اثر پیش درمان تمرین اختیار با GDNF در برابر ضایعه القاء شده و تزریق درون بطنی۶- هیدروکسی دوپامین در ساقه مغز موشهای صحرایی نر

راضیه محمدی [۱]✉، ضیاء فلاح محمدی [۲]، خدیجه آقاجانی [۳]، ابوالقاسم تقوی هلق [۴]

۱. مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد هادی شهر، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران،بابلسر،ایران
۳. کارشناس ارشد دانشگاه آزاد، واحد مازندران
۴. عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد هادی شهر، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۹۲/۱۲/۲۰ **تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۹/۱۰**

چکیده

هدف پژوهش: تحقیقات پیشین نشان می دهند تمرین ورزشی می تواند تاثیر مثبتی بر روی سلامتی بیماران پارکینسونی اعمال کند. تتوجه به اینکه بیماری پارکینسون دومین بیماری شایع تحلیل نرونی است و افراد بسیاری را به خود مبتلا کرده است این پژوهش به بررسی این موضوع می پردازد که آیا دوازده هفته تمرین اختیاری بر سطوح GDNF ساقه مغز موش های در معرض تزریق درون بطنی۶- هیدروکسی دوپامین که موجب ایجاد مدل پارکینسونی می شود تاثیر دارد؟ **روش تحقیق:** در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم، کنترل پارکینسونی،تمرین سالم و گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد (تمرین_تیمار)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفتند. پس از ۱۲ هفته،۶ هیدروکسی دوپامین به داخل بطن راست مغز تزریق شد و نهایتا پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی، بافت برداری انجام و سطح GDNF ساقه مغز با روش ELISA اندازه گیری شد. داده‌ها به روش آزمون آماری واریانس یکطرفه بین گروهها و آزمون تعقیبی توکی مورد مقایسه قرارگرفت. سطح معنی داری۰/۰۵ ≥P در نظر گرفته شد. **نتایج:** سطوح GDNF ساقه مغز گروه کنترل پارکینسون در مقایسه با گروه تمرین سالم کاهش معنی داری داشت (P=۰/۰۱۵). GDNF در گروه تمرین پارکینسون در مقایسه با کنترل پارکینسون افزایش معنی داری داشت (P=۰/۰۱۵). بین گروه تمرین سالم و گروه تمرین پارکینسون با کنترل سالم تفاوت معناداری وجود نداشت (بترتیب P=۰/۸۷، P=۰/۹۵) و نیز بین گروه کنترل و کنترل پارکینسون تفاوت معنادار بود (P=۰/۰۰۴). **نتیجه‌گیری:** :نتیجه این پژوهش نشان داد که پیش درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری سبب افزایش سطح GDNF ساقه مغز شده و می تواند از آثار سمی ۶-هیدروکسی دوپامین جلوگیری کند. در نتیجه، به نظر می رسد ورزش اختیاری نقش حفاظتی در برابر ضایعات القایی ناشی از تزریق سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین در ساقه مغز آزمودنی های پارکینسونی ایفا می کند.

کلید واژه‌ها: تمرین اختیاری، ۶-هیدروکسی دوپامین،GDNF

The pre-teatment effect of voluntary exercise by GDNF on lesion injectioned by 6-hydroxydopamine in brain stem of male rats

Abstract

Background&Purpose: The purpose of this research was to investigate the protective effect of voluntary exercise by GDNF on lesion induced by 6-hydroxydopamine in brainstem of male rats. Methods: In this study, 24 Wistar rats were randomly divided into four groups: healthy control, Parkinson-control, healthy-exercise, Parkinsonian group, that first exercised and then Parkinson was induced (Practice-treated). Subjects in exercise group were kept in special cages geared with running wheels for 12 weeks. After 12 weeks, 6-OHDA was injected into the right ventricle of the brain and five days after intraventricular injection, sampling was performed and GDNF level of brainstem was measured by ELISA method. Data were analyzed statistically by oneway ANOVA test and tukey post hoc. Results: The level of brain stem GDNF in parkinsonian-control have significantly decrease when compared with healthy training group (P=0.015). GDNF in parkinsonian-exercise have significantly increasewhen compared with parkinsonian-control (P=0.015).there are not significantly difference between healthy-exercise and parkinsonian-exercise with healthy-control respectively (P=0.87) and (P=0.95). difference between healthy-control and parkinsonian control was signifant (P=0.004). Conclusion: The findings of the present study show that pre-treatment with voluntary exercise can increase GDNF level of brain stem and can protect brainstem neurons against lesion by 6-OHDA toxicity.

Keywords: Voluntary exercise, 6-hydroxydopamine,GDNF

✉ **نویسنده مسئول:** راضیه محمدی شماره تماس: ۰۹۳۷۴۳۷۲۳۶۷

آدرس: مازندران، بابلسر، پردیس دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی.

مقدمه:

بیماری پارکینسون :

بیماری پارکینسون یک بیماری مزمن و پیش رونده سیستم عصبی است که در اثر اختلال در یک ناقل عصبی به نام دوپامین در ناحیه عقده‌های قاعده‌ای مغز ایجاد می شود و تغییرات مشخصی را در فعالیت‌های ارادی فرد ایجاد می‌کند(۱). بیماری پارکینسون با نشانه‌هایی مانند اختلال در راه رفتن از جمله کندی حرکت، لرزش، سفتی، جمود و شتابزدگی غیر ارادی مشخص می‌شود که به دنبال این اختلالات، بیمار در راه رفتن و در فعالیت‌های مرتبط با راه رفتن از جمله تعادل و جابجایی دچار مشکلاتی می‌شود (۲). پارکینسون قسمت های مختلف مغز را در بر می گیرد.

ساقه مغز و بیماری پارکینسون:

ساقه مغز که شامل اجزای مهمی مانند بصل النخاع ، پل و مغز میانی است بسیاری از پیامهایی که مغز و سایر اعضای بدن می فرستند را دسته بندی میکند.ساقه مغز دارای چند نوع سلول می باشد؛ شامل سلول‌های ساقه مغز جنینی(ESC)[1]، سلول های عصبی جنینی (fetal NSC)[2]، سلول های بالغ ساقه (ASC)[3] و سلول های ساقه مغز مشتق شده از پلاری تنت که جایگزین سلول های از دست رفته در اثر بیماری می شوند (iPS)[4] که در پارکینسون تحت تاثیر قرار می گیرند. سلول‌های ساقه مغز دارای دو ویژگی مهم هستند:۱.توانایی خودبازسازی یعنی توانایی تحمل چرخه‌های تقسیم سلولی مختلف با حفظ ویژگی‌های قبلی، و ۲. توانایی تمایز. امروزه سلول‌های ساقه مغز به عنوان منبع نورون‌های دوپامینرژیک برای جایگزینی سلولی مورد توجه قرار گرفته‌اند (۳). ماریوس ورینگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ به این نتیجه رسیدند جاسازی سلول های iPS در مغز موش‌های صحرایی نر پارکینسونی شده موجب یکپارچگی سیناپسی می شود و بدین ترتیب دارای اثرات مثبت برای درمان پارکینسون می باشد (۴)

فاکتورهای نروتروفیک و بیماری پارکینسون:

سطح فاکتورهای نروتروفین و از آن جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از سلول های گلیال(GDNF) در بیماری پارکینسون کاهش می یابد و سطح GDNF در افراد پارکینسونی پایین‌تر از افراد سالم می باشد (۵).

GDNFبرای اولین بار در سال ۱۹۹۳ به عنوان فاکتور محافظ نرون های دوپامینرژیک شناسایی شد (۶). این فاکتور به طور اساسی به عنوان فاکتور نروترفیک نرون های دوپامینرژیک مغز میانی شناخته شده است. GDNF موجب بقای نرون های حرکتی و سیستم عصبی مرکزی و محیطی می شود.همچنین GDNF در سیستم عصبی محیطی موجب تمایز نرونی در سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک و نرون های حسی موجود در سیستم گوارشی می شود. این فاکتور همچنین برای عملکرد صحیح کلیه و تکامل اسپرم ضروری است تزریق GDNF در سیستم عصبی مرکزی توانست از آثار تخریبی ۶ هیدروکسی دوپامین(6-OHDA)[5] جلوگیری کند (۷).

تزریق GDNF به مغز میانی جوندگان بزرگسال به طور آشکاری روی محافظت نرونی نرون های دوپامینرژیک مغز میانی، بیان تیروزین هیدروکسیلاز (TH)[6]، متابولیسم دوپامین و جوانه زدن نرون های دوپامینرژیک تاثیر مثبت می گذارد. با افزایش سن، عملکرد حرکتی و بیان تیروزین هیدروکسیلاز کاهش می یابد. پیشنهاد شده است GDNF نقش حیاتی در نگهداری و حفظ نرون های سیستم دوپامینرژیک ایفا می کند. کاهش بیان GDNF موجب کاهش بیان TH و جوانه زدن نرون های دوپامینرژیک می شود. بیان GDNF mRNA در جسم مخطط بعد از دوران جنینی بیشتر از بزرگسالی انجام می شود(۸). فعالیت بدنی و انجام ورزش منظم روزانه نقش مثبتی در جهت درمان بیماری های عصبی و از آن جمله پارکینسون و آلزایمر ایفا می کند. چندین مطالعه گزارش کردند انجام ورزش های متوسط و شدید در طول عمر به طور معنی داری از خطر توسعه بیماری پارکینسون به مراحل نهایی و پیشرفته جلوگیری می کند (۹). بعد از تشخیص بیماری پارکینسون، نگهداری آستانه‌ای از فعالیت بدنی می تواند یک حمایت تروفیک ایجاد کرده و بقا و رشد نرون های دوپامینرژیک را به دنبال داشته باشد. در مقابل، بی‌تحرکی می‌تواند شرایط تخریب نرونی را زمینه سازی کرده و منجر به کاهش تولید فاکتورهای تروفیک شود (۵). ورزش دارای خاصیت تنظیم افزایشی GDNF می باشد (۱۰). در تحقیقی که در سال۲۰۱۲ توسط ساکنر انجام شد انجام ورزش پاسیو که در آن فرد به تنهایی به انجام فعالیت نمی پردازد بلکه اندام او توسط فرد کمک دهنده هدایت و جابجایی می شود موجب افزایش GDNF شد (۱۱). تاکنون مطالعه‌ای که اثر پیش‌درمان تمرین اختیاری درازمدت را روی سطوح

GDNF ساقه مغز موش های در معرض 6-OHDA بررسی کرده باشد مشاهده نشده است. در نتیجه، مطالعه حاضر به دنبال یافتن پاسخ به این سوال بود که آیا ورزش اختیاری اثر پیش‌درمان به واسطه GDNF بر ضایعات القایی سم عصبی بر ساقه مغز موشهای صحرایی دارد؟ به عبارت دیگر آیا تمرین اختیاری می تواند از کاهش مقدار GDNF سلولهای ساقه مغز به دنبال تزریق سم عصبی جلوگیری نماید؟ بنابراین هدف از تحقیق حاضر مطالعه تاثیر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری چرخ دوار بر سطوح GDNF ساقه مغز موشهای صحرایی در معرض تزریق درون بطنی 6-OHDA بود.

روش پژوهش

الف) حیوانات

در پژوهش حاضر ۲۴ سر موش صحرائی نر (رده وزنی ۶۰-۹۰ گرم) بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای) ازمرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته‌ی اول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروههای ۴ سر موش در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرارداده شد.

ب) برنامه تمرینی

حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی فعالیت روی چرخ گردان به طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم (۶ سر)، تمرین سالم (۵ سر)، کنترل پارکینسونی (۷ سر)، گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد (۶ سر)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفتند. این دستگاه مجهز به کانتر می‌باشد که میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت میکند. هر دور این چرخ یک متر می‌باشد. محیط چرخ دوار یک متر و قطر آن ۳۲ سانتی متر می‌باشد (ساخت ایران). بعد از ۱۲ هفته و جمع کل مسافت طی شده توسط رت ها آزمودنی‌های گروه تمرین سالم به طور میانگین بیشترین مسافت تمرین اختیاری را به خود اختصاص داده اند (۵۴۲۸ متر) و گروه تمرین پارکینسونی مسافت کمتری را نسبت به گروه اول داشته‌اند (۴۰۲۲ متر).

پ) جراحی استریوتاکسی

برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی[۷] از موش‌هایی با رده وزنی ۳۰۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. تخریب قشر مخ موش‌ها با تزریق محلول 6-OHDA به صورت استریوتاکسی به داخل بطن مغز صورت گرفت. با استفاده از اطلس پاکسینوس[۸] مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات(قدامی-خلفی۰.۵)، (جانبی ۱) و شکمی(۱.۵) مشخص شد. غلظت تزریق۲۵۰میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن وحجم تزریق۵ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن برای هرموش بود. با عمل جراحی کانال۲۷ گیج دندانپزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت سپس با استفاده از سرنگ همیلتون محلول 6-OHDA دوپامین با سالین به مدت ۳۰ ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق شد. پس ازپایان تزریق از فنر ۸ میلیمتری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به مدت ۱ دقیقه ثابت نگه داشته شد. برای بررسی اثر تزریق 6-OHDA و تائید این موضوع که با تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین موش‌ها پارکینسونی می شوند، از تست چرخشی با فاصله ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت استفاده شد.

ت) تست چرخشی

تست چرخشی روشی رایج جهت تشخیص بیماری پارکینسون در رت می باشد. روش انجام این تست بدین صورت است که موش‌ها را از دم گرفته و در فضا به صورت معلق نگه می‌داریم، در صورت موثر بودن جراحی استریوتاکسی و تزریق انجام شده در مغز، موش‌ها شروع به چرخیدن می‌کنند این چرخش در حدی است که در صورتی که دم موش رها نشود لایه رویی دم (پوست) موش کنده خواهد شد. این تست در سه نوبت به فاصله ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از استریوتاکسی و تزریق درون بطنی انجام می‌شد. در مطالعه حاضر، در اولین تست در فاصله ۲۴ ساعت پس از استریوتاکسی، موش‌ها تنش عضلانی شدید همراه با حالت تشنج و لرزش عضلانی را نشان دادند. اما در دومین مرحله از انجام تست بیشتر از ۶۰ درصد موش‌هایی که استریوتاکسی شدند چرخش داشتند. نهایتاً در آخرین

مرحله انجام تست چرخشی بیشتر از ۸۵ درصد موش‌ها حالت چرخش شدید که به عنوان علامت پارکینسونی شدن شناخته شده است را بروز دادند.

ث) بافت برداری

ابتدا موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ۶۰ به ۴۰ بیهوش شدند. سپس با جدا کردن سر موش با کمک قیچی مخصوص و جدا کردن کل مغز و خارج کردن آن از کاسه جمجمه ساقه مغز از سایر قسمت‌های مغز جدا شد و فوراً در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن بافت در یخچال مخصوص در دمای زیر ۸۰ درجه نگهداری شد. بعد ازهموژنیز و سانتریفیوژکردن میزان غلظت GDNF گروه‌ها به روش الایزا و به وسیله کیت آزمایشگاهی (ایست بیوفارم، کشور چین) اندازه‌گیری شد. ضریب پراکندگی و درجه حساسیت روش به ترتیب ۱۰٪ و ۰/۰۲> نانوگرم بر میلی لیتر بود.

ث) روش‌های آماری

در این پژوهش به منظور بررسی اختلاف میانگین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ONE-WAY ANOVA) و همچنین جهت نشان دادن معنی داری بین گروه ها از آزمون تعقیبی tukey در سطح معنی‌داری $P \leq ۰/۰۵$ استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹انجام شد.

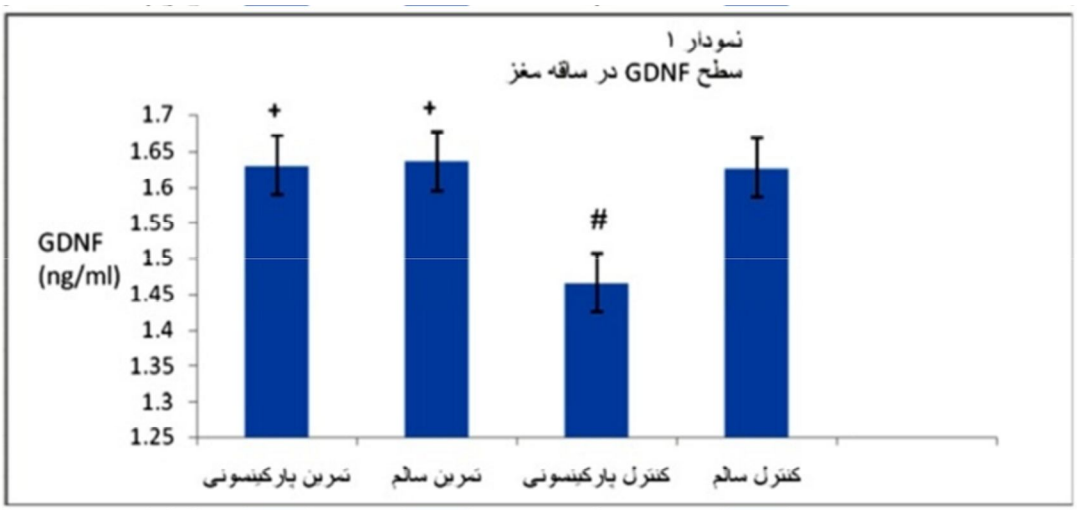
یافته‌ها:

بر اساس آزمون کولموگروف اسمیرنوف داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردار بودند. نتیجه حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد بین سطوح GDNF ساقه مغز گروه تمرین با گروه کنترل پارکینسون (P=۰/۰۱۵) و همچنین بین گروه تمرین پارکینسون با گروه کنترل پارکینسون(P=۰/۰۱۵) تفاوت معناداری وجود داشت. همچنین بین گروه تمرین و گروه تمرین پارکینسون با کنترل تفاوت وجود نداشت (بترتیب P=۰/۸۷، P=۰/۹۵) و نیز تفاوت میانگین بین گروه کنترل و کنترل پارکینسون معنادار بود (P=۰/۰۰۴).

بحث و نتیجه گیری:

نتیجه پژوهش:

همان طور که در بخش یافته ها دیده می شود سطح GDNF بین گروه تمرین پارکینسونی با گروه کنترل پارکینسونی تفاوت معنی‌دار داشت، این بدین معنی است که تمرین اختیاری از کاهش سطح GDNF ساقه مغز در اثر سم عصبی 6-OHDA جلوگیری کرده است. به عبارت دیگر، تمرینات اختیاری تأثیر پیش درمان بر سلولهای عصبی ترشح کننده GDNF در ساقه مغز آزمودنی های تحقیق حاضر داشته است.



+ تفاوت معنادار با گروه کنترل پارکینسونی در سطح $P \leq ۰/۰۵$

تفاوت معنادار با گروه کنترل در سطح $P \leq ۰/۰۵$

ورزش و تاثیر آن بر روی بیماری پارکینسون:

نرون های دوپامینرژیک در ساقه مغز قرار دارند. ورزش منجر به تولید GDNF از سلول های گلیال ساقه مغز می شود. بدین ترتیب انجام ورزش تغییرپذیری را در نرون های دوپامینرژیک بهبود می بخشد. این عمل به وسیله افزایش تولید GDNF انجام می شود. سطح GDNF در افراد پارکینسونی پایین‌تر از افراد سالم می باشد. همچنین انجام ورزش در طول عمر منجر به کاهش خطر ابتلا به پارکینسون می شود (۵).

تمرین اختیاری روی چرخ دوار و پارکینسون

مطالعات حیوانی نشان دادند ورزش اختیاری روزانه باعث رهاشدن نوترنسمیترهای مختلف در مغز مانند دوپامین، نوراپی‌نفرین و بخصوص BDNF می‌شود که میزان رهایی فاکتور نوروتروپین با افزایش سرعت یادگیری و حفظ بهتر آن پس از یک دوره یک هفته‌ای مرتبط است (۱۲). ماباندلا در سال ۲۰۱۰ در مطالعه ای اثر تمرین اختیاری را روی کاهش استرس ناشی از 6-OHDA در موش را مورد بررسی قرار دادند. در این تحقیق تعداد ۳۹ موش را به چهار گروه ، ۱- بدون استرس ۲- موش مادر ۳- بدون استرس و تمرین ۴- موش مادر و تمرین تقسیم کردند. فعالیت در این تحقیق روی ویل رانینگ بود که میزان فعالیت موش ها را بوسیله کانتر ثبت می کرد. مدت تمرین این موش ها چهارده روز بود. هر چهار گروه بوسیله استریوتاکسی 6-OHDA را در هسته پیشانی دریافت کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که هر دو گروهی که تمرین ورزشی داشتند در مقابل 6-OHDA مقاومت بیشتری داشتند و تمرین اختیاری اثر حفاظتی در مقابل 6-OHDAدارد (۱۳). فاهرتی و همکاران در سال ۲۰۰۵ استدلال کوهن و همکارانش را در مدل پارکینسون MPTP و تمرین اختیاری تأیید کردند و جلوگیری از کاهش نرون‌های دوپامینرژیک را ناشی از افزایش بیان GDNF دانستند (۱۴).جاستین و همکاران دریافتند که تمرین ورزشی روی چرخ دوار موجب افزایش بیان BDNF در هیپوکمپ می‌شود (۱۵). در مطالعه ای اثر ۴ هفته تمرین اختیاری را روی کاهش استرس ناشی از تزریق 6-OHDA در موش ها مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که هر دو گروهی که تمرین ورزشی داشتند در مقابل 6-OHDA مقاومت بیشتری داشتند و تمرین اختیاری اثر حفاظتی در مقابل این سم عصبی داشت (۱۶).

مکانیزم‌های احتمالی تاثیر ورزش بر روی بیماری پارکینسون:

در مورد چگونگی عمل ورزش بر روی مغز بیماران پارکینسونی ۳ مکانیزم مهم ارائه شده است:۱. فاکتورهای نروتروفیک و اثر ورزش بر بیماری پارکینسون: آنژیوژنز به معنی شکل‌گیری رگ‌های خونی جدید می‌باشد. این عمل بدون ایجاد تحریک انجام نمی‌شود. آنژیوژنز در موش‌های ورزش کرده بیشتر از موش‌های بی‌تحرک رخ می‌دهد. مطالعات پیشنهاد می‌کنند سیگنال‌دهی فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) که با ورزش افزایش می‌یابد ممکن است دارای اثرات محافظت نرونی باشد. بنابراین افزایش سطح VEGF در مغز ممکن است دارای اثرات محافظت نرونی باشد. علاوه بر این، VEGF ممکن است خاصیت نوروژنز نیز داشته باشد. این نتایج نقش VEGF را به عنوان میانجی در نوروژنز به وسیله ورزش نشان می‌دهد. ۲. جریان خون در مغز بیماران پارکینسونی دارای اهمیت عملکردی مهمی در بقا و حفظ نرون‌های دوپامینرژیک و تامین اکسیژن کافی برای این سلول‌ها می‌باشد. همچنین رهایی داروهایی مثل ال.دوپا وابسته به جریان خون کافی می باشد.۳. مکانیزم دیگر بهبود پارکینسون با انجام ورزش رهایی GDNF به دنبال ورزش می‌باشد.

مکانیزم عمل فاکتور نروتروفیک GDNF :

GDNF فاکتوری است که بقای نرونی و تمایز مورفولوژیکی نرون‌های دوپامینرژیک را بر عهده دارد. مکانیزم دقیق عمل GDNF در مدل‌های حیوانی آشکار نشده است. GDNF به سطح سلول متصل شده و منجر به فعالیت سیگنال تیروزین کیناز می شود(۹). با فعال شدن تیروزین کیناز تعدادی از مسیرهای علامت دهی درون سلولی که رشد و بقای سلولی را سبب می شوند از جمله Ras[۹] و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (MAP/کیناز[۱۰]) فعال می‌شوند (۱۷).

نتایج تحقیقات دیگر:

میشائیل و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که GDNF از کاهش سطح دوپامین جلوگیری می‌کند. آنها سودمندی ورزش را به افزایش ، افزایش آنتی اکسیدان درونی و کاهش میزان مخرب بودن استرس اکسایشی نسبت دادند. افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی با انجام ورزش به وسیله افزایش

گلوتاتیون پراکسیداز،SOD،کاتالاز و پروتئین شوک گرمایی رخ می دهد.همچنین ورزش با افزایش بیان نروتروفین ها و از آن جمله GDNF منجر به بهبود سد دفاعی درون سلولی علیه ROS شده و بدین طریق ظرفیت آنتی اکسیدانی افزایش را افزایش می دهد.GDNF همچنین از آسیب پذیری نرون های دوپامینرژیک جلوگیری کرده و ترشح دوپامین را افزایش می دهد.کاهش میزان مخرب بودن استرس اکسایشی بدین طریق رخ می دهد که ورزش با ایجاد یک استرس اکسایشی متوسط از آسیب پذیری توسط استرس شدید جلوگیری می کند.این عمل به وسیله ایجاد سازگاری رخ می دهد (۱۸).

سازوکارهای فیزیولوژیکی احتمالی :

یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند که احتمالاً ورزش با سنتز میتوکندری در پیشگیری از بیماری‌هایی که با نقص میتوکندری همراه است مانند پیری و بیماری‌های تخریب نرونی مؤثر باشد. اثر تمرین استقامتی بر میتوکندری‌های مغز با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش عوامل اکسایشی همراه است (۱۹). نتایج تحقیق ما با نتایج آلبرت و همکاران (۲۰۱۱) همسو بود که در آن ورزش اجباری موجب افزایش GDNF در جسم سیاه و جسم مخطط شد.ورزش اجباری منجر به افزایش دسترسی دوپامین در می شود. همچنین در این تحقیق ورزش اجباری موجب افزایش دسترسی دوپامین در ساقه مغز شد (۲۰). چند مطالعه از شیوه ورزش اجباری برای بررسی تأثیر حفاظتی و یا درمانی فعالیت بدنی بر مدل تجربی موش های پارکینسونی استفاده کردند. تاجیری و همکاران (۲۰۱۰) اثر پیشگیری چهار هفته‌ای تمرین روی نوارگردان با سرعت۱۱متر در دقیقه و۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته به مدت چهار هفته در مقابل تخریب ایجاد شده بوسیله تزریق داخل جسم مخطط سمت راست را مورد مطالعه قرار دادند. گروه‌های تمرینی بازگشت بهتر و سریعتری بعد از تست استوانه داشتند و کاهش معنادار چرخش در مقابل گروه بی‌تحرک در تست چرخشی داشتند. همچنین محافظت معنادار بیشتری در مقایسه با گروه بی‌تحرک در مقدار تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط و قسمت متراکم جسم سیاه نشان دادند. بعلاوه فاکتورهای مشتق از مغز در گروه تمرین کرده افزایش داشت (۲۱).

بیان GDNF وابسته به فعالیت فرد، محیط غنی، انجام ورزش اختیاری می‌باشد. موش‌هایی که در محیط غنی و انجام فعالیت بدنی قرار گرفته بودند بهتر از موش‌هایی که در شرایط عادی زندگی می‌کردند توانستند در مقابل آثار ناشی از MPTP[11] مقاومت نشان دهند همچنین محیط غنی موجب بهبود عملکرد حرکتی بعد از تزریق 6OHDA در موش های صحرایی شد (۱۴).

نتیجه‌گیری:

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که اجرای تمرین اختیاری دویدن روی چرخ دوار در مدت طولانی می‌تواند در برابر آثار سم عصبی 6-OHDA در ساقه مغز نقش حفاظتی ایفا کرده و از کاهش GDNF جلوگیری نماید. با توجه به نقش GDNF در حفاظت از سلول های دوپامینرژیک، در نتیجه می‌توان گفت که احتمالاً استفاده از انجام ورزش اختیاری موجب افزایش حفاظت از سلولهای ساقه مغز در برابر بیماری پارکینسون می‌شود.

پی‌نوشت‌ها:

1. Embryonic stem cells
2. fetal neural stem cells
3. adult stem cells stem
4. induced pluripotent cells
5. 6-hydroxydopamine
6. Tyrosine hydroxyls
7. stereotaxic
8. Paxinos Atlas
9. Reversed antisense
10. Mitogen activated protein kinase
11. 1-methyl-4 phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine

منابع:

1- Kimmeskamp S, Hennig E.M. (2001).Heel to toe motion characteristics in Parkinson patients during free walking. Clinical Biomechanics. 16: 806-812.

2- Lim LK, Van Wegen EH, De Goede CT, Jones D, Rochester L, Hetherington V, et al. (2005). Measuring gait and gait-related activities in Parkinson's patients own home environment: a reliability, responsiveness and feasibility study. Parkinsonism and Related Disorders; 11: 19-24

3. Paul Su, Clare Loane and Marios Politis .(2011). The Use of Stem Cells in the Treatment of Parkinson's Disease.1(3), 136-156

4. Marius Wernig, Jian-Ping Zhao, Jan Pruszak, Eva Hedlund, Dongdong Fu, Frank Soldner, Vania Broccoli,Martha Constantine-Paton, Ole Isacson, and Rudolf Jaenisch. (2008). Neurons derived from

reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. The National Academy of Sciences of the USA. 105: 5856–5861

5. Becky G. Farley, PT, Cynthia M. Fox, Lorraine O, Ramig, David H. McFarland,. (2008). Intensive Amplitude-specific Therapeutic App-roaches for Parkinson's Disease Toward a Neuroplasticity-principled Rehabilitation Model. Topics in Geriatric Rehabilitation. 24:99–114.
6. Liviu Aron and Ru¨ diger Klein. (2010). Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors.cell press. 34:1-13
7. Vimal Parkash. (2009). Neurotrophic factors and their receptors. Research Program in Structural Biology and Biophysics Institute of Biotechnology.9:1-90
8. Päivi Lindholm. (2009). Novel Cdnf/Manf Protein Family: Molecular Struc-Ture, Expression and Neurotrophic Activity. Institute of Biotechnology and Faculty of Biosciences, Department of Biological and Environmental Sciences, Division of Genetics.9:1-83
9. Al-Jarrah Muhammed. (2013). Exercise training and rehabilitation of the brain inParkinson's disease. Clinical Medicine Research. 2(2) : 11-17
10. Ann D. Cohen, Jennifer L. Tillerson,_ Amanda D. Smith, T imothy Schallert_,_and Michael J. Zigmond. (2003). Neuroprotective effects of prior limb us in 6-hydroxydopamine-treated rats: possible role of GDNF. Journal of Neurochemistry. 85: 299–305
11. Marvin A. Sackner. (2012). Whole Body Periodic Acceleration: "Passive Exercise" for Parkinson's disease. Journal of Parkinsonism & Restless Legs Syndrome. 2: 1-5
12. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A.(2007) . High impact ruuning improves learning. Neurobiology of learning and memory; 87; 597-609.
13. Mabandla A (2010). Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-hydroxydopamine in maternally separated rats. Behav Brain Res.; 211(1): 16–2:.02.045
14. Faherty, C., Shepherd, K. R., Herasimtschuk, A., & Smeyne, R. (2005). Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. Brain Res Mol Brain Res, 134; 170-179
15. Justin S. Rhodes, Stephen C. Gammie, and Theodor Garland, JR. (2005).Neurobiology of Mice Selected for High Voluntary Oregon 97;23-9
16. O'Callaghan RM, Kelly AM. (2007).The effect of acute exercise on hippocampal function in young and aged male wistar rats. Behavioural Brain Research; 176; 362–366.
17. Berchtold NC, Chinn G, Chou M, Kesslak JP, Cotman CW. (2005). Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus. Neuroscience. 133:853-861
18. Michael J. Zigmonda, Judy L. Camerona, Rehana K. Leaka, Karoly Mirnicsb, Vivienne A. Russellc,Richard J. Smeyned, Amanda D. Smitha.(2009). Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. Parkinsonism and Related Disorders.15:42-45
19. Swain, R., Harris, A ,.Wiener, E., Dutka, M., Morris, H., & Theien, B. (2003).Greenough Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. Neuroscience. 117, 1037-1046 .
20. Jay L. Alberts1, Susan M. Linder1, Amanda L. Penko1, Mark J. Lowe, and Micheal Phillips. (2011). It Is Not About the Bike, It Is About the Pedaling: Forced Exercise and Parkinson's Disease.Exercise and Sport Sciences Reviews.186: 0091-6331
21. Tajiri, n., yasukahara, t., shingo, t., kondo, A., yuane, V., kodato, t. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects of parkinsons disease model of rat. brain research.1310: 200-207