اثر حفاظتی تمرین اختیاری روی چرخ دوار برسطح فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال مخچه موش های پارکینسونی

فریده آبادیان [۱]، ضیاء فلاح محمدی [۲]

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات مازندران، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی (فیزیولوژی ورزشی)، مازندران، ایران ۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران

تاریخ دریافت مقاله ۹۲/۰۸/۱۳ **تاریخ پذیرش مقاله ۹۲/۱۰/۰۱**

چکیده:

هدف تحقیق : بیماری پارکینسون به سبب اختلال در مراکز کنترل بدن باعث به وجود آمدن ارتعاش در حالت استراحت، برادی کینزی، لرزش، سخت‌شدگی عضلانی و عدم تعادل وضعیتی می‌شود. این بیماری بر اثر از بین رفتن سلولهای دوپامینرژیک مغز میانی بوجود می‌آید. فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال بطور اساسی بعنوان فاکتور نروتروفیک نرون‌های دوپامینرژیک مغز میانی شناخته شده است. هدف این پژوهش بررسی تاثیر حفاظتی ۱۲هفته تمرین اختیاری روی چرخ دوار بر سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال مخچه موش های پارکینسونی القائی با سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین بود. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، ۲۱ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به سه گروه: سالم، کنترل پارکینسونی و تمرین- پارکینسون (گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس محلول ۶-هیدروکسی دوپامین دریافت کردند) تقسیم شدند. گروه سالم و کنترل پارکینسونی تا پایان پژوهش در قفس مخصوص نگهداری شدند. گروه تمرین- پارکینسون به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفت. پس از پایان۱۲ هفته مدت پژوهش، ۲۵۰ میکروگرم محلول ۶-هیدروکسی دوپامین به داخل بطن راست مغز گروه‌های کنترل پارکینسونی و تمرین- پارکینسون تزریق شد. نهایتاً پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی، بافت برداری انجام و سطح فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال مخچه با روش ELISA اندازه‌گیری شد. بررسی داده‌ها به روش آزمون آماری تحلیل واریانس یکطرفه بین گروه‌ها و آزمون تعقیبی توکی مورد مقایسه قرارگرفت. سطح معنی-داری$P \geq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج : نتایج نشان داد که سطح GDNF مخچه موش‌های پارکینسونی در گروه تمرینی نسبت به گروه پایه و کنترل پارکینسونی تفاوت معنادار دارد (P=0.001). **نتیجه گیری:** پیش درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری موجب پیشگیری از کاهش GDNF مخچه شد و مقدار آن را نسبت به سطوح پایه افزایش داد. در نتیجه به نظر می‌رسد نقش حفاظتی در برابر ضایعات القایی ناشی از تزریق سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین در مخچه مدل تجربی پارکینسون دارد.

کلید واژگان: پارکینسون، ۶-هیدروکسی دوپامین، فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال، ورزش اختیاری، مخچه

Neuroprotective Effect of Voluntary Wheel Running Exercise on GDNF levels of Cerebellum in Parkinsonian Rats

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease is caused by disorder in control centers of body and leads to vibration at rest, bradykinesia, tremor, muscular rigidity and postural imbalance. The disease occures due to the loss of midbrain dopaminergic cells. Glial cell line-derived neurotrophic factor in the midbrain dopaminergic neurons has been identified as a nerotrophic factor of dopaminergic neurons in midbrain. The purpose of this study was to investigate the protective effects of 12 weeks of voluntary exercise on a running wheel on the GDNF levels of cerebellum against 6-hydroxydopamine lesions in Parkinsonian rats.

Methods: In this experimental study, twenty one rats were divided into three groups: healthy, Parkinson control and Training-Parkinson (initially had training and then received a solution of 6 - hydroxy-dopamine). Parkinson and control groups have been kept in special cages until the end of the study. Training-Parkinson group was housed in individual cages geared with running wheels. After 12 weeks, 250 Micrograms of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) were administered to the right ventricle (ICV) in Parkinson controls and training - Parkinson. Finally, five days after intraventricular injection, GDNF levels in the cerebellum were measured by ELISA method. Data was analyzed using one-way Analysis of Variance (ANOVA) and Tukey post-hoc tests. Significance level was considered to be $P \leq .05$.

Findings: Results showed that GDNF levels in cerebellum of Parkinsonian rats in training group had significant difference with healthy and Parkinson groups (P=.001).

Conclusion: Pre-treatment with voluntary exercise prevented the decrease in increased GDNF levels of cerebellum and its levels compared with base levels. Thus, it seems that Voluntary exercise have protective role against 6-hydroxydopamine lesions in cerebellum of Parkinsonian rats.

Key words: Parkinson, 6-hydroxy dopamine, Glial cell line-derived Neurotrophic factor, Voluntary exercise, Cerebellum

[۱] نویسنده مسئول: دکتر ضیاء فلاح محمدی

آدرس: دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش

موبایل: ۰۹۱۱۱۱۲۷۶۳۳

E-mail: . ziafalm@yahoo.com

مقدمه

تحقیقات سال‌های اخیر نشان داده است که بین بیماری‌های عصبی و بی‌تحرکی، ارتباط مستقیم وجود دارد. یکی از این بیماری‌ها فلج رعشه‌ای یا پارکینسون[1] می‌باشد که بعد از آلزایمر به عنوان شایعترین بیماری مخرب عصبی مطرح است(۱،۲). علائم اولیه پارکینسون شامل اختلال در عملکرد خودکار، اختلالات عصبی، خواب و خستگی می‌باشند (۳). این بیماری زمانی آغاز می‌شود که حدود ۸۰٪ سلول‌های عصبی دوپامینژیک در مغز میانی دچار تخریب شود (۴). در این بیماری تحلیل تدریجی نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه باعث کاهش دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای مغز می‌شود (۵). یک توافق کلی وجود دارد که پارکینسون ممکن است نتیجه نهایی فعل و انفعالات عوامل متعدد، از جمله استعداد ژنتیکی و قرار گرفتن در معرض سموم محیطی باشد (۶). عدم فعالیت بدنی نیز یک عامل مهم در تسریع روند دژنراتیو[2] نرونی در نظر گرفته شده است. احتمالاً فعالیت بدنی منظم قبل و بعد از تشخیص بیماری پارکینسون به پیشگیری آن کمک می‌کند و می‌تواند شروع علائم را در بیماران پارکینسونی به تاخیر اندازد (۷). علائم بیماری پارکینسون با مرگ سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در عقده های قاعده‌ای شروع می‌شود، اما بخش‌های دیگر نیز مشارکت دارند. در مطالعات تشریحی ارتباطات متقابل بین عقده‌های قاعده‌ای، و مخچه شناخته شده است (۸). مخچه بزرگترین بخش پس مغز است و مسئول انقباض ظریف گروه‌های عضلات اسکلتی و انبساط ظریف آنتاگونیست[3]های آنها می‌باشد. این ظرافت عمل برای تمام انواع حرکات، چه حرکات غیرارادی و اتوماتیک و یا حرکات ارادی، ضروری است (۹). مطالعات نشان دادند که بیش فعالی مداوم سلول‌های پورکینژ مخچه با میزان تخریب نرون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه میمون‌های پارکینسونی ارتباط دارد. تغییرات پاتولوژیک در مخچه پس از انحطاط سیستم دوپامینرژیک در بیماران مبتلا به پارکینسون و مدل‌های حیوانی گزارش شده است (۸). با این فرض که از دست دادن سلول‌های دوپامینی علت اصلی علائم حرکتی پارکینسون باشد. درمان اولیه دارویی برای علائم پارکینسون، درمان به وسیله داروی لوودوپا (L-Dopa) است (۱۰). با توجه به آثار و عوارض جانبی این دارو محققین گزینه‌های درمانی دیگر را مورد توجه قرار داده‌اند. استفاده از تمرین بدنی به منظور بهبود عملکرد فیزیکی و انجام فعالیت‌های روزانه تقریباً پذیرفته شده است (۱۰). ورزش اثر قوی بر تولید فاکتورهای حفاظتی به نام عوامل نروتروفیک دارد (۱۰). عوامل نروتروفیک از بقای نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه حمایت می‌کنند. فاکتور نروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF)[4]، یک عامل تغذیه‌ای قوی برای نرون‌های حرکتی ستون فقرات و نرون‌های نورآدرژنیک مرکزی است و از نرون‌های سروتونرژیک، دوپامینژیک و سلول‌های گلیال در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۱،۱۲).GDNF موجب رشد اکسون دوپامین[5] نرون‌های مغز میانی می‌شود و از نرون‌های دوپامین محافظت و به بازسازی مسیر جسم سیاه-مخططی (ST[7]_SN[6]) کمک می‌کند. شواهد مستقیم نشان می‌دهد GDNF در نرون‌های واسطه دوپامین روییده شده وجود دارد (۱۳). همچنین GDNF موجب دوام نرون‌های حرکتی، حسی و عصب سمپاتیک[8] و پاراسمپاتیک[9] می‌شود و عملکرد مهمی در خارج از سیستم عصبی دارد. همچنین برای تکثیر سلول‌های عصبی روده‌ای و تحریک رشد کلیه، برای سلول‌های اولیه جنسی مرد، تمایز و تجدید تشکیل اسپرماتوزوئید[10] مهم می‌باشد (۱۴). ظهور mRNA ، GDNF در مخچه نشان دهنده این است که سلول‌های درون این ساختار نیز ممکن است به GDNF پاسخ دهند.GDNF به طور خاص بر نرون‌های خروجی از قشر مخچه عمل می‌کند (۱۵). داده‌ها نشان می‌دهد که GDNF ممکن است به طور عمده در سلول های پورکینژ مخچه تولید و متمرکز شود (۱۶). مکانیسم‌های متعدد برای کمک به اثر محافظت نرونی GDNF پیشنهاد شده است (۱۷). ورزش یک اثر قوی بر تولید فاکتورهای تغذیه‌ای، از جمله GDNF و BDNF[11] دارد که موجب افزایش تکثیر سلول‌های گلیال می‌شود (۱۸،۱۹،۲۰). ممکن است فعالیت‌های ورزشی در کنار روش‌های درمانی دارویی و دیگر روش‌ها درکنترل بیماری‌ها موثر باشند. همچنین افزایش فعالیت بدنی به تنهایی ممکن است روش غیردارویی محافظت نرونی جایگزین برای جلوگیری از فرآیندهای

[1] - Parkinson
[2] - Degenerative
[3] - Antagonist

[4] - Glial cell line-derived neurotrophic factor
[5] - Dopamin
[6] - sabstantia nigra
[7] - Striatum
[8] - Sympathetic
[9]- Parasympathetic
[10]- Spermatozoa
[11] - Brain derived neurotrophic factor

دژنراتیو عصبی در پارکینسون باشد. مطالعات حیوانی گزارش کردند که ورزش اجباری تولید عوامل نوروتروفیک مانند GDNF یا BDNF را تسهیل می‌کند (۲۱). در میان الگوهای ورزشی مختلف، فعالیت اختیاری روی چرخ‌دوار، دوی اجباری تردمیل و تمرینات مقاومتی عضلانی، رایج‌ترین مدل‌های ورزشی اتخاذ شده هستند. این ورزش‌ها، جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و بازتوانی عصبی را بعد از آسیب مغزی، آسان‌تر می‌کنند (۲۲). تمرین چرخ دوار آثار قابل توجهی روی مغز و رفتار جوندگان برجای می‌گذارد. فعالیت چرخ دوار شکلی از ورزش اختیاری است که در تحقیقات روی جوندگان آزمایشگاهی به کار گرفته شده و ابزار مفیدی برای مطالعه و بررسی شکل‌گیری عصبی رفتاری در جوندگان می‌باشد. ورزش اختیاری چرخ دوار بیان ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی را کاهش داده و موجب افزایش بیان ژن مرتبط با انتقال دهنده‌های عصبی و پاسخ استرس می‌شود (۲۳). میشائیل و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که GDNF از کاهش سطح دوپامین جلوگیری می-کند. آنها سودمندی ورزش را به افزایش آنژیوژنز، افزایش آنتی اکسیدان درونی و کاهش میزان مخرب بودن استرس اکسایشی نسبت دادند (۲۴). تاجیری و همکاران (۲۰۱۰) اثر پیشگیری چهار هفته‌ای تمرین روی نوارگردان در مقابل تخریب ایجاد شده بوسیله تزریق ۶هیدروکسی دوپامین داخل جسم مخطط را مورد مطالعه قرار دادند. در نتیجه گروه تمرینی بازگشت بهتر و سریعتری بعد از تست استوانه داشت و کاهش معنادار چرخش در مقابل گروه بی تحرک در تست چرخشی مشاهده شد. آنها علت سودمندی تمرین را در افزایش فاکتورهای مشتق از مغز دانستند(۲۵). اسمیت و همکاران (۲۰۱۱) که از ورزش روزانه روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه در روز و هر هفته ۵ روز استفاده کرده بودند گزارش کردند GDNF جسم مخطط افزایش پیدا کرد (۲۶). آنا و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه‌ی موش‌های در معرض سم نرونی MPTP که دچار تخریب نرونی در حد متوسط بودند، گزارش کردند که ورزش روی تردمیل به مدت ۱۸ هفته سطح GDNF جسم مخطط را به طور آشکاری افزایش داد ولی نتوانست GDNF را در جسم سیاه افزایش دهد (۲۷). از سوی دیگر وینکلر و همکاران (۱۹۹۶) گزارش کردند تزریق GDNF به جسم سیاه، نه تحریکات عصبی دوپامینرژیک در جسم مخطط را حفظ می‌کند، و نه باعث بهبود عملکرد بعد از تزریق ۶هیدروکسی دوپامین داخل جسم مخطط می‌شود (۲۸). همچنین نوت و همکاران (۲۰۰۳) مشاهده کردند تزریق داخل بطنی GDNF باعث ایجاد عوارض جانبی می‌شود، و باعث بهبود پارکینسون نمی‌شود (۲۹). با توجه به نتایج متناقضی که در خصوص آثار GDNF در مطالعات پیشین گزارش شده است و تائید این موضوع که نواحی مختلف مغز نسبت به تمرین‌های ورزشی پاسخ‌های متفاوت نشان می‌دهند، همچنین نبود پژوهشی که اثر پیش درمان ورزش اختیاری درازمدت بر سطح GDNF مخچه موش‌های پارکینسونی را مطالعه کرده باشد این پژوهش انجام شد. بنابراین هدف از تحقیق حاضر مطالعه تاثیر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری چرخ دوار بر سطح GDNF مخچه موش‌های صحرایی پارکینسونی شده با تزریق درون بطنی 6-OHDA بود.

روش شناسی

در پژوهش حاضر ۲۱ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای) از مرکز 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 ۷ سر موش در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ساعت روشنایی و ۱۲ 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 قرار داده شد.

برنامه تمرینی

حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه‌ی فعالیت روی چرخ گردان به طور تصادفی به سه گروه: پایه (۷سر)، کنترل پارکینسونی(۷ سر) و گروه تمرین_پارکینسون(۷ سر) (گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس محلول ۶-هیدروکسی دوپامین دریافت کرد) تقسیم شدند. گروه سالم و کنترل پارکینسونی تا پایان پژوهش با دسترسی آزاد به غذا و آب در قفس مخصوص نگهداری شدند. گروه تمرین_ پارکینسون به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفت. این دستگاه مجهز به کانتر می‌باشد که میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کند. هر دور این چرخ یک متر می‌باشد (ساخت فلاح محمدی و همکاران دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران).پس از پایان۱۲ هفته مدت تمرین اختیاری روی چرخ دوار، طی

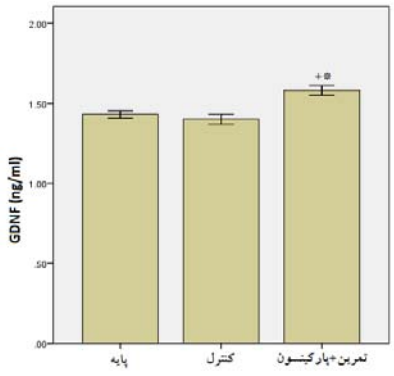
یک روز ۲۵۰ میکروگرم محلول ۶-هیدروکسی دوپامین به داخل بطن راست مغز آزمودنی‌های گروه کنترل پارکینسونی و گروه تمرین- پارکینسون تزریق شد. برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی از موش‌هایی با رده وزنی ۳۰۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات (قدامی-خلفی۰,۵)، (جانبی ۱) و شکمی(۱,۵) مشخص شد (۷). غلظت تزریق محلول ۶-هیدروکسی دوپامین ۲۵۰میکروگرم و حجم تزریق ۵ میکرولیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای هرموش بود (۲۵). با عمل جراحی کانال۲۷ گیج دندانپزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت سپس با استفاده از سرنگ همیلتون ۱۰ میکروگرمی ۶-هیدروکسی دوپامین محلول با سالین به مدت ۳۰ ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق شد. پس از پایان 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 ۶-هیدروکسی دوپامین و تائید این موضوع که با تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین موش‌ها پارکینسونی می‌شوند، از تست چرخشی با فاصله ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت استفاده شد. در مطالعه حاضر عدم تعادل و چرخش کامل و شدید موش‌ها مشاهده شد. نهایتا پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی محلول ۶-هیدروکسی دوپامین، موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ۶۰ به ۴۰ بیهوش شدند. سر موش با کمک قیچی مخصوص جدا شد و کل مغز از کاسه جمجمه خارج شده و مخچه از سایر قسمت‌های مغز جدا و فوراً در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن بافت در یخچال مخصوص در دمای زیر ۸۰ درجه نگهداری شد. بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ کردن میزان غلظت GDNF گروه‌ها به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO کشور ژاپن اندازه‌گیری شد.

روش‌های آماری

در این پژوهش به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه(ONE-WAY ANOVA) استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ≥ P برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. کلیه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

نتایج

نتیجه حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد سطح GDNF مخچه موش‌های پارکینسونی در گروه تمرینی به دنبال یک دوره تمرین اختیاری نسبت به گروه پایه و کنترل پارکینسونی تفاوت معنادار دارد (P=0.001) (نمودار ۱). به عبارت دیگر تمرینات اختیاری اثر پیش درمان در برابر آثار تخریبی ناشی از تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین بر سطوح GDNF مخچه داشته است. البته داده ها نشان می‌دهند که تزریق سم عصبی با آن که موجب کاهش GDNF مخچه شده است اما مقدار آن به سطح معنی‌دار نرسید (P=0.256). در هر حال، تمرین اختیاری نه تنها موجب پیشگیری از کاهش GDNF شد بلکه مقدار آن را نسبت به سطوح پایه افزایش داد.



نمودار ۱. تغییرات GDNF مخچه در گروه های پایه، کنترل و تمرین

* تفاوت معنادار با گروه کنترل پارکینسونی

+ تفاوت معنادار با گروه پایه

با توجه به نمودار (۱) که تغییرات GDNF مخچه در گروه‌های پایه، کنترل و تمرین را نشان می‌دهد سطح GDNF مخچه گروه تمرین-پارکینسون، افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل پارکینسونی و گروه پایه داشته است (P=0.001). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت تمرین اختیاری توانسته موجب افزایش سطح GDNF مخچه در برابر سمیت 6-OHDA در گروه تمرین شود. مقدار این پروتئین درگروه پایه و کنترل تقریباً مشابه بوده (P=0.256)، ولی با گروه تمرین تفاوت معنادار دارد. به عبارت دیگر، تمرینات اختیاری اثر پیش درمان در برابر آثار تخریبی ناشی از تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین بر سطوح GDNF مخچه داشته است.

بحث و نتیجه گیری

تمرین اختیاری نه تنها موجب پیشگیری از کاهش سطح GDNF موش‌های پارکینسونی شد بلکه مقدار آن را نسبت به سطح پایه ۴/۸۲ درصد افزایش داد و تفاوت معناداری مشاهده شد (P=0.001). محققین بیان کرده‌اند فعالیت بدنی

اثرات مفیدی بر روی سلامتی مغز می‌گذارد که شامل متابولیسم انرژی، تغییرپذیری سیناپسی، افزایش پروتئین‌های مربوط به اعمال شناختی و عملکرد میتوکندری می‌باشد. همچنین ورزش ممکن است دارای اثر حفاظتی در مقابل چندین بیماری عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر باشد. تاثیرات حفاظتی ورزش در برابر سمیت عصبی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین به افزایش بیان GDNF مربوط دانسته شده است (۱۸). ورزش منجر به تولید GDNF از سلول‌های گلیال جسم سیاه که نرون‌های دوپامینرژیک در آن قرار دارند می‌شود و تغییرپذیری در نرون‌های دوپامینرژیک را بهبود می‌بخشد. همچنین انجام ورزش در طول عمر منجر به کاهش خطر ابتلا به پارکینسون می-شود همگام با این تحقیق، تحقیقاتی دیگری نیز در این زمینه صورت گرفته که تاثیر ورزش را در بیان GDNF و محافظت از نرون‌های دوپامینژیک بیان می‌کنند. باتیل و همکاران (۲۰۰۰) در یک مطالعه طولی، انجام فعالیت بدنی با شدت‌های متفاوت تا بزرگسالی قبل از وقوع PD را به منظور تعیین اینکه آیا فعالیت بدنی به طور منظم با شیوع پایین‌تر PD همراه است را در نمونه‌های انسانی بررسی کردند. نتایج نشان داد، افزایش در سطح دوپامین به تواتر، شدت و مدت ورزش بستگی دارد. در طول ورزش شدید سطوح دوپامین کاهش می‌یابد و یا پایدار باقی می‌ماند. سطوح بالاتر دوپامین در طول ورزش با شدت متوسط، با یک برنامه تمرینی منظم مشاهده شده است. نتیجه نشان داد ورزش با برنامه تمرینی منظم و شدت متوسط ممکن است منجر به کاهش پیشرفت PD شود (۳۰). چو و همکاران (۲۰۱۲) با بررسی سطوح فسفوریلاسیون درجسم مخطط پس از تمرین ورزشی تردمیل، تنظیم قابل توجه BDNF وGDNF در جسم سیاه و جسم مخطط مدل موش PD را گزارش کردند (۳۱). در تحقیقی که توسط کوهن (۲۰۰۶) بر موش‌های صحرایی انجام گردید مشاهده شد که استفاده اجباری از اندام موجب افزایش قابل توجه پروتئین GDNF در جسم مخطط می‌شود، که نشان دهنده نقش سیگنالینگ عوامل تغذیه‌ای در محافظت نورونی با استفاده اجباری از اندام می‌باشد. در نهایت، برای بررسی بیشتر اثرات محافظتی GDNF، مشاهده شد که GDNF نورون‌های دوپامین را از مرگ پس از تزریق 6-OHDA محافظت می‌کند، اما از نابودی زود هنگام مارکرهای فنوتیپی سیستم DA محافظت نمی‌کند، با این حال قادر به عادی سازی آن بعد از تزریق 6-OHDA است (۳۲). مسولوگ و همکاران (۲۰۱۰)، تاثیر۲ هفته ورزش اجباری در چرخ دوار، بر افزایش سطح GDNF ماهیچه اسکلتی موش صحرایی، را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که افزایش فعالیت بدنی منجر به افزایش در محتوی پروتئین GDNF می‌شود. در نتیجه اثر مثبت فعالیت بدنی در تولید پروتئین GDNF می‌تواند توضیح سودمند برای بازیابی سیستم عصبی باشد (۳۳). ماروین و ساکنر (۲۰۱۲) انجام ورزش غیرفعال را دلیل افزایش GDNF گزارش کردند (۳۴). GDNF فاکتوری است که بقای نرونی و تمایز مورفولوژیکی نرون‌های دوپامینرژیک را بر عهده دارد اما مکانیزم دقیق عمل GDNF در مدل‌های حیوانی آشکار نشده است. GDNF به سطح سلول متصل شده و منجر به فعالیت سیگنال تیروزین کیناز می‌شود (۳۵). با فعال شدن تیروزین کیناز تعدادی از مسیرهای علامت‌دهی درون سلولی که رشد و بقای سلولی را سبب می‌شوند از جمله Ras و پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوژن (MAP/کیناز) فعال می‌شوند (۳۶). GDNF احتمالاً با تنظیم افزایشی آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، نرون‌های تولیدکننده دوپامین را از مرگ سلولی نجات می‌دهد (۲۷). پژوهشی در سال ۲۰۱۳ نشان داد تزریق GDNF به میمون‌های پارکینسونی موجب بهبود علایمی مانند خشکی حرکات و عدم ثبات وضعیتی می‌شود. همچنین GDNF موجب افزایش سطوح دوپامین در مغز میانی که بخشی از ساقه مغز می‌باشد، می‌شود (۳۵). با کنار هم قرارگرفتن این داده ها، احتمالاً ورزش و GDNF گزینه های عملی درمان بالقوه برای PD هستند (۱۹). افزایش میزان GDNF مخچه در این تحقیق با ورزش اختیاری با وجود تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین نیز نشان دهنده این است که در برابر این سم عصبی تأثیر حفاظتی ایجاد می-کند. البته عدم کاهش قابل توجه GDNF مخچه به دنبال تزریق درون بطنی ۶-هیدروکسی دوپامین به احتمال زیاد به دلیل وجود یک دستگاه حفاظتی موثر در این ناحیه از مغز می‌باشد، که از آن در برابر آثار استرس اکسایشی ناشی از این سم عصبی و سایر عوامل اکسایشی دفاع می‌کند (۳۳). نتایج تحقیق ما با نتایج آلبرت و همکاران که در سال ۲۰۱۱ انجام شد همسو بود که در آن ورزش اجباری موجب افزایش GDNF در جسم سیاه و جسم مخطط شد. در تحقیق مذکور ورزش اجباری موجب افزایش دسترسی دوپامین در جسم مخطط شد (۳۷) (جی و همکاران، ۲۰۱۱) همچنین آقاسی و همکاران (۱۳۹۲) در تحقیقی

نشان دادند ورزش اختیاری به طور برجسته‌ای از کاهش دوپامین در موش‌های پارکینسونی جلوگیری می‌کند. یافته-های این پژوهش نشان داد که پیش درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری سبب افزایش محافظت نرون‌های دوپامینرژیک در برابر تخریب ناشی از ۶- هیدروکسی دوپامین می‌شود و نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد (۲۳). نتایج ما همچنین با نتایج تاجیری و همکاران (۲۰۱۱) که از ورزش روزانه روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه در روز و هر هفته ۵ روزاستفاده کرده بودند و GDNF جسم مخطط افزایش پیدا کرد(۲۶) همسو است. ورزش موجب افزایش ظهور چند عامل نوروتروفیک (NTFS)، ازجمله GDNF و BDNF می‌گردد که موجب فعال شدن اتصالات سری داخل سلولی شده و این امر به نوبه خود منجر به فسفوریلاسیون پروتئین کیناز (P-کیناز) می‌شود (۳۸). تاثیرات حفاظتی ورزش در برابر سمیت عصبی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین را به افزایش بیان GDNFمربوط دانسته‌اند (۱۸). ورزش اثر قوی بر تولید فاکتور تغذیه‌ای، از جمله GDNF و BDNF دارد و موجب افزایش تکثیر سلول‌های گلیال و گلیا می‌شود (۱۹). ورزش هوازی بطور قابل توجهی موجب تکثیر سلولی در مغز می-شود. این امر برای موش‌های پارکینسونی شده برای تنظیم بالای BDNF و GDNF در جسم مخطط مفید است (۳۱). در نتیجه در مقایسه با تحقیقات قبلی در تحقیق حاضر، تمرینات اختیاری اثر پیش درمان در برابر آثار تخریبی ناشی از تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین بر سطوح GDNF مخچه داشته است و نه تنها موجب پیشگیری از کاهش GDNF شد بلکه مقدار آن را نسبت به سطوح پایه افزایش داد. عدم تنظیم سیکل شبانه‌روزی انجام تمرینات آزمودنی‌ها و انجام تمرین آزمودنی‌ها به صورت اختیاری که ممکن است بر متغیر GDNF تاثیر داشته باشند از جمله محدودیت‌های این پژوهش هستند. نویسندگان پیشنهاد می‌کنند پژوهشگران در تحقیقات آینده عوامل ذکر شده را مدنظر قرار دهند و همچنین عامل‌های اکسایشی و فاکتورهای التهابی را مورد بررسی قراردهند تا تاثیر متقابل این عوامل با GDNF روشن‌تر شود. نتیجه این پژوهش پیشنهاد می کند تمرینات اختیاری احتمالاً می تواند نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون داشته باشد.

تشکر و قدر دانی: نویسندگان بـر خـود لازم مـی‌داننـد از تمام افرادی که به هر نحو ما را در انجام این پـژوهش یـاری رسانند تشکر و قدردانی کنند.

منابع:

1- Nutt JG, Wooten GF. (2005). Diagnosis and initial management of Parkinson's disease. N Engl J Med. 353(10):1021-7.
2- Sterm M. B. (2005). Parkinson disease. Early Diagnosis and management. JfamPrace. 36(4):439-46.
3- Bonnet AM, Jutras MF, Czernecki V, Corvol CH. (2012). Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease. pages. Jean.19(83)16-22.
4- Allen NE, Canning CG, Sherrington C, et al. (2010). The effects of an exercise program on fall risk factors in people with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. 15;25(9):1217-25.
5- Gao D, Liu Y , Sun Sh, Li L , Xiong Y, College X. (2011). China Actions of GDNF on Midbrain Dopaminergic Neurons: The Signaling Pathway 15;25(9)462-7.
6- Koppula S, Kumar H, More SV, Lim HW, Hong SM, Choi DK. (2012) Recent updates in redox regulation and free radical scavenging effects by herbal products in experimental models of Parkinson's disease. Molecules. 26;17(10):11391-420.
7- rodriguez, M., barroso-chinea, P., abdala, P., obeso, J., & gonzalez-hernandez, T. (2001). dopamine cell degeneration induce by intraventicular administration of 6-hydroxydopamine in the rat: similarities with cell loss in parkinsons diease. exp neurol. 169: 163-181.
8- Wu T, Hallett M. (2013). The cerebellum in Parkinson's disease. Brain. 136(6): 182-197
۹- گایتون آرتور، هال جان. فیزیولوژی پزشکی. ترجمه فرخ شادان.(۱۳۷۸). تهران. انتشارات چهر. ص۵۰۰-۵۰۸
10- Belviranl M Gökbel H. (2006). acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. Eur J Gen Med. 3(3): 126-131
11- Kostić N, Caparević Z, Marina D, et al. (2009). Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II impact of acute exercise. Vojnosanit Pregl. 66(6):459-64
12- Wang X, Hou Z, Yuan Y, et al. (2011). Association study between plasma GDNF and cognitive function in late-onset depression. 132(3):418-21
13- Gardaneh M, PanahiY, Shojaei S, Mazaheri E.(2010). Neuroprotection in Parkinson's Disease: a Multi-directional Genetic Strategy for Maximum Protection of Dopaminergic Neurons against Parkinsonian Toxicity. MaghsudiN,. licensee Tehran Univ. Med. Sci
14- Sariola H, Saarma (2003). Novel functions and signalling pathways for GDNF. M J Cell Sci. 1(11): 3855-62
15- Mount HT, Dean DO, Alberch J, Dreyfus CF, Black IB. (1995). Glial cell line-derived eurotrophic factor promotes the survival and

morphologic differentiation of Purkinje cells . Proc Natl Acad Sci U S A.26;92(20):9092-6

16- Kawamoto Y, Nakamura S, Matsuo A, Akiguchi IActa. (2000). Glial cell line-derived neurotrophic factor-like immunoreactivity in the cerebella of normal subjects and patients with multiple system atrophy. Neuropathol. 100(2):131-7

17- Praag, H. (2008). Neurogenesis and exercise: past and future directions. Neuromolecular Med. 10, 128-140.

۱۸- نادری آسیه، علایی حجت‌اله, شریفی محمدرضا, حسینی محمود. (۱۳۸۵) مقایسه اثر ورزش کوتاه مدت و میان مدت بر روی میل به مرفین در موش صحرایی نر. مجله علوم پایه پزشکی ایران، جلد ۹ شماره ۴.

19- Faherty C. Shepherd K. Herasimtschu k, et al. (2005). Environmental enrichment in adulthood eliminates neuronal death in experimental Parkinsonism. Brain Res Mol Brain Res. 134, 170-179.

20- Falvo MJ, Schilling BK, Earhart GM. (2008). Parkinson's disease and resistive exercise: rationale, review, and recommendations. Mov Disord. 23(1):1-11

21- Sasco AJ, Paffenbarger Jr, Gendre I, Wing AL . (1992). The role of physical exercise in the occurrence of Parkinson's disease . Arch Neurol. 49 :360–5.

22- RadakZ, KumagaiS, TaylorAW, NaitoH, GotoS.(2007).Effects of exercise on brain function: role o f free radicals. Appl Physiol Nutr Metab. 32(5):942-6

۲۳- آقاسی محمد ، فلاح محمدی ضیاء ، حاجی‌زاده مقدم اکبر. (۱۳۹۲). پیش درمان تمرین اختیاری بر سطح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های صحرایی مبتلا شده به پارکینسون. مجله علوم زیستی ورزشی، پاییز ۹۲ دوره ۵ شماره۳ ص ۴۱-۵۲.

24- Michael J, Zigmond L, Judy L, Cameron K, Rehana K, Mirnics L. K, Smith A. D.(2009). Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency Parkinsonism and Related Disorders. 1553: 542-545.

25- Tajiria N, Yasuharaa T, Shingoa T, Kondoa A, Yuana W, Kadotaa T,Wanga F, Babaa T, Tayraa J, Morimotoa T, Jinga M, Kikuchia Y, Kuramotoa S, Agaria T, Miyoshia Y, Fujinob H, Obatac F, Takedad I, Furutae T, Datea I. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. brain research1 310 : 200 – 207.

26- Smith B, Goldberg N, & Meshul C. (2011). Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. Brain Res 1386: 70-80

27- Ana S and Graça B. (2011). GDNF and PD: Less Common Points of View. Towards New Therapies for Parkinson's Disease.175-216.

28- Winkler C, Sauer C, Lee S, and Björklund A. (1996). Short-term GDNF treatment provides long-term rescue of lesioned nigral dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson’s disease. J Neurosci 16:7206-7215.

29- Nutt JG, Burchiel C, Comella L, Jankovic J, Lang E R, Laws Jr, et all. (2003). Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. Neurology 60:69-73.

30- Baatile J, Langbein WE, Weaver F, Maloney C, Jost MB. (2000). Effect of exercise on perceived quality of life of individuals with Parkinson's disease. J Rehabil Res Dev. 37(5):529-34.

31- Choe MA, Koo BS, An GJ, Jeon S. (2012). Effects of Treadmill Exercise on the Recovery of Dopaminergic Neuron Loss and Muscle Atrophy in the 6-OHDA Lesioned Parkinson's Disease Rat Model. Korean J Physiol Pharmacol. 16(5):305-12.

32- Cohen AD. (2006). Role Of Exercise and GDNF in animal model of Parkinson diease.

33- McCullough MJ, Peplinski NG, Kinnell KR, Spitsbergen JM. neuroscience. (2010). Glial cell line-derived neurotrophic factor protein content in rat skeletal muscle is altered by increased physical activity in vivo and in vitro. Epub Nov 23.

34-- Marvin A, Sackner. (2012). Whole Body Periodic Acceleration: “Passive Exercise” for Parkinson’s disease. Journal of Parkinsonism Restless Legs Syndrome . ©JPRLS. 2(1):1-5.

35- Muhammed Al-Jarrah. (2013). Exercise training and rehabilitation of the brain inParkinson’s disease. Clinical Medicine Research 2(2) : 11-17.

36- 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.

37- Jay L, Alberts1, Susan M, Linder, Amanda L, Penko, Mark J, Lowe and Micheal P. (2011) .It Is Not About the Bike, It Is About the Pedaling: Forced Exercise and Parkinson’s Disease. Exercise and Sport Sciences Reviews Copyright by the American College of Sports Medicine0091-6331/3904/177Y186.

38- Bernard, A., Lauriston, A., ST Kellaway, A., Gibson, C., & Russell, A. (2004) Voluntary running distance is negatively correlated with striatal dopamine release in untrained rats. Behavioural Brain Research. 154, 493-499.