدین ترتیب ما تصور کردیم که شاید انجام مداوم تمرین هوازی در موش‌های مدل PD به دلیل عدم همراه شدن با تمرینات کششی، نتوانسته است سفتی عضلانی موجود (ناشی از PD) را کاملاً برطرف کند. شاید هم تمایل کمتر حیوانات گروه‌های تمرین در برداشتن سریع اندام‌های خود از سکو در تست مورپروگو، به جای ریشه داشتن کامل در سفتی عضلانی و پاتولوژی PD، به آرامش بیشتر و یا آشنایی بیشتر با تغییر وضعیت بدنی و غیره مربوط بوده است که البته شفاف‌سازی این نکات هنوز نیاز به بررسی‌های بیشتر در آینده دارد.

اما تصور می‌شود که هر نوع ورزش منظم بتواند با افزایش عوامل رشد عصبی از جمله BDNF (۷۴) و با جلوگیری از کاهش پیام‌رسانی آن در جسم سیاه و جسم مخطط (۷۵) سبب بروز اثرات محافظت عصبی بر نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه (۷۶) و سیتوم، مخچه، شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ و قشر مغز (۷۷-۸۰) و در نهایت به کاهش سفتی عضلانی (۸۱) و همچنین بهبود هماهنگی عضلانی (۸۲) منجر شود. ولی مکانیسم کاهش سفتی عضلانی ناشی از PD در اثر مصرف مکمل CoQ10 تنها می‌تواند

- [6] Zheng C, Zhou X-W, Wang J-Z. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF- α , TGF- β and IFN- γ . Translational neurodegeneration. 2016;5(1):1-15.
- [7] Caccamo A, Branca C, Piras IS, Ferreira E, Huentelman MJ, Liang WS, Readhead B, Dudley JT, Spangenberg EE, Green KN, Belfiore R, Winslow W, Oddo S. Necroptosis activation in Alzheimer's disease. Nat Neurosci. 2017 Sep;20(9):1236-1246. doi: 10.1038/nn.4608.
- [8] Lashuel HA, Overk CR, Oueslati A, Masliah E. The many faces of α -synuclein: from structure and toxicity to therapeutic target. Nat Rev Neurosci. 2013 Jan;14(1):38-48. doi: 10.1038/nrn3406.
- [9] Henrichsmann M, Hempel G. Impact of medication therapy management in patients with Parkinson's disease. Int J Clin Pharm. 2016 Feb;38(1):54-60. doi: 10.1007/s11096-015-0206-0.
- [10] Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society. 2008;23(5):631-40, Doi: <https://doi.org/10.1002/mds.21922>
- [11] 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, Doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00904-8>
- [12] 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 Parkinsons Dis. 2022 Oct

شفاف‌سازی مکانیسم‌ها و ابهامات مطرح شده در بحث، سیر جدید و جذابی برای تحقیقات اصیل این حوزه در آینده فراهم کند.

تعارض منافع: تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

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

منابع

- [1] Parihar MS, Parihar A, Fujita M, Hashimoto M, Ghafourifar P. Alpha-synuclein overexpression and aggregation exacerbates impairment of mitochondrial functions by augmenting oxidative stress in human neuroblastoma cells. Int J Biochem Cell Biol. 2009 Oct;41(10):2015-24. doi: 10.1016/j.biocel.2009.05.008.
- [2] Váradi C. Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. Biology (Basel). 2020 May 19;9(5):103. doi: 10.3390/biology9050103.
- [3] 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, Doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.16136>
- [4] Petrie EJ, Czabotar PE, Murphy JM. The Structural Basis of Necroptotic Cell Death Signaling. Trends Biochem Sci. 2019 Jan;44(1):53-63. doi: 10.1016/j.tibs.2018.11.002.
- [5] Zheng T, Zhang Z. Activated microglia facilitate the transmission of α -synuclein in Parkinson's disease. Neurochem Int. 2021 Sep;148:105094. doi: 10.1016/j.neuint.2021.105094.

- Neurorehabil Neural Repair. 2023 May;37(5):328-352. doi: 10.1177/15459683231172752.
- [18] Nhu NT, Cheng YJ, Lee SD. Effects of Treadmill Exercise on Neural Mitochondrial Functions in Parkinson's Disease: A Systematic Review of Animal Studies. *Biomedicines*. 2021 Aug 13;9(8):1011. doi: 10.3390/biomedicines9081011.
- [19] Al-Jarrah M, Obaidat H, Bataineh Z, Walton L, Al-Khateeb A. Endurance exercise training protects against the upregulation of nitric oxide in the striatum of MPTP/probenecid mouse model of Parkinson's disease. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(1):141-7. doi: 10.3233/NRE-130831.
- [20] Oñate M, Catenaccio A, Salvadores N, Saquel C, Martinez A, Moreno-Gonzalez I, et al. The necroptosis machinery mediates axonal degeneration in a model of Parkinson disease. *Cell death and differentiation*. 2020;27(4):1169-85, Doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0408-4>
- [21] Mitroshina EV, Saviuk M, Vedunova MV. Necroptosis in CNS diseases: Focus on astrocytes. *Front Aging Neurosci*. 2023 Jan 27;14:1016053. doi: 10.3389/fnagi.2022.1016053.
- [22] Dexter DT, Sian J, Rose S, Hindmarsh JG, Mann VM, Cooper JM, Wells FR, Daniel SE, Lees AJ, Schapira AH, et al. Indices of oxidative stress and mitochondrial function in individuals with incidental Lewy body disease. *Ann Neurol*. 1994 Jan;35(1):38-44. doi: 10.1002/ana.410350107.
- [23] Bagheri S, Haddadi R, Saki S, Kourosh-Armani M, Rashno M, Mojaver A, Komaki A. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on neurological diseases: a 31;8(1):146. doi: 10.1038/s41531-022-00418-4.
- [13] Zhou X, Zhao P, Guo X, Wang J, Wang R. Effectiveness of aerobic and resistance training on the motor symptoms in Parkinson's disease: Systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in aging neuroscience*. 2022;14:935176, Doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.935176>
- [14] Soke F, Kocer B, Fidan I, Keskinoglu P, Guclu-Gunduz A. Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Experimental gerontology*. 2021;150:111384, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111384>
- [15] Wu SY, Wang TF, Yu L, Jen CJ, Chuang JI, Wu FS, Wu CW, Kuo YM. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav Immun*. 2011 Jan;25(1):135-46. doi: 10.1016/j.bbi.2010.09.006.
- [16] Hu Y, Zhang K, Zhang T, Wang J, Chen F, Qin W, Tong W, Guan Q, He Y, Gu C, Chen X, Kang UJ, Sun YE, Li S, Jin L. Exercise Reverses Dysregulation of T-Cell-Related Function in Blood Leukocytes of Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020 Jan 28;10:1389. doi: 10.3389/fneur.2019.01389.
- [17] Li JA, Loevaas MB, Guan C, Goh L, Allen NE, Mak MKY, Lv J, Paul SS. Does Exercise Attenuate Disease Progression in People With Parkinson's Disease? A Systematic Review With Meta-Analyses.

- and Alzheimer's Disease. Antioxidants (Basel). 2021 Jul 2;10(7):1069. doi: 10.3390/antiox10071069.
- [30] 30 .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, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.009>
- [31] 31 .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, Doi: <https://doi.org/10.1089/rej.2017.1959>
- [32] 32 Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol. 2012 Aug;188(2):526-31. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.131.
- [33] 33 .Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, Juncos JL, Nutt J, Shoulson I, Carter J, Kompoliti K, Perlmutter JS, Reich S, Stern M, Watts RL, Kurlan R, Molho E, Harrison M, Lew M; Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. Arch Neurol. 2002 Oct;59(10):1541-50. doi: 10.1001/archneur.59.10.1541.
- [34] 34 .Park HW, Park CG, Park M, Lee SH, Park HR, Lim J, Paek SH, Choy YB. Intrastratial administration of coenzyme Q10 enhances neuroprotection in a Parkinson's review article. Front Neurosci. 2023 Jun 23;17:1188839. doi: 10.3389/fnins.2023.1188839.
- [24] 24 .Tianle Chen "Coenzyme Q10: Does it benefit neurological diseases?", Proc. SPIE 12924, Third International Conference on Biological Engineering and Medical Science (ICBioMed2023), 129242O (8 January 2024); <https://doi.org/10.1117/12.3012862>
- [25] 25 .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.
- [26] 26 .Muthukumaran K, Smith J, Jasra H, Sikorska M, Sandhu JK, Cohen J, Lopatin D, Pandey S. Genetic susceptibility model of Parkinson's disease resulting from exposure of DJ-1 deficient mice to MPTP: evaluation of neuroprotection by Ubisol-Q10. J Parkinsons Dis. 2014;4(3):523-530. doi: 10.3233/JPD-140368.
- [27] 27 .Matthews RT, Yang L, Browne S, Baik M, Beal MF. Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998 Jul 21;95(15):8892-7. doi: 10.1073/pnas.95.15.8892.
- [28] 28 Błaszczyk JW. Energy Metabolism Decline in the Aging Brain-Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders. Metabolites. 2020 Nov 7;10(11):450. doi: 10.3390/metabo10110450.
- [29] 29 .Villavicencio Tejo F, Quintanilla RA. Contribution of the Nrf2 Pathway on Oxidative Damage and Mitochondrial Failure in Parkinson

- catenin/GSK-3 β signaling in unilateral ureteral obstruction. *International Immunopharmacology*. 2022;108:108868, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108868>
- [40] 40 .Robinson N, Ganesan R, Hegedűs C, Kovács K, Kufer TA, Virág L. Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos. *Redox biology*. 2019; 26:101239, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101239>
- [41] 41 .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, Doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01021-5>
- [42] 42 .Landers MR, Kinney JW, van Breukelen F. Forced exercise before or after induction of 6-OHDA-mediated nigrostriatal insult does not mitigate behavioral asymmetry in a hemiparkinsonian rat model. *Brain Res*. 2014 Jan 16;1543:263-70. doi: 10.1016/j.brainres.2013.10.054.
- [43] 43 .Hashemvarzi, S. A., Samadi, B., khazaeli, N. Preconditioning Effect of Aerobic Exercise with Vitamin D3 Intake on VEGF Levels in 6-OHDA-Lesioned Rat Model of Parkinson's Disease. *Journal of Basic and Clinical Pathophysiology*, 2017; 5(2): 1-8. doi: 10.22070/jbcp.2017.2494.1077
- [44] 44 .Houshmand GH, Nikbakht J, Mahmoudi M, Assadpour S, Arab Firozjae A, Arimi AA, et al. Evaluation of Gallic Acid Effect on Perphenazine Induced Catatonia in Rats Evaluating the Effect of Gallic Acid on. *Armaghan-e-Danesh*. 2021;26(5):744-disease rat model. *Sci Rep*. 2020 Jun 12;10(1):9572. doi: 10.1038/s41598-020-66493-w.
- [35] 35 .Onaolapo OJ, Odeniyi AO, Jonathan SO, Samuel MO, Amadiogwu D, Olawale A, Tihamiyu AO, Ojo FO, Yahaya HA, Ayeni OJ, Onaolapo AY. An Investigation of the Anti-Parkinsonism Potential of Co-enzyme Q₁₀ and Co-enzyme Q₁₀ /Levodopa-carbidopa Combination in Mice. *Curr Aging Sci*. 2021;14(1):62-75. doi: 10.2174/1874609812666191023153724 .
- [36] 36 Prajapati SK, Garabadu D, Krishnamurthy S. Coenzyme Q10 Prevents Mitochondrial Dysfunction and Facilitates Pharmacological Activity of Atorvastatin in 6-OHDA Induced Dopaminergic Toxicity in Rats. *Neurotox Res*. 2017 May;31(4):478-492. doi: 10.1007/s12640-016-9693-6.
- [37] 37 .Takahashi M, Takahashi K. Water-soluble CoQ10 as A Promising Anti-aging Agent for Neurological Dysfunction in Brain Mitochondria. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Mar 11;8(3):61. doi: 10.3390/antiox8030061.
- [38] 38 .Somayajulu-Nițu M, Sandhu JK, Cohen J, Sikorska M, Sridhar TS, Matei A, Borowy-Borowski H, Pandey S. 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 Q10. *BMC Neurosci*. 2009 Jul 27; 10:88. doi: 10.1186/1471-2202-10-88.
- [39] 39 .Jiang YJ, Jin J, Nan QY, Ding J, Cui S, Xuan MY, et al. Coenzyme Q10 attenuates renal fibrosis by inhibiting RIP1-RIP3-MLKL-mediated necroinflammation via Wnt3 α / β -

- [50] 50 .Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations. Mitochondrion. 2007;7:S78-S88, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2007.03.003>
- [51] 51 .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, Doi: <https://doi.org/10.1177/15333175221143274>
- [52] 52 .Jing L, He MT, Chang Y, Mehta SL, He QP, Zhang JZ, Li PA. Coenzyme Q10 protects astrocytes from ROS-induced damage through inhibition of mitochondria-mediated cell death pathway. Int J Biol Sci. 2015 Jan 1;11(1):59-66. doi: 10.7150/ijbs.10174.
- [53] 53 .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, Doi: <https://doi.org/10.2174/1874609812666191023153724>
- [54] 54 .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, Doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-21>
- 56, Doi: <http://armaghanj.yums.ac.ir/article-1-3066-en.html>
- [45] 45 .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, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.032>
- [46] 46. Kaagman DGM, van Wegen EEH, Cignetti N, Rothermel E, Vanbellinghen 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. Brain Sci. 2024 Feb 21;14(3):194. doi: 10.3390/brainsci14030194.
- [47] 47 .Rauchová H. Coenzyme Q10 effects in neurological diseases. Physiol Res. 2021 Dec 30;70(Suppl4):S683-S714. doi: 10.33549/physiolres.934712, Doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.934712>
- [48] 48. Shukla S, Dubey KK. CoQ10 a super-vitamin: review on application and biosynthesis. 3 Biotech. 2018 May;8(5):249. doi: 10.1007/s13205-018-1271-6.
- [49] 49 .Langeskov-Christensen M, Franzén E, Grøndahl Hvid L, Dalgas U. Exercise as medicine in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2024 Oct 16;95(11):1077-1088. doi: 10.1136/jnnp-2023-332974.

- [61] 61 .Samson AL, Zhang Y, Geoghegan ND, Gavin XJ, Davies KA, Mlodzianoski MJ, Whitehead LW, Frank D, Garnish SE, Fitzgibbon C, Hempel A, Young SN, Jacobsen AV, Cawthorne W, Petrie EJ, Faux MC, Shield-Artin K, Lalaoui N, Hildebrand JM, Silke J, Rogers KL, Lessene G, Hawkins ED, Murphy JM. MLKL trafficking and accumulation at the plasma membrane control the kinetics and threshold for necroptosis. *Nat Commun*. 2020 Jun 19;11(1):3151. doi: 10.1038/s41467-020-16887-1.
- [62] 62 .Xiang H. The interplay between α -synuclein aggregation and necroptosis in Parkinson's disease: a spatiotemporal perspective. *Frontiers in neuroscience*. 2025; 19:1567445, Doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1567445>
- [63] 63 .Lee E, Hwang I, Park S, Hong S, Hwang B, Cho Y, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration. *Cell Death Differ*. 2019 Jan;26(2):213-228. doi: 10.1038/s41418-018-0124-5.
- [64] 64 .Hosseini-Gerami L, Higgins IA, Collier DA, Laing E, Evans D, Broughton H, et al. Benchmarking causal reasoning algorithms for gene expression-based compound mechanism of action analysis. *BMC Bioinformatics*. 2023;24(1):154, Doi: <https://doi.org/10.1186/s12859-023-05277-1>
- [65] 65 .Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, Amor SJI. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. 2018;154(2):204-19, Doi: <https://doi.org/10.1111/imm.12922>
- [66] 66 .Franco R, Li S, Rodriguez-Rocha H, Burns M, Panayiotidis MI. Molecular mechanisms of pesticide-
- [55] 55 .Li HN, Zimmerman M, Milledge GZ, Hou XL, Cheng J, Wang ZH, Li PA. Water-Soluble Coenzyme Q10 Reduces Rotenone-Induced Mitochondrial Fission. *Neurochem Res*. 2017 Apr;42(4):1096-1103. doi: 10.1007/s11064-016-2143-2.
- [56] 56 .Jiménez-Jiménez FJ, Alonso-Navarro H, García-Martín E, Agúndez JAG. Coenzyme Q10 and Parkinsonian Syndromes: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2022 Jun 15;12(6):975. doi: 10.3390/jpm12060975.
- [57] 57. Montero R, Yubero D, Salgado MC, González MJ, Campistol J, O'Callaghan MDM, Pineda M, Delgadillo V, Maynou J, Fernandez G, Montoya J, Ruiz-Pesini E, Meavilla S, Neergheen V, García-Cazorla A, Navas P, Hargreaves I, Artuch R. Plasma coenzyme Q₁₀ status is impaired in selected genetic conditions. *Sci Rep*. 2019 Jan 28;9(1):793. doi: 10.1038/s41598-018-37542-2.
- [58] 58 .Molyneux SL, Florkowski CM, Lever M, George PM. Biological variation of coenzyme Q10. *Clin Chem*. 2005 Feb;51(2):455-7. doi: 10.1373/clinchem.2004.043653.
- [59] 59 .Lin QS, Chen P, Wang WX, Lin CC, Zhou Y, Yu LH, Lin YX, Xu YF, Kang DZ. RIP1/RIP3/MLKL mediates dopaminergic neuron necroptosis in a mouse model of Parkinson disease. *Lab Invest*. 2020 Mar;100(3):503-511. doi: 10.1038/s41374-019-0319-5.
- [60] 60 .Iannielli A, Bido S, Folladori L, Segnali A, Cancellieri C, Maresca A, et al. Pharmacological inhibition of necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models. *Cell reports*. 2018;22(8):2066-79, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.01.089>

- decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle*. 2014;13(6):898-909. doi: 10.4161/cc.28255.
- [72] 72 .Disterhoft JF, Moyer JR Jr, Thompson LT. The calcium rationale in aging and Alzheimer's disease. Evidence from an animal model of normal aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1994 Dec 15; 747:382-406. doi: 10.1111/j.1749-6632.1994.tb44424.x.
- [73] 73 .Duñabeitia I, González-Devesa D, Blanco-Martínez N, Ayán-Pérez C. The effects of stretching in Parkinson's disease: A systematic review of randomized controlled trials. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2025 ;134:107796, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2025.107796>
- [74] 74 .Fontanesi C, Kvint S, Frazzitta G, Bera R, Ferrazzoli D, Di Rocco A, Rebholz H, Friedman E, Pezzoli G, Quartarone A, Wang HY, Ghilardi MF. Intensive Rehabilitation Enhances Lymphocyte BDNF-TrkB Signaling in Patients with Parkinson's Disease. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016 Jun;30(5):411-8. doi: 10.1177/1545968315600272.
- [75] 75 .Real CC, Ferreira AF, Chaves-Kirsten GP, Torrão AS, Pires RS, Britto LR. BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2013 May 1; 237:118-29. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.060.
- [76] 76 .Stahl K, Mylonakou MN, Skare Ø, Amiry-Moghaddam M, Torp R. Cytoprotective effects of growth factors: BDNF more potent than GDNF in an organotypic culture model of Parkinson's disease. *Brain Res*. 2011 Mar 10; 1378:105-18. doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.090.
- induced neurotoxicity: Relevance to Parkinson's disease. *Chemico-biological interactions*. 2010;188(2):289-300, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.06.003>
- [67] 67 .Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*. 2009;8(12):1128-39, Doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-4422\(09\)70293-5](https://doi.org/10.1016/s1473-4422(09)70293-5)
- [68] 68 .Oliyynyk Z, Rudyk M, Dovbynchuk T, Dzubenko N, Tolstanova G, Skivka L. Inflammatory hallmarks in 6-OHDA-and LPS-induced Parkinson's disease in rats. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*. 2023; 30:100616, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2023.100616>
- [69] 69 .Schwab BL, Guerini D, Didszun C, Bano D, Ferrando-May E, Fava E, et al. Cleavage of plasma membrane calcium pumps by caspases: a link between apoptosis and necrosis. *Cell Death & Differentiation*. 2002;9(8):818-31, Doi: <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401042>
- [70] 70 .Fleming SM, Delville Y, Schallert T. An intermittent, controlled-rate, slow progressive degeneration model of Parkinson's disease: antiparkinson effects of Sinemet and protective effects of methylphenidate. *Behavioural Brain Research*. 2005;156(2):201-13, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.05.024>
- [71] 71 .Stefanova NA, Kozhevnikova OS, Vitovtov AO, Maksimova KY, Logvinov SV, Rudnitskaya EA, Korbolina EE, Muraleva NA, Kolosova NG. Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive

- [83] 83 .Umer H, Sharif A, Khan HM, Anjum SMM, Akhtar B, Ali S, et al. Mitigation of Neuroinflammation and Oxidative Stress in Rotenone-Induced Parkinson Mouse Model through Liposomal Coenzyme-Q10 Intervention: A Comprehensive In-vivo Study. *Inflammation*. 2025. Jan 21. doi: 10.1007/s10753-025-02237-0.
- [84] 84 .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, Doi: <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00795-4>
- [85] 85 .Aravindan A, Newell ME, Halden RU. Literature review and meta-analysis of environmental toxins associated with increased risk of Parkinson's disease. *Sci Total Environ*. 2024 Jun 25; 931:172838. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.172838.
- [77] 77 .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. *Front Neurol*. 2020 Jul 24; 11:656. doi: 10.3389/fneur.2020.00656.
- [78] 78 .Schaeffer E, Roeben B, Granert O, Hanert A, Liepelt-Scarfone I, Leks E, et al. Effects of exergaming on hippocampal volume and brain-derived neurotrophic factor levels in Parkinson's disease. 2022;29(2):441-9, Doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15165>
- [79] 79 .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 neutrophilic factors in the hippocampus of lipopolysaccharide-injected rats. *Neurosci Lett*. 2013 Mar 22; 538:54-9. doi: 10.1016/j.neulet.2013.01.039.
- [80] 80 .Fredriksson A, Stigsdotter IM, Hurtig A, Ewalds-Kvist B, Archer TJJoNT. Running wheel activity restores MPTP-induced functional deficits. *J Neural Transm (Vienna)*. 2011 Mar;118(3):407-20. doi: 10.1007/s00702-010-0474-8.
- [81] 81 .Khobkhun F, Hollands K, Hollands M, Ajjimaporn 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, Doi: <https://doi.org/10.1080/10833196.2020.1816127>
- [82] 82 .Any DA, Mirela D. Physical exercise moderates the relationship between the quality of life and cognitive outcomes in parkinson's disease patients. *Science, Movement and Health*. 2020;20(2):209-14.