

The Effect of 8 Weeks of Swimming Training Combined with Soy Extract on the Expression of FN1-ARC-NGFR-BDNF Levels Related to Neurogenesis in Mice with Polycystic Ovary Syndrome Fed a High-Fat Diet and Letrozole

Zohreh Massah¹, Farzaneh Taghian^{*1}

1. Department of Sports Physiology, Isf.C., Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women and has lifelong health effects. This study aimed to investigate the physiological effects of PCOS on neurogenesis and cognitive symptom improvement through lifestyle changes and the use of complementary and alternative medicine.

Methods: In this experimental study, 30 female C57BL/6 mice with a mean weight of 18 ± 2 kg and an age of 6 to 7 weeks were randomly divided into five groups: control group, polycystic group, polycystic + swimming exercise group, polycystic + soy group, and polycystic + exercise + soy group. Real-time PCR measured gene expression. Genes were selected with the help of bioinformatics software. ELISA evaluated luteinizing hormone (LH) concentration.

Results: FN1-ARC-NGFR-BDNF genes showed decreased expression in mice with PCOS compared to the control group. On the other hand, the expression of FN1-ARC-NGFR-BDNF genes in mice with PCOS, swimming training, and soy supplement consumption significantly increased compared to the PCOS group. Simultaneous administration of swimming training and soy supplement consumption significantly increased LH concentration ($p < 0.001$) and expression of FN1-ARC-NGFR-BDNF genes ($p < 0.05$).

Conclusion: This study showed that combining swimming training and soy extract consumption can enhance neurogenesis in a PCOS model and improve cognitive symptoms. Our findings confirm that this combination not only enhances the function of the nervous system but also contributes to overall health improvement through hormonal regulation. These results provide a new avenue for complementary therapies in the management of PCOS.

Keywords: Swimming training, Soybean, FN1, ARC, NGFR, BDNF

Please cite this article as:

Massah Z, Taghian F. The Effect of 8 Weeks of Swimming Training Combined with Soy Extract on the Expression of FN1-ARC-NGFR-BDNF Levels Related to Neurogenesis in Mice with Polycystic Ovary Syndrome Fed a High-Fat Diet and Letrozole. *ijdl*. 2025; 25(3):216-227.

***Corresponding Author:** Farzaneh Taghian; **Email:** f.taghian@iau.ac.ir

Islamic Azad University, Khorasgan Branch, University Blvd, Arqavanieh, Jey Street, Isfahan, Iran, P.O.Box: 81595-158, Tel: 09133080241

تأثیر ۸ هفته تمرین شنا همراه با دریافت عصاره سویا بر بیان سطوح FN1-ARC-NGFR-BDNF مرتبط با نوروزنر موش‌های مبتلا به پلی کیستیک از طریق مصرف رژیم غذایی پرچرب و لتروزل

زهره مساح^۱، فرزانه تقیان^{*}

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در بین زنان است و اثرات مادام‌العمر بر سلامتی دارد. هدف از این مطالعه بررسی فیزیولوژیکی تأثیر PCOS بر عملکرد نورون‌زایی و بهبود علائم شناختی از طریق تغییر سبک زندگی و استفاده از طب مکمل است.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش ماده از سویه C57BL/6 با میانگین وزنی 18 ± 2 کیلو گرم و سن ۶ تا ۷ هفته به‌طور تصادفی به پنج گروه شامل: گروه کنترل، گروه پلی کیستیک، گروه پلی کیستیک+تمرین شنا، گروه پلی کیستیک+سویا، گروه پلی کیستیک+تمرین+سویا تقسیم شدند. بیان ژن‌ها به روش Real Time-PCR سنجیده شد. ژن‌ها به کمک نرم‌افزارهای بیوانفورماتیک انتخاب شدند. میزان غلظت هورمون لوتئینی‌ز کننده (LH) از روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: زن‌های FN1-ARC-NGFR-BDNF در موش‌های مبتلا به پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل کاهش میزان بیان را نشان داد ($P < 0/001$). از سویه، بیان زن‌های FN1-ARC-NGFR-BDNF در موش‌های مبتلا به پلی کیستیک همراه با تمرین شنا و مصرف مکمل سویا به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه پلی کیستیک افزایش یافت. تجویز هم‌زمان تمرین شنا و مصرف مکمل سویا به‌طور معنی‌داری سبب افزایش غلظت LH ($P < 0/001$) و بیان زن‌های FN1-ARC-NGFR-BDNF شد ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: این پژوهش نشان داد که ترکیب تمرین شنا و مصرف عصاره سویا می‌تواند نوروزنر را در مدل PCOS تقویت کرده و علائم شناختی را بهبود بخشد. یافته‌های ما تأیید می‌کند که این ترکیب نه تنها عملکرد سیستم عصبی را ارتقا می‌دهد، بلکه از طریق تنظیم هورمونی به بهبود کلی سلامت کمک می‌کند. این نتایج مسیر تازه‌ای برای درمان‌های مکمل در مدیریت PCOS فراهم می‌سازد.

واژگان کلیدی: تمرین شنا، سویا، FN1، ARC، NGFR، BDNF

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۱

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Massah Z, Taghian F. The Effect of 8 Weeks of Swimming Training Combined with Soy Extract on the Expression of FN1-ARC-NGFR-BDNF Levels Related to Neurogenesis in Mice with Polycystic Ovary Syndrome Fed a High-Fat Diet and Letrozole. *ijdl*. 2025; 25(3):216-227.

*** نویسنده مسئول:** فرزانه تقیان، آدرس: اصفهان، خیابان جی شرقی، ارغوانیه، بلوار دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی اصفهان (خوراسگان)، کد پستی: ۸۱۵۹۵۱۵۸، تلفن: ۰۹۱۳۳۰۸۰۲۴۱، پست الکترونیک: f.taghian@iaau.ac.ir

مقدمه

براساس مطالعات اپیدمیولوژی حدود ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری در سراسر جهان از سندرم تخمدان پلی کیستیک که به عنوان PCOS^۱ نیز شناخته می شود، رنج می برند [۱]. PCOS یک وضعیت غدد درون ریز چند عاملیست که باعث عدم تخمک گذاری در زنان می شود [۱]. PCOS با گردش بیش از حد هورمون تستوسترون، توقف چرخه فولیکولی و تشکیل کیست و شرایط آترزی آشکار می شود [۱]. از آنجا که علت سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) هنوز ناشناخته است، چندین مدل حیوانی برای القای PCOS از جمله لتروزول (LET)، استرادیول والرات، دهیدرواپی آندروسترون، و تزریق زیرجلدی تستوسترون پروپونات همراه با رژیم غذایی پُرچرب (HFD)^۲ مورد بررسی قرار گرفته است [۳، ۲]. لتروزول، یک مهارکننده آروماتاز نسل سوم است که تبدیل آندروژن به استروژن را کاهش می دهد و منجر به تجمع آندروژن ها در تخمدان می شود. لتروزول می تواند به طور مؤثر PCOS را در موش ها ایجاد کند، که بسیار به فنوتیپ PCOS انسانی شباهت دارد. طبق گزارشات قبلی، پس از ۲۱ روز از تجویز LET (۱ میلی گرم بر کیلوگرم)، ویژگی های تخمدانی PCOS قابل مشاهده است [۱].

فرآیندهای بلوغ تخمک و رشد فولیکول بسیار پیچیده هستند و شامل گنادوتروپین ها، هورمون ها و سایر تنظیم کننده های داخل تخمدانی هستند. چندین مطالعه پیشنهاد کرده اند که فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)^۳ یک تنظیم کننده فیزیولوژیکی بلوغ طبیعی فولیکول است. علاوه بر این، نشان داده شده است که BDNF توانایی رشد تخمک را افزایش می دهد [۵]. هیپراندریونسم، الیگومنوره، عدم تخمک گذاری مزمن و هیپرانسولینمی تظاهرات بالینی شایع PCOS هستند. با این حال، اثر BDNF به عنوان یک عامل درمانی در زنان نابارور مبتلا به PCOS ناشناخته باقی مانده است [۵].

تمرین هوازی، اصلی ترین راهبرد غیردارویی برای کاهش مشکلات مختلف مربوط به اختلالات خلقی و بیماری های متابولیک است. تمرین ورزشی برای جلوگیری از نقایص شناختی ناشی از اختلالات مزمن مختلف مؤثر بر عملکرد عصبی پیشنهاد شده است [۶]. در این راستا، مطالعات قبلی تأیید کرده اند که تمرینات ورزشی، به ویژه تمرینات هوازی،

تکثیر سلولی در شکنج دندانه دار و انعطاف پذیری هیپوکامپ را افزایش می دهد، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز و فاکتور رشد نورون^۴ (NGF) را تنظیم می کند [۷، ۸]. اکثر مطالعات از تمرینات بر روی تردمیل برای ارزیابی تأثیر تمرین ورزشی بر اختلالات ژن های دخیل در نوروزن ناشی از پلی کیستیک استفاده کرده اند و نقش محافظتی یا تهاجمی تمرین شنا در عملکرد نوروزن هنوز مشخص نیست [۸-۶]. فعالیت بدنی همراه با کاهش وزن می تواند سطح آندروژن ها را کاهش داده و علائم بیماران را بهبود بخشد [۹].

سویا به دلیل ترکیبات تقویت کننده سلامت ذاتی مانند اسیدهای چرب امگا ۳، لکیتین ها، مهارکننده های تریپسین، پپتیدها، ساپونین ها، فیتات ها، فیتوسترول ها و ایزوفلاون ها به ویژه جنیستین، دایدزین و گلیسیتین به عنوان یک گزینه غذایی ایده آل عمل می کند [۱۰]. به همین دلیل، غذاهای مبتنی بر سویا می توانند به عنوان یک درمان در مبارزه با اختلالات سبک زندگی مختلف مانند دیابت، چاقی، پوکی استخوان و بیماری های قلبی و عروقی عمل کنند [۱۱]. ایزوفلاون ها همچنین می توانند نقش همه جانبه ای در تنظیم عملکردهای شناختی ایفا کنند [۸]. بسیاری از ویژگی های سندرم تخمدان پلی کیستیک، مانند افزایش آندروژن، مقاومت به انسولین، و التهاب احتمالاً بر نورونزایی و شناخت تأثیر می گذارد [۱۲]. با این حال، اکثر تحقیقات در مورد اثرات روانشناختی PCOS بر علائم اضطراب و افسردگی در رابطه با پریشانی ناشی از زندگی با علائم PCOS متمرکز شده است [۱۳]. آگاهی از اثرات PCOS بر نورونزایی به درمان آگاهانه تر و افزایش کیفیت زندگی جمعیت بزرگی از زنان کمک می کند.

در این بررسی، ادبیات موجود در مورد PCOS و نورونزایی را با تأکید بر تغییر سبک زندگی و استفاده از شیوه نامه های تمرینی به همراه استفاده از گیاهان دارویی ارزیابی می گردد و جنبه هایی از علائم PCOS را برجسته می کنیم که نیاز به مطالعه بیشتر با توجه به نحوه تأثیر آنها بر نورونزایی دارد. لذا، این پژوهش در نظر دارد تا به این سؤال که آیا هشت هفته تمرین شنا و مصرف عصاره سویا تأثیری بر غلظت هورمون لوتئینیزه کننده^۵ (LH) و بیان ژن های BDNF، NGFR^۶، ARC^۷ و FN1 بافت مغز موش ها مبتلا به پلی کیستیک از طریق مصرف رژیم غذایی پُرچرب و لتروزول دارد یا خیر؟ پاسخ دهد.

⁴ Nerve Growth Factor

⁵ Luteinizing Hormone

⁶ Activity-regulated cytoskeleton-associated protein gene

⁷ Fibronectin 1

¹ Polycystic Ovary Syndrome

² High Fat Diet

³ Brain-Derived Neurotrophic Factor

روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات تجربی و بنیادی، با طرح گروهی چند متغیره و از نوع کاربردی است. این مطالعه براساس کلیه دستورالعمل‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) (IR.IAU.KHUISF.REC.1400.340) انجام و تأیید شد. ۳۰ سر موش ماده نژاد C57BL/6 با میانگین وزن 18 ± 2 گرم و سن ۶ تا ۷ هفته از مؤسسه رویان خریداری و در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) در شرایط استاندارد (23 ± 4) درجه سانتی‌گراد، رطوبت 60 ± 4 و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (نور از ۸:۰۰ صبح تا ۸:۰۰ بعد از ظهر) نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگاری، موش‌ها به پنج گروه مختلف شامل: گروه کنترل (کنترل)، گروه مبتلا به پلی‌کیستیک (پلی‌کیستیک)، گروه مبتلا به پلی‌کیستیک همراه با تمرین شنا (پلی‌کیستیک+تمرین)، گروه مبتلا به پلی‌کیستیک همراه با مصرف مکمل سویا (پلی‌کیستیک+سویا)، گروه مبتلا به پلی‌کیستیک همراه با تمرین شنا و مصرف مکمل سویا (پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) تقسیم شدند. لازم به ذکر است که میزان وزن موش‌ها به صورت هفتگی مورد سنجش قرار گرفت. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و تیمار، موش‌ها با داروهای شیمیایی از طریق تزریق داخل صفاقی، کتامین (۱۰-۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۵-۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند و بافت هیپوکامپ مغز برای آزمایش‌های بیشتر جدا شد و با حفظ زنجیره دمایی سرد به آزمایشگاه بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان منتقل و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد.

۱- ناسایی ارتباط ژن‌های ضروری مرتبط با پلی‌کیستیک و مارکر های نوروزن در هیپوکامپ مغز توسط آنالیزهای بیوانفورماتیکی

به منظور تعیین مولکول‌های محوری در اختلالات شناختی ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و هاپیر آندروژنیسم در این مطالعه به مرور پایگاه داده دیسجی نت^۱ پرداختیم. سیاهه ژن‌های مربوط به اختلالات شناختی با شناسه C0338656 و سیاهه ژن‌های مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با شناسه C0032460 دریافت شد. ژن‌های مشترک بین این دو سیاهه ژنی به عنوان مولکول‌های کلیدی مشترک دخیل در محور PCOS شناخت توسط ابزار

بیوانفورماتیکی ونی^۲، مشخص گردید. شبکه برهم‌کنش‌های مولکول‌های کلیدی مشترک براساس داده‌کاو و غنی‌سازی داده‌ها در پایگاه داده STRING رسم و براساس پارامترهای شبکه در نرم‌افزار سایتو اسکپ^۳ آنالیز گردید. از میان ۲۸۶ ژن مشترک در محور PCOS-شناخت، تغییرات بیان ژن‌های NGFR، BDNF، ARC و FN1 به عنوان مارکرهای نوروزن در شناخت مورد بررسی قرار گرفت. در بررسی بیوانفورماتیکی، سیاهه ژن‌های مرتبط با PCOS شامل ۹۸۹ ژن و سیاهه ژن‌های مرتبط با اختلالات شناختی شامل ۱۶۳۰ ژن است. شبکه ژنتیکی ژن‌های مشترک براساس مستندات و با سطح اطمینان ۰/۴ در پایگاه داده استرینگ طراحی گردید و اعمال پارامترهای شبکه در نرم‌افزار سایتواسکپ، ۱۰۹ ژن در شبکه برهم‌کنش‌های ژنتیکی محور PCOS-شناخت با بالاترین درجه و مرکزیت بینایی به عنوان ژن‌های اصلی درگیر در این محور مشخص کرد (شکل ۱). در این بین، ژن‌های NGFR، BDNF، ARC و FN1 به عنوان مارکرهای محور پلی‌کیستیک و مارکرهای نوروزن مشخص گردید.

۲- القای پلی‌کیستیک و مصرف رژیم پُرچرب

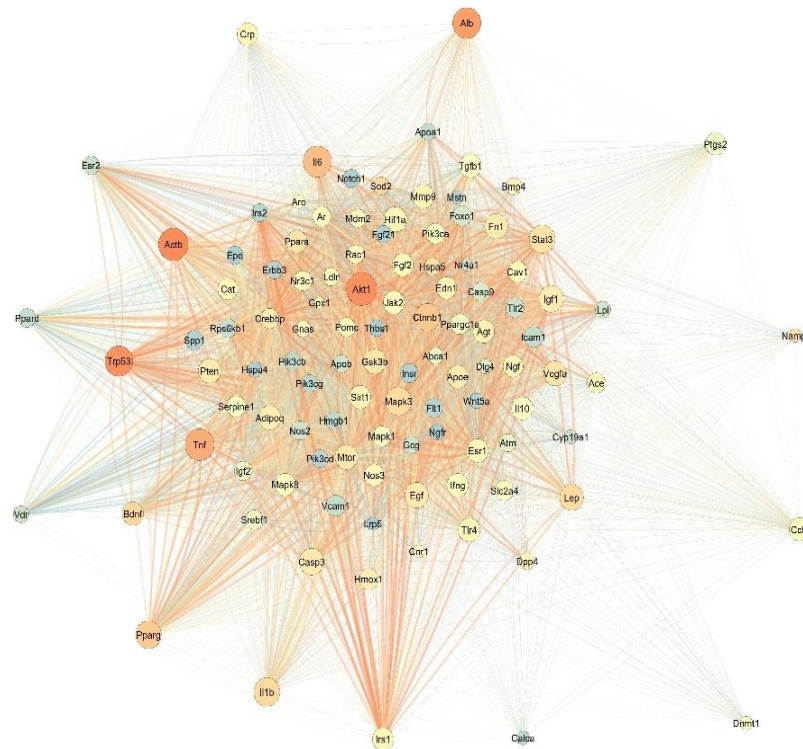
جهت القای پلی‌کیستیک لئروزول (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم) محلول در ۰/۵ درصد کربوکسی متیل سلولز یک بار در روز به مدت ۶ هفته به صورت گاواژ به موش‌ها خوراندند. سپس، به مدت ۱۲ هفته رژیم غذایی ۴۵ درصد چربی به طور آزادانه در اختیار موش‌ها جهت القای پلی‌کیستیک قرار گرفت [۴].

۳- مصرف عصاره سویا

محور زیر لپه‌های سویا از بازار گیاهان دارویی اصفهان، ایران خریداری شدند. ایزوفلاون‌ها از محور زیر لپه‌های سویا با توجه به روشی که توسط Lee و همکاران شرح داده شد، استخراج شد [۱۴]. محور زیر لپه‌های سویا با ۱۰ حجم متانول آبی ۸۰ درصد مخلوط شده و به مدت ۴ ساعت در دمای اتاق هم زده شدند. سپس عصاره متانولی در اوپراتور چرخشی در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد تغلیظ شد. مرحله نهایی آماده‌سازی شامل خشک کردن انجمادی عصاره متابولیکی غلیظ بود. عصاره ایزوفلاون برای استفاده بیشتر در دمای ۴۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. ایزوفلاون‌های سویا با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز و به مدت ۸ هفته تجویز شد [۱۵].

² Venny
³ CytoScape

¹ DisGeNET



شکل ۱- تصویر تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک

تصویر شبکه تعاملات ژنتیکی ۱۰۹ ژن مشترک با سطح اطمینان متوسط ($>0/4$ امتیاز) براساس مستندات در پایگاه داده استرینگ طراحی گردید که به عنوان ژن های کلیدی دخیل در پلی کیستیک و نوروزنر شناسایی شدند

۴- پروتکل تمرین شنا

موش ها تحت یک برنامه هشت هفته ای تمرین شنا در یک تانک گرد (قطر: ۸۰ سانتی متر، ارتفاع: ۳۰ سانتی متر) پر از آب (درجه حرارت 32 ± 4 درجه سانتی گراد) قرار گرفتند. برای جلوگیری از شناور شدن موش ها، شش موتور موج ساز در زوایای مختلف تانک قرار داده شد. در این روش، دو مرحله وجود دارد (مرحله تطبیقی و مرحله تمرین شنا). در دوره تطبیقی برای کاهش استرس ناشی از آب، حیوانات در طول هفته اول به مدت ۱۰ دقیقه در آبی کم عمق (پنج سانتی متر) جهت سازگاری با روش کار قرار داده شدند. مرحله تمرین شنا شامل پنج جلسه ششای ۱۰ دقیقه ای با فاصله استراحت ۱۰ دقیقه بین هر جلسه بود. عمق آب و مدت زمان شنا به تدریج از ۵ به ۱۵ سانتی متر و از ۲۰ دقیقه (در هفته دوم) تا ۳۰ دقیقه (از هفته چهارم) به بعد در روز افزایش یافت. این تمرین هر روز بین ساعت ۱۳:۰۰ تا ۱۵:۰۰ در یک زمان انجام شد. پس از انجام تمرین شنا، حیوانات با حوله خشک شدند و به مدت ۱۰-۱۵ دقیقه توسط بخاری برقی گرم شدند. برای ایجاد شرایط کاملاً یکسان حیوانات بدون تمرین به مدت مشابه حیوانات تمرین نکرده در حوضچه ای گرد و بدون آب قرار داده شدند.

۵- نمونه گیری خون و بافت

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش ها درحالتی که یک شب کامل ناشتا بودند (۱۴ ساعت ناشتایی) از طریق تزریق داخل صفاقی ماده بیهوشی، ترکیبی از کتامین (۱۰-۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) و زایلوزین (۵-۷ میلی گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از تأیید بیهوشی، مقدار ۱ میلی لیتر خون از بطن راست هر موش، توسط سرنگ گرفته شد و بلافاصله درون فالتون ریخته شد. پس از جمع آوری نمونه ها به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۴۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سپس سرم خون هر نمونه جدا شد و داخل میکروتیوب ۱/۵ قرارگرفت و برای اندازه گیری در آینده، در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. در این مطالعه هورمون جنسی LH با استفاده از روش الایزا (از شرکت ابلکلونال^۱) مورد ارزیابی قرار گرفت. بعد از خون گیری، بافت مغز جدا و به داخل میکروتیوب ۱/۵ میلی لیتری منتقل شد و در نیتروژن مایع قرار گرفت. سپس بافت منجمد شده جهت تلخیص mRNA در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

¹ Abclonal

شاپیرو ویلک برای نرمال سازی توزیع استفاده شد. تمامی داده ها با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (آنوا) با آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc) محاسبه گردید. نتایج به عنوان میانگین $\pm$ انحراف استاندارد (SD) نشان داده شد، و تفاوت در $P < 0/05$ نشان دهنده معنی داری در تمام تحلیل ها بود.

یافته ها

۱- تأثیر تمرین شنا و مصرف عصاره سویا بر روی وزن و غلظت LH

نتایج نشان داد که میزان تغییرات وزن بین گروه های مختلف به طور معناداری متفاوت است (جدول ۲، $\eta^2 = 0/86$ ؛ $P < 0/001$ ؛ $F(4,25) = 73/8$). میزان تغییرات وزن در موش های گروه پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش یافت (جدول ۲، $P < 0/001$). میزان وزن در گروه مبتلا به پلی کیستیک همراه با مصرف مکمل سویا (جدول ۲، $P < 0/001$) و گروه پلی کیستیک+تمرین (جدول ۲، $P = 0/009$) نسبت به گروه پلی کیستیک بهبود نشان داد. از سویی، مصرف هم زمان عصاره سویا همراه با انجام تمرین شنا (گروه پلی کیستیک+تمرین+سویا) به طور معنی داری سبب کاهش میزان وزن در مقایسه با سایر گروه ها شد (جدول ۲، $P < 0/001$).

۶- بررسی تغییرات سطح بیان ژن ها با روش Real time PCR
استخراج RNA براساس دستورالعمل شرکت سازنده یکتا تجهیز آزما با روش ترايزول از بافت هیپوکامپ مغز انجام شد. کیفیت و کمیت RNA استخراج شده با استفاده از روش اسپکتروفتومتری در طول موج های ۲۸۰/۲۶۰ انجام شد. سنتز cDNA مطابق دستورالعمل کیت بیوفکت (BIOFACT) انجام گرفت. میزان تغییرات بیان ژن ها با استفاده از تکنیک Real-Time qPCR دستگاه روتور جین ۶۰۰۰ (Rotor-Gene 6000، کوربت لایف ساینس "Corbett Life Science"، استرالیا) ارزیابی شد. طراحی توالی پرایمرها به کمک نرم افزارهای اولیگو ۷ (Oligo 7) طراحی انجام گرفت (جدول ۲). ژن *Gapdh* به عنوان ژن خانه گردان در این پژوهش استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده ها براساس مقایسه چرخه آستانه (CT) انجام شد. منحنی تکثیر هر واکنش PCR با منحنی تکثیر ژن مرجع مربوطه نرمالیز شد. در این مطالعه، اختلاف CT به دست آمده از نمونه های مورد آزمایش و نمونه های مرجع محاسبه و با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ نسبت ژن هدف به ژن مرجع اندازه گیری شد.

۷- تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل واریانس توسط نرم افزار گراف پد پریم نسخه ۹ (GraphPad Prism) انجام شد. همچنین در این مطالعه از آزمون

جدول ۱- توالی پرایمر

GENE	NCBI ID	FORWARD PRIMER (5'-3')	REVERSE PRIMER (5'-3')	TEMPERATURE (°C)
FN1	NM_010233	CCCTATCTCTGATACCGTTGTCC	TGCCGCAACTACTGTGATTCGG	۶۰
NGFR	NM_033217	GGAGAGAACTGCACAGCGACA	CAGGCTACTGTAGAGGTTGCCA	۶۰
BDNF	NM_007540	GGCTGACACTTTTGAGCACGTC	CTCCAAAGGCACTTGACTGCTG	۶۰
ARC	NM_018790	GCTGGAAGAAGTCCATCAAGGC	ACCTCTCCAGACGGTAGAAGAC	۶۰
GAPDH	NM_008084	CATCACTGCCACCCAGAAGACTG	ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTCCAG	۶۰

FN 1: Fibronectin 1; NGFR: Nerve Growth Factor Receptor; BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor; ARC: Activity-Regulated Cytoskeleton-associated protein; GAPDH: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

جدول ۲- میزان تغییرات وزن

P-VALUE	پلی کیستیک+تمرین+سویا	پلی کیستیک+سویا	پلی کیستیک+تمرین	پلی کیستیک	کنترل	متغیرها
$P < 0/05$	$33/2 \pm 0/6^{*†\ddagger\$}$	$38/6 \pm 2/1^{*†\ddagger}$	$35/3 \pm 1/16^{*†}$	$42/5 \pm 1/6^{*}$	$29 \pm 1/1$	وزن بدن (گرم)

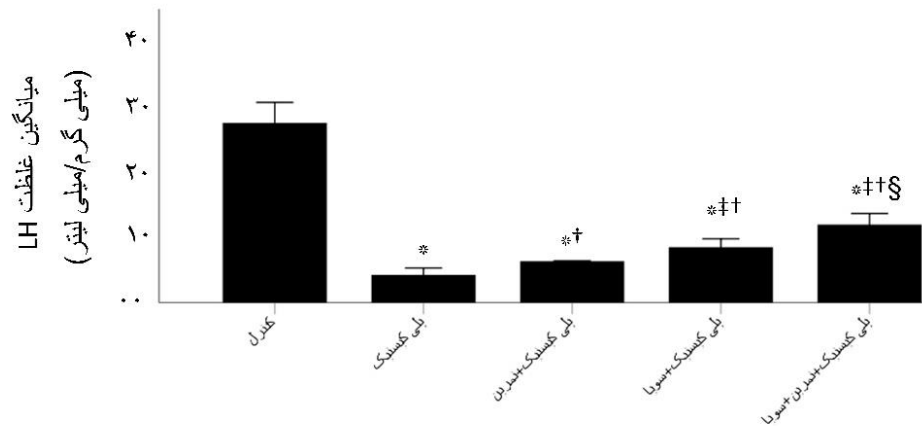
* نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه های آزمایشی با گروه کنترل است ($P < 0/05$). ‡ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه های آزمایشی با گروه پلی کیستیک است ($P < 0/05$). $^{\$}$ نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+تمرین است. † نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+سویا است ($P < 0/05$).

نتایج نشان داد که میزان تغییرات غلظت LH بین گروه‌های مختلف به‌طور معناداری متفاوت است (نمودار ۲، $F(4,25) = 134/3$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/847$). اثر اندازه این یافته‌ها نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه این مداخلات در بهبود میزان تغییرات غلظت LH است (نمودار ۲، $F(4,25) = 134/3$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/847$). میزان غلظت LH به‌طور معنی‌داری در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک (گروه پلی‌کیستیک) نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (نمودار ۲، $P < 0/001$). از سویی، براساس نتایج مشخص شد که غلظت LH در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک همراه با تمرین شنا (نمودار ۲، $P = 0/006$) و گروه مبتلا به پلی‌کیستیک همراه با مصرف مکمل سویا (نمودار ۲، $P < 0/001$) به‌طور معناداری نسبت به گروه پلی‌کیستیک افزایش نشان داد. علاوه بر این، مصرف هم‌زمان عصاره سویا همراه با انجام تمرین شنا (گروه پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) به‌طور معنی‌داری میزان غلظت LH را افزایش داد (نمودار ۲، $P < 0/001$).

۲- تأثیر تمرین شنا و مصرف عصاره سویا بر بیان ژن‌های ژن‌های FN1-ARC-NGFR-BDNF در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک

نتایج نشان داد که میزان بیان ژن FN1 بین گروه‌های مختلف به‌طور معناداری متفاوت است (نمودار ۳ الف، $F(4,25) = 71/08$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/92$). اثر اندازه این یافته‌ها نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه این مداخلات در بهبود میزان بیان ژن FN1 است (نمودار ۳ الف، $F(4,25) = 71/08$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/92$). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان بیان ژن FN1 در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (نمودار ۳ الف، $P < 0/001$). همچنین، مصرف مکمل سویا (نمودار ۳ الف، $P < 0/001$) و انجام تمرینات شنا (نمودار ۳ الف، $P = 0/009$) به‌ترتیب منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن FN1 در گروه‌های پلی‌کیستیک+تمرین و پلی‌کیستیک+سویا شد. از سویی، مصرف هم‌زمان عصاره سویا (گروه پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) همراه با انجام تمرینات شنا سبب افزایش معنی‌دار میزان بیان نسبی FN1 شده است (نمودار ۳ الف-ج، $P < 0/001$). میزان بیان ژن BDNF بین گروه‌های مختلف به‌طور معناداری متفاوت است (نمودار ۳ ب، $F(4,25) = 132/4$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/95$). اثر اندازه برای BDNF نیز تأکید دارد بر اثربخشی تمرینات و مکمل سویا در بهبود وضعیت ژن بوده است

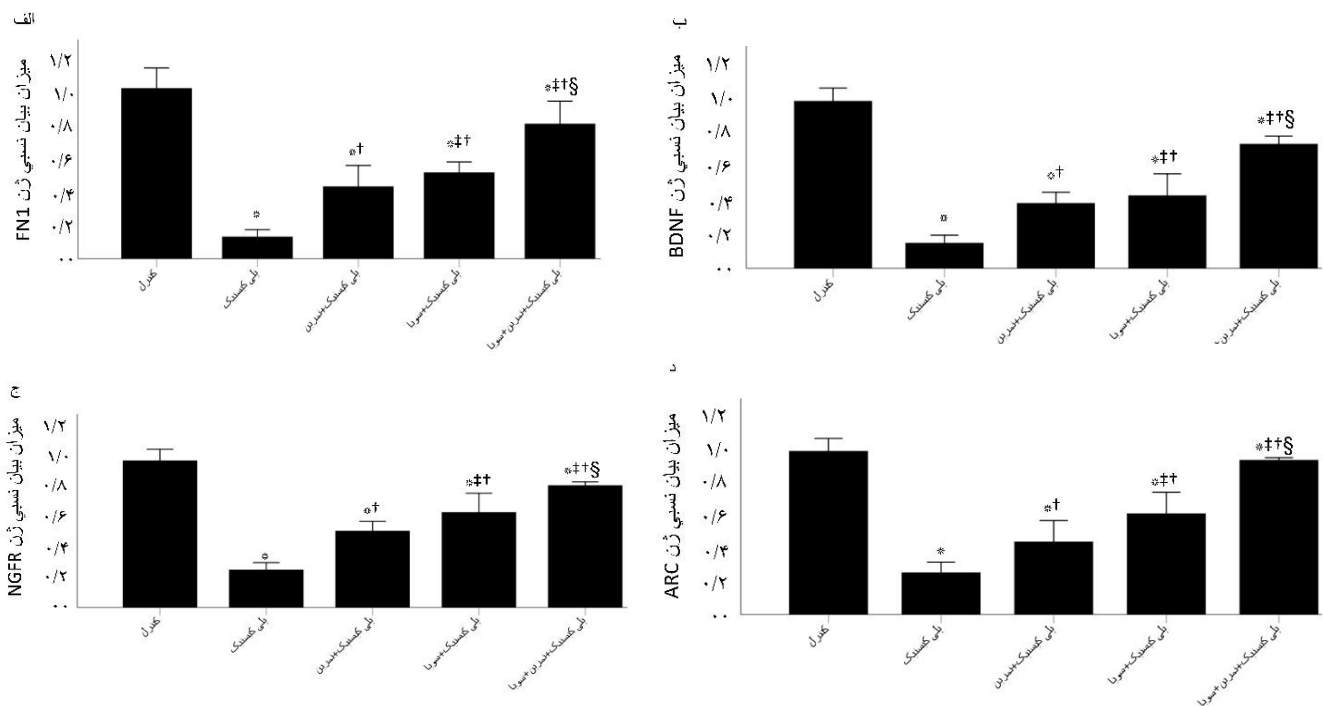
(نمودار ۳ ب، $F(4,25) = 132/4$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/95$). نتایج نمودار ۳ ب نشان می‌دهد که میزان بیان ژن BDNF در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (نمودار ۳ ب، $P < 0/001$). همچنین، میزان بیان ژن BDNF در گروه پلی‌کیستیک+سویا (نمودار ۳ ب، $P < 0/001$) و گروه پلی‌کیستیک+تمرین (نمودار ۳ ب، $P = 0/001$) به‌طور معناداری افزایش یافت. از سویی، مصرف هم‌زمان عصاره سویا (گروه پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) همراه با انجام تمرینات شنا سبب افزایش معنی‌دار میزان بیان نسبی BDNF شده است (نمودار ۳ ب، $P < 0/001$). میزان بیان ژن NGFR نیز در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری داشته است (نمودار ۳ ج، $F(4,25) = 103/8$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/94$). مصرف مکمل سویا به‌طور چشم‌گیری بیان NGFR را در گروه‌های پلی‌کیستیک+تمرین (نمودار ۳ ج، $P = 0/001$) و پلی‌کیستیک+سویا (نمودار ۳ ج، $P = 0/001$) افزایش داد. همچنین، مصرف هم‌زمان عصاره سویا (گروه پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) همراه با انجام تمرینات شنا سبب افزایش معنی‌دار میزان بیان نسبی NGFR شده است (نمودار ۳ ب، $P < 0/045$). از سویی، میزان بیان ژن ARC بین گروه‌های مختلف به‌طور معناداری متفاوت است (نمودار ۳ الف، $F(4,25) = 166/9$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/96$). اثر اندازه این یافته‌ها نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه این مداخلات در بهبود میزان بیان ژن FN1 است (نمودار ۳ ج، $F(4,25) = 166/9$; $P < 0/001$; $\eta^2 = 0/96$). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که میزان بیان ژن ARC در موش‌های مبتلا به پلی‌کیستیک به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (نمودار ۳ د، $P < 0/001$). همچنین، مصرف مکمل سویا (نمودار ۳ د، $P = 0/001$) و انجام تمرینات شنا (نمودار ۳ د، $P = 0/032$) به‌ترتیب منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن ARC در گروه‌های پلی‌کیستیک+تمرین و پلی‌کیستیک+سویا شد. همچنین، مصرف هم‌زمان عصاره سویا (گروه پلی‌کیستیک+تمرین+سویا) همراه با انجام تمرینات شنا سبب افزایش معنی‌دار میزان بیان نسبی ARC شده است (نمودار ۳ د، $P < 0/001$).



نمودار ۱- تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر غلظت LH در پلاسمای موش‌های مبتلا پلی کیستیک

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نمایش داده شده است. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید.

* نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل است ($P < 0/05$). † نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک است ($P < 0/05$). ‡ نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+تمرین است. § نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+سویا است ($P < 0/05$).



نمودار ۲- تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر بیان ژن‌های FN1, BDNF, NGFR و ARC در بافت هیپوکامپ مغز موش‌های مبتلا پلی کیستیک

الف) تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر تغییرات بیان ژن FN1 در موش‌های مبتلا پلی کیستیک. ب) تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر تغییرات بیان ژن BDNF در موش‌های مبتلا پلی کیستیک. ج) تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر تغییرات بیان ژن NGFR در موش‌های مبتلا پلی کیستیک. د) تأثیر مصرف مکمل سویا و تمرین شنا بر تغییرات بیان ژن ARC در موش‌های مبتلا پلی کیستیک. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نمایش داده شده است. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. ژن GAPDH به عنوان ژن خانه گردان در این پژوهش استفاده شد. آنالیز بیان ژن‌ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ محاسبه و ارزیابی گردید.

* نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه کنترل است ($P < 0/05$). † نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک است ($P < 0/05$). ‡ نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+تمرین است. § نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی با گروه پلی کیستیک+سویا است ($P < 0/05$).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بیان ژنهای FN1-ARC-NGFR-BDNF در موشهای مبتلا به پلی کیستیک همراه با تمرین شنا و مصرف مکمل سویا به طور معنی داری نسبت به گروه پلی کیستیک افزایش یافته است. براساس داده های به دست آمده تأثیر همزمان تمرین شنا و مصرف مکمل سویا به طور معنی داری سبب افزایش غلظت LH و بیان ژنهای FN1-ARC-NGFR-BDNF شده است.

مطالعات انجمن گسترده ژنوم^۱ (GWAS) تعداد زیادی از انواع درگیر ژن در مسیرهای مهم مربوط به اختلالات غدد درون ریز و هیپراندرونیسم مشاهده شده در پاتوفیزیولوژی PCOS را شناسایی کرده است. یک شبکه پیچیده درگیر در تنظیم تکثیر سلولی، متابولیسم انسولین، رشد و بلوغ فولیکولی، تنظیم هورمونی و حساسیت به دیابت برای استروئیدوزنر تخمدان و بلوغ سلولهای تخمدانی و توسعه PCOS مورد نیاز است. نتایج نشان داد که غلظت LH در موشهای مبتلا به پلی کیستیک همراه با تمرین شنا (گروه پلی کیستیک+تمرین)، گروه مبتلا به پلی کیستیک همراه با مصرف مکمل سویا (گروه پلی کیستیک+سویا) به طور معنی داری نسبت به گروه پلی کیستیک افزایش یافته است [۱]. شواهد نشان می دهد که HFD می تواند واکنش های التهابی هیپوتالاموس را القاء کند که منجر به متابولیسم غیرطبیعی گلوکز و لیپید می شود و بیشتر منجر به چاقی و IR می شود [۴]. اخیراً، Wang و همکاران یک مدل PCOS-IR را ارزیابی کردند که در آن حیوانات به مدت ۳۰ روز HFD و LET دریافت کردند [۱۶]. محققان دریافتند که سطوح انسولین ناشتا و ارزیابی مدل هومئوستاتیک-IR به طور قابل توجهی در این مدل افزایش یافته است. ترکیب طولانی مدت HFD و LET می تواند PCOS-IR را القاء کند و در عین حال بر اشکالات مرتبط با مدل PCOS القا شده با LET به تنهایی غلبه کند [۱۶]. در این مطالعه، هدف محققین ارزیابی مدل PCOS-IR با استفاده از HFD و LET طولانی مدت در موش ها برای غلبه بر اشکالات مدل القاء شده با LET بود. شایان ذکر است، مدل PCOS-IR تمام ویژگی های PCOS انسانی را نشان داد. گروه LET + HFD مصرف خوراک کمتری را در مقایسه با گروه LET و گروه کنترل نشان داد، که می تواند به محتوای چربی بالا (۴۵ درصد انرژی حاصل از چربی) در رژیم غذایی نسبت داده شود، که در مقایسه با رژیم غذایی کنترل باعث دریافت کالری بالا می شود. لیو و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که گروه LET + HFD تغییرات قابل توجهی در وزن بدن، سطح گلوکز خون ناشتا، عدم تحمل گلوکز، IR، بیلی روبین مستقیم و سطوح ALT ارائه

¹ Genome-Wide Association Studies

کردند، که ممکن است به وجود چربی گاو در گروه LET + HFD نسبت داده شود که منجر به بیماری کبد چرب غیر الکلی، دیس لیپیدی و عدم تحمل گلوکز می شود [۱۷]. تحقیقات نشان داده است، سطوح TNF- α در هر دو گروه LET و LET + HFD در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت که می تواند حاکی از ارتباط مثبت سطح TNF- α و آندروژن باشد. همچنین تستوسترون به طور قابل توجهی بیان TNF- α را افزایش می دهد و مسیر سیگنالینگ NF-kB را فعال می کند که خود حلقه بازخورد مثبتی در تولید تستوسترون است [۱۸]. سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) به عنوان اختلالی در عملکرد تخمدانی تعریف می شود، اما شواهد به نقش حیاتی مغز در پاتوژنز و پاتوفیزیولوژی آن اشاره دارد. یک ویژگی کلیدی این اختلال، اختلال در بازخورد منفی هورمون استروئیدی به شبکه عصبی GnRH است که مسئول تنظیم باروری است. این اختلال به افزایش بیش از حد آندروژن مرتبط است و می تواند منجر به بیش فعالی محور عصبی-غدد درون ریز شود که چرخه های معیوب در تولید مثل ایجاد می کند. همچنین، شواهد نشان می دهد که قرار گرفتن در معرض آندروژن های بالا در رحم می تواند به ایجاد PCOS در بزرگسالی منجر شود [۱۹]. افزایش سطح سرمی هورمون تستوسترون، FSH و شاخص آندروژن های آزاد و کاهش استروژن، LH و پروژسترون در موش های صحرایی دریافت کننده لئروزول نسبت به گروه کنترل دیده شده است [۲۰].

عوامل نوروتروفیک با مراحل اولیه فولیکولوژن تخمدان مرتبط بوده و اخیراً اثرات آنها بر مرحله نهایی رشد فولیکولی گزارش شده است. شواهد فزاینده ای از این فرضیه حمایت می کند که BDNF بلوغ تخمک و تشکیل بلاستوسیست را افزایش می دهد. هیپراندرونیسم، الیگومنوره، عدم تخمک گذاری مزمن و هیپرانسولینمی تظاهرات بالینی شایع PCOS هستند. با این حال، اثر BDNF به عنوان یک عامل درمانی در زنان نابارور مبتلا به PCOS ناشناخته باقی مانده است [۵].

طب مکمل و جایگزین همراه با داروهای تجاری/معمولی می تواند بیشترین دستاورد را به عنوان درمان ترکیبی پزشکی در جبران علائم بیماری را داشته باشد. درمان پزشکی مرسوم با تکنیک های طب مکمل و جایگزین ترکیب می شود که با تحقیقات علمی بی خطر و مؤثر هستند [۲۱، ۷]. تمرین ورزشی به عنوان یک درمان مقرون به صرفه، ساده و مؤثر برای پیشگیری و درمان انواع پاسخ های التهابی، استرس اکسیداتیو، مرگ سلولی، تکثیر، بقا، و تهاجم/متاستاز شناخته شده است [۶]. به خوبی ثابت شده است که کاهش وزن از طریق محدودیت انرژی و فعالیت بدنی می تواند منجر به بهبود عملکرد تولید مثل و ویژگی های هورمونی در زنان چاق و دارای اضافه وزن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک شود [۲۲]. تمرین شنا می تواند نوروزنر و شناخت را بهبود بخشد، ضد التهاب عصبی و رشد مجدد را در سیستم عصبی محیطی تقویت کند، درد نوروپاتیک را کاهش دهد و توده و عملکرد عضلانی

کننده بتا^۱ (TGF- β) تقویت کند و باعث کاهش واکنش‌های التهابی و ژن‌های مرتبط با التهاب شود [۳۳-۳۱]. از طرفی، این مطالعه دارای چندین محدودیت بود، از جمله اینکه عدم استفاده از دوزهای مختلف عصاره سویا در حیوانات مدل پلی‌کیستیک بود. محدودیت دیگر مطالعه به بررسی اثرات کلی پرداخته و ممکن است سازکارهای دقیق بیولوژیکی که منجر به تغییرات مشاهده شده می‌شوند، به‌طور کامل بررسی نشده است، و زمان ۸ هفته‌ای مطالعه ممکن است برای مشاهده اثرات بلندمدت و پایدار درمان کافی نباشد. اثرات ممکن است در طول زمان تغییر کنند و نیاز به بررسی‌های طولانی‌مدت دارند.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، این مطالعه نشان داد که ترکیب تمرین شنا و مصرف عصاره سویا می‌تواند اثرات مثبتی بر نوروژنز و بیان ژن‌های مرتبط با رشد عصبی در مدل PCOS داشته باشد. این مداخلات نه تنها موجب افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک شدند، بلکه سطح LH را نیز بهبود بخشیدند. نتایج این مطالعه از استفاده از راهکارهای غیر دارویی مانند تمرینات ورزشی و مکمل‌های گیاهی برای بهبود علائم شناختی و نوروژنز در بیماران مبتلا به PCOS حمایت می‌کند. تحقیقات بیشتر برای بررسی سازکارهای دقیق این تأثیرات و امکان تعمیم آن به مدل‌های انسانی مورد نیاز است. افزایش نوروژنز، که با تنظیم دگرگونی عوامل کلیدی نوروتروفیک (BDNF, NGFR, ARC, FN1) نشان داده می‌شود، اهمیت مداخلات سبک زندگی را در مدیریت PCOS نشان می‌دهد. این تحقیق بر پتانسیل ادغام ورزش هوازی و اصلاح رژیم غذایی به‌عنوان راهبردهای مؤثر برای کاهش چالش‌های شناختی و متابولیک زنان مبتلا به PCOS تأکید می‌کند. در نتیجه، یافته‌های ما از بررسی بیشتر ورزش‌های هوازی ترکیبی و مداخلات غذایی به‌عنوان رویکردهای مناسب برای بهبود نوروژنز و سلامت متابولیک کلی در بیماران PCOS حمایت می‌کنند. این می‌تواند راه را برای توسعه راهبردهای درمانی جامعی هموار کند که هم جنبه‌های عصبی و هم جنبه‌های متابولیک این سندرم را مورد توجه قرار می‌دهد و در نهایت کیفیت زندگی افراد مبتلا را افزایش می‌دهد.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

سپاسگزاری

این مطالعه براساس کلیه دستوالعمل‌های کار با حیوانات آزمایشگاهی

را بهبود بخشید [۲۳، ۷]. در سال ۲۰۱۹ نیز Maejima و همکاران نشان دادند که انجام تمرینات هوازی به‌عنوان یک راهکار درمانی باعث افزایش بیان فاکتورهای رشد عصبی نظیر BDNF در مغز می‌شوند که این فاکتورهای رشد با اتصال به گیرنده‌های خود نظیر TrkB و راه‌اندازی مسیرهای پیام‌رسانی تکثیر سلولی نرخ بقای نورون‌ها در مغز را افزایش می‌دهد [۲۴]. رژیم غذایی غنی شده با ایزوفلاون‌ها، اسیدهای چرب امگا ۳، لکیتین‌ها، مهارکننده‌های تریپسین، پپتیدها، سایونین‌ها، فیتات‌ها، فیتوسترول‌ها و ایزوفلاون‌ها به‌ویژه جنیستین، دایدزین و گلیسیتین به‌عنوان یک کاندید غذایی ایده‌آل در درمان و مبارزه با اختلالات سبک زندگی مختلف مانند دیابت، چاقی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی عمل کنند [۱۰]. عوامل متعددی مانند تجویز، دوز، متابولیسم، مصرف سایر مواد دارویی، نوع گیرنده‌های استروژن و وجود یا عدم وجود استروژن درون‌زا بر فعالیت و فراهمی زیستی ایزوفلاون‌ها تأثیر می‌گذارد. یک مطالعه نشان داد که مصرف غذاهای غنی شده با فیبر سویا منجر به کاهش وزن بدن و محتوای چربی می‌شود که به پیشگیری از علائم چاقی، چربی خون بالا و فشار خون بالا کمک می‌کند [۲۵]. یک مطالعه اخیر نقش بالقوه ایزوفلاون‌های سویا (SI) را در حفظ عملکردهای سد روده در خوکچه‌های از شیر گرفته نشان داد که با لیپوپلی ساکاریدها به چالش کشیده می‌شوند [۲۶]. فیتستروژن‌ها در رژیم غذایی ممکن است در تعدیل بیماری‌های مرتبط با هورمون به‌دلیل شباهت ساختاری آنها با استروژن‌هایی مانند β -estradiol و diethylstilbestrol نقش داشته باشند. با توجه به این پدیده، ایزوفلاون‌های سویا از طریق مسیرهای سیگنالینگ جایگزین، اثرات ضد و/یا استروژنی ضعیفی دارد [۲۷]. تجویز داخل صفاقی رژیم غذایی سرشار از سویا با غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثرات آنتی‌اکسیدانی و محافظت کننده عصبی برای جلوگیری از آسیب سلولی ناشی از ایسکمی مغزی در موش‌های صحرایی نر نشان داد [۲۸]. توانایی یادگیری و حافظه با پیش‌درمانی با ایزوفلاون‌های سویا افزایش یافت که با کاهش قابل توجه سیتوکین‌های التهابی، پاسخ التهابی ناشی از β -آملوئید را کاهش داد، باعث کاهش بیان TLR4 و بیان NF- κ B در موش‌های ویستار نر شد [۲۹]. اگرچه بسیاری از مطالعات در مورد جنبه مثبت ایزوفلاون‌های سویا در بهبود عملکردهای شناختی توضیح داده‌اند [۳۰]؛ با این حال، هنوز برخی از مطالعات متناقض وجود دارد. در موش‌های PCOS ناشی از لتروزول، ایزوفلاون‌های سویا ممکن است با مهار فعال شدن مسیر سیگنالینگ NF- κ B آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی را کاهش دهند، در نتیجه اختلالات هورمونی سرم را تنظیم کرده و مورفولوژی و عملکرد تخمدان‌های پلی‌کیستیک را بهبود می‌بخشند. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش ممکن است مقاومت بافت چربی را در برابر التهاب مزمن ناشی از چاقی از طریق مسیرهای سیگنالی مانند انسولین و فاکتور رشد تبدیل

¹ Transforming growth factor beta

توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان (IR.IAU.KHUISF.REC.1400.340) انجام و تأیید شده است. این طرح

فاقد گرنت بوده است.

Reference

1. Rafiei S, Edalatmanesh MA. The effect of swimming training, Gallic acid and high-fat diet on the serum levels of sex hormones in rats with polycystic ovary syndrome. *KAUMS Journal (FEYZ)*. 2018;22(6):564-72.
2. Bahadorani M, Tavalaei M, Abedpoor N, Ghaedi K, Nazem MN, Nasr-Esfahani MH. Effects of branched-chain amino acid supplementation and/or aerobic exercise on mouse sperm quality and testosterone production. *Andrologia*. 2019; 51(2):e13183.
3. Akbarian F, Rahmani M, Tavalaei M, Abedpoor N, Taki M, Ghaedi K, et al. Effect of different high-fat and advanced glycation end-products diets in obesity and diabetes-prone C57BL/6 mice on sperm function. *International Journal of Fertility & Sterility*. 2021; 15(3):226.
4. Begum N, Manipriya K, Veeresh B. Role of high-fat diet on letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2022; 917:174746.
5. Zhang Q, Liu D, Zhang M, Li N, Lu S, Du Y, et al. Effects of brain-derived neurotrophic factor on oocyte maturation and embryonic development in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Reprod Fertil Dev*. 2016; 28(12):1904-15.
6. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabaei F. Physical activity ameliorates the function of organs via adipose tissue in metabolic diseases. *Acta Histochem*. 2022; 124(2):151844.
7. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabaei F. Cross brain-gut analysis highlighted hub genes and lncRNA networks differentially modified during leucine consumption and endurance exercise in mice with depression-like behaviors. *Molecular Neurobiology*. 2022; 59(7):4106-23.
8. Hajibabaei F, Abedpoor N, Taghian F, Safavi K. A cocktail of polyherbal bioactive compounds and regular mobility training as senolytic approaches in age-dependent Alzheimer's: the in silico analysis, lifestyle intervention in old age. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2023; 73(2-3):171-84.
9. Banting LK, Gibson-Helm M, Polman R, Teede HJ, Stepto NK. Physical activity and mental health in women with polycystic ovary syndrome. *BMC women's health*. 2014; 14(1):1-9.
10. Garg S, Lule VK, Malik RK, Tomar SK. Soy Bioactive components in functional perspective: A review. *International Journal of Food Properties*. 2016; 19(11):2550-74.
11. Xiao C. Functional soy products. *Functional foods*: Elsevier; 2011. p. 534-56.
12. Perović M, Wugalter K, Einstein G. Review of the effects of polycystic ovary syndrome on Cognition: Looking beyond the androgen hypothesis. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2022:101038.
13. Barry J, Qu F, Hardiman P. An exploration of the hypothesis that testosterone is implicated in the psychological functioning of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Medical hypotheses*. 2018; 110:42-5.
14. Lee Y-B, Lee HJ, Kim KS, Lee J-Y, Nam S-Y, Cheon S-H, et al. Evaluation of the preventive effect of isoflavone extract on bone loss in ovariectomized rats. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*. 2004; 68(5):1040-5.
15. Sankar P, Zachariah B, Vickneshwaran V, Jacob SE, Sridhar M. Amelioration of oxidative stress and insulin resistance by soy isoflavones (from Glycine max) in ovariectomized Wistar rats fed with high fat diet: the molecular mechanisms. *Experimental Gerontology*. 2015; 63:67-75.
16. Wang M-X, Yin Q, Xu X. A rat model of polycystic ovary syndrome with insulin resistance induced by letrozole combined with high fat diet. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020; 26:e922136-1.
17. Liu M, Wang DQ-H, Black DD, Tso P. Differential effect of four-week feeding of different dietary fats on the accumulation of fat and the cholesterol and triglyceride contents in the different fat depots. *Nutrients*. 2020; 12(11):3241.
18. Lang Q, Yidong X, Xueguang Z, Sixian W, Wenming X, Tao Z. ETA-mediated anti-TNF- α therapy ameliorates the phenotype of PCOS model induced by letrozole. *PloS one*. 2019; 14(6):e0217495.
19. Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2019; 160(10):2230-42.
20. Miri M, Karimi Jashni H, Alipour F. Effect of exercise intensity on weight changes and sexual hormones (androstenedione and free testosterone) in female rats with estradiol valerate-induced PCOS. *Journal of ovarian research*. 2014;7(1):1-7.
21. Hajibabaei F, Abedpoor N, Safavi K, Taghian F. Natural remedies medicine derived from flaxseed (secoisolaricresinol diglucoside, lignans, and α -linolenic acid) improve network targeting efficiency of diabetic heart conditions based on computational chemistry techniques and pharmacophore modeling. *Journal of Food Biochemistry*. 2022; 46(12):e14480.
22. Cheema BS, Vizza L, Swaraj S. Progressive resistance training in polycystic ovary syndrome: can pumping iron improve clinical outcomes? *Sports medicine*. 2014; 44:1197-207.
23. Mahalakshmi B, Maurya N, Lee S-D, Bharath Kumar V. Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(16):5895.
24. Maejima H, Inoue T, Takamatsu Y. Therapeutic exercise accompanied by neuronal modulation to enhance neurotrophic factors in the brain with central nervous system disorders. *Physical Therapy Research*. 2019; 22(1):38-43.
25. Hu X, Gao J, Zhang Q, Fu Y, Li K, Zhu S, et al. Soy fiber improves weight loss and lipid profile in overweight and obese adults: a randomized controlled trial. *Molecular nutrition & food research*. 2013; 57(12):2147-54.
26. Zhu C, Wu Y, Jiang Z, Zheng C, Wang L, Yang X, et al. Dietary soy isoflavone attenuated growth performance and intestinal barrier functions in weaned piglets challenged with lipopolysaccharide.

- International Immunopharmacology*. 2015; 28(1):288-94.
27. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-oestrogens. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2003; 17(2):253-71.
 28. Aras AB, Guven M, Akman T, Alacam H, Kalkan Y, Silan C, et al. Genistein exerts neuroprotective effect on focal cerebral ischemia injury in rats. *Inflammation*. 2015; 38:1311-21.
 29. Ding B, Ma W, He L, Zhou X, Yuan L, Yu H, et al. Soybean isoflavone alleviates β -amyloid 1-42 induced inflammatory response to improve learning and memory ability by down regulation of Toll-like receptor 4 expression and nuclear factor- κ B activity in rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2011; 29(5):537-42.
 30. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003; 75(3):721-9.
 31. Abedpoor N, Hajibabaie F. Physical Activity Regulates and Mediates the Signaling Pathway and Pathophysiological Mechanisms of the Neuroinflammation and Neurodegenerative. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2024 (In Press).
 32. Safavi K, Hajibabaie F, Abedpoor N. Bioinformatics and Chemoinformatics Analysis Explored the Role of *Linum usitatissimum* in Diabetic Heart Conditions: Experimental Analysis in H9c2 Rat Embryonic Cardiomyocytes Cell Lines. *Journal of Medical Signals & Sensors*. 2024; 14(9):27.
 33. Abedpoor N, Taghian F, Hajibabaie F. Exploring the dynamics of exercise intensity on male fertility and reproductive health: advancements and implications for fertility research. *Frontiers in Reproductive Health*. 2024; 6:1423916