اثر دویدن روی نوارگردان بر سطح IGF-1 در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با القای ٦-هیدروکسی دوپامین

ضیاء فلاح محمدی[1]، فاطمه میرفخرایی [2]، اکبر حاجی‌زاده مقدم [3]، حسین فلاح محمدی [4]

تاریخ دریافت ۱۳۹۵/۰۷/۱۵ تاریخ پذیرش ۱۳۹۵/۰۹/۱۹

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: در رابطه با اثر محافظتی ورزش روی فرآیندهای تحلیل عصبی توافق وجود ندارد و مکانیزم‌های مسئول تأثیر فعالیت‌های ورزشی در بیماری پارکینسون مشخص نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر محافظتی چهار هفته دویدن با شدت ملایم روی نوارگردان بر سطح IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با تزریق استریوتاکسی سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین به استراتوم بود.

مواد و روش کار: بیماری پارکینسون با استفاده از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به روش استریوتاکسی به جسم مخطط موش‌های نر نژاد ویستار القاء شد. برای تأیید پارکینسونی شدن موش‌ها از آزمون رفتاری چرخش استوانه استفاده شد. موش‌های گروه تمرین ۳۰ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته و ۴ هفته روی نوارگردان با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه به تمرین پرداختند. اندازه‌گیری IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط به روش الایزا انجام شد.

یافته‌ها: سطح IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط درنتیجه تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین کاهش یافت. اجرای ۴ هفته تمرین نوارگردان پیش از تیمار ۶-هیدروکسی دوپامین نتوانست از کاهش سطح این پروتئین‌ها پیشگیری نماید. همچنین نتایج تست استوانه نشان داد که اجرای برنامه دویدن اجباری با شدت ملایم تأثیر پیشگیرانه روی سمپتوم‌های رفتاری القاء بیماری پارکینسون ندارد.

بحث و نتیجه‌گیری: ۴ هفته دویدن روی نوارگردان با شدت پایین تأثیر محافظتی بر سمپتوم‌های رفتاری و تغییرات مولکولی در برابر سم عصبی القاء کننده پارکینسون ندارد. برای نتیجه‌گیری قطعی در رابطه با استفاده پیشگیرانه از ورزش به‌عنوان ابزار غیر دارویی حفاظت کننده از سلامت مغز به مطالعات بیشتر با تیمار شدت و مدت متفاوت، نیاز می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۶-هیدروکسی دوپامین، پارکینسون، IGF-1، دوی نوارگردان

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره یازدهم، ص ۹٦٦-۹۵۹، بهمن ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: بابلسر بلوار دانشگاه پردیس دانشگاه مازندران دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۹۸۱۱۳۵۳۰۲۲۰۱

Email: ziafalm@yahoo.com

مقدمه

بیماری پارکینسون براثر از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده ماده‌ای به نام دوپامین (DA یا Dopamine)رخ می‌دهد (۱). از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در مغزمیانی باعث نامنظم شدن سایر مراکز کنترل‌کننده حرکات بدن می‌گردد. بیماری پارکینسون می‌تواند با چهار ویژگی اصلی مشخص شود: ترمور استراحت[5] (که به‌عنوان یک حرکت ریتمیک غیرارادی با دامنه کم شناخته می‌شود)، به رادی کینزی[6] (کندی و محدودیت حرکتی)، ریجیدیتی[7] (سفتی عضلانی)و بی‌ثباتی پاسچرال[8] (۲). داروهای مختلفی به‌منظور درمان این بیماری پیشنهاد شده است. ال-دوپا

[1] دانشیار فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران (نویسنده مسئول)

[2] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران

[3] دانشیار فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم پایه دانشگاه مازندران

[4] دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشکده علوم پایه دانشگاه مازندران

5 Rest tremor
6 Bradykinesia
7 Rigidity
8 Postural instability

دارویی که بیشترین مورد استفاده در درمان این بیماری را دارد، دارای عوارض جانبی متعددی است و مصرف درازمدت آن نیز با مقاومت دارویی همراه می‌باشد. از طرف دیگر درمان‌های دارویی رایج عمدتاً باهدف کنترل سمپتوماتیک استفاده می‌شوند و تنها منافع کوتاه‌مدتی را پیش از آن‌که سمپتوم‌های بیماری و عوارض جانبی دارو بدتر شوند، ارائه می‌کنند. ازاین‌رو، به نظر می‌رسد پیشگیری از این بیماری راه‌حل بهتری برای کنترل و کاهش هزینه‌های گزاف درمانی باشد. گزارش شده است که ورزش با نورون‌زایی و آنژیوژنز حفاظت عصبی را اعمال می‌کند (۱۲). اگرچه آثار مفید ورزش در درمان بیماری پارکینسون هنوز مورد بحث است هنوز مشخص نیست که آیا ورزش می‌تواند از تحلیل نرونی پیشگیری نماید، و مکانیزم‌های مولکولی فواید احتمالی ورزش در مدل‌های تجربی این بیماری تعیین نشده‌اند.

احتمالاً چندین عامل تروفیک در سازوکارهای آثار مفید ورزش سهیم‌اند (۳). نوروتروفین‌هایی نظیر عامل رشد عصب (NGF یا Nerve growth factor) عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF یا Brain-derived neurotrophic factor) و عامل رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1یا insulin like growth factor-1) نقش‌های کلیدی در حیات، تفکیک، ارتباطات و شکل‌پذیری نورونی ایفا می‌کنند (۴).

گزارش شده که کمبود این پروتئین (IGF-1) باعث ایجاد اختلال شناختی و دمانس در افراد مسن می‌شود (۵). درمان با GH ضخامت ساختارهای دیانسفالیک (به‌عنوان‌مثال رابط قدامی-خلفی)را در مغز در حال رشد پس از تولد افزایش داد (۶). تزریق مستقیم IGF-1 از کاهش سلول‌های دوپامینی در رت‌های پارکینسونی با استفاده از سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین پیشگیری کرد و درنتیجه اختلالات رفتاری ناشی از این بیماری را نیز کاهش داد (۹). ازآنجایی‌که تزریق مستقیم IGF-1 به درون سیستم نیگرواستریاتال انسان با ریسک همراه بوده و می‌تواند عوارض جانبی به همراه داشته باشد، لذا این سؤال مطرح می‌شود که آیا می‌توان با استفاده از روش‌های غیرتهاجمی، مقدار IGF-1 این سیستم را افزایش داد و از این راه حفاظت نورونی در برابر عوامل تولیدکننده بیماری پارکینسون ایجاد کرد؟ یکی از روش‌های افزایش مقدار IGF-1 در دستگاه عصبی فعالیت ورزشی می‌باشد. باوجود مطالعات فراوانی که پیرامون اثر فعالیت بدنی و ورزش روی عملکرد غیرطبیعی مغز انجام شده است تاکنون مطالعه‌ای که اثر پیشگیرانه ورزش روی حفاظت از سطح IGF-1 جسم مخطط موش‌های در معرض سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین را موردبررسی قرار داده باشد مشاهده نشده است. بنابراین، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر حفاظتی ۴ هفته تمرین اجباری دویدن روی نوارگردان بر سطوح IGF-1 در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی بود. در مورد اثر آپومورفین نیز در مقدمه بنویسید.

مواد و روش کار

۲۴ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده‌هفته‌ای) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته جهت تطابق با محیط جدید در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها مطابق با مقررات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه مازندران انجام شدند. حیوانات به‌طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم (۶ سر)، تمرین سالم (۶ سر)، کنترل پارکینسونی (۶ سر)، تمرین پارکینسون (۶ سر) تقسیم شدند. حیوانات به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. گروه‌های تمرینی روی نوارگردان (ساخت دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران) به مدت ۴ هفته، ۵ روز در هفته و روزانه ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه تمرین انجام دادند. در ادامه موش‌های گروه تمرین پارکینسون و کنترل پارکینسون تحت جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند. تخریب جسم مخطط موش‌ها برای ایجاد مدل پارکینسون با تزریق استریوتاکسی محلول ۶ هیدروکسی دوپامین به داخل جسم مخطط مغز صورت گرفت. مختصات به‌دست‌آمده برای ایجاد سوراخ و انجام تزریق بدین‌صورت است: ۲/۵ میلی‌متر جانبی، ۱ میلی‌متر به سمت عقب از برگما و ۴/۵ میلی‌متر عمقی(۷). ۶-هیدروکسی دوپامین به مقدار ۲۵۰ میکروگرم در حجم ۵ میکرو لیتر به ازای هر موش تزریق شد. برای تهیه این محلول ۲۰ میکروگرم از ماده ۶-هیدروکسی دوپامین با ۰/۴ CC سالین ترکیب شد. سپس برای تزریق محلول آماده‌شده به داخل جسم مخطط مغز آزمودنی‌ها از سرنگ ۲ میکرولیتری استفاده گردید (۸). ابتدا موش‌ها به اتاق جراحی منتقل‌شده و بعد از وزن‌کشی به موش کتامین و زایلازین با نسبت ۵ میلی‌لیتر کتامین ۳ میلی‌لیتر زایلازین به‌صورت داخل صفاقی، تزریق گردید. سپس موهای سر حیوان کاملاً تراشیده شده و برای حفظ حرارت بدن در حین جراحی در حوله قرار می‌گرفت. تا این مرحله موش برای جراحی و قرارگیری در دستگاه استریوتاکسی – (STOELTING USA)آماده می‌شد. بعد از تزریق، موش به مدت ۱ دقیقه ثابت نگه‌داشته می‌شد. ۲۱ روز بعد از تزریق برای بررسی اثر ۶ هیدروکسی دوپامین و تائید این موضوع که موش‌ها دچار پارکینسون شده‌اند، رفتار چرخشی القاء آپومورفین و آزمون استوانه مورد استفاده قرار گرفت. این تست در استوانه‌ای به ابعاد ۲۳ سانتیمتر قطر و ۲۶ سانتیمتر ارتفاع انجام شد. تعداد کل چرخش‌های کامل (۳۶۰ درجه)

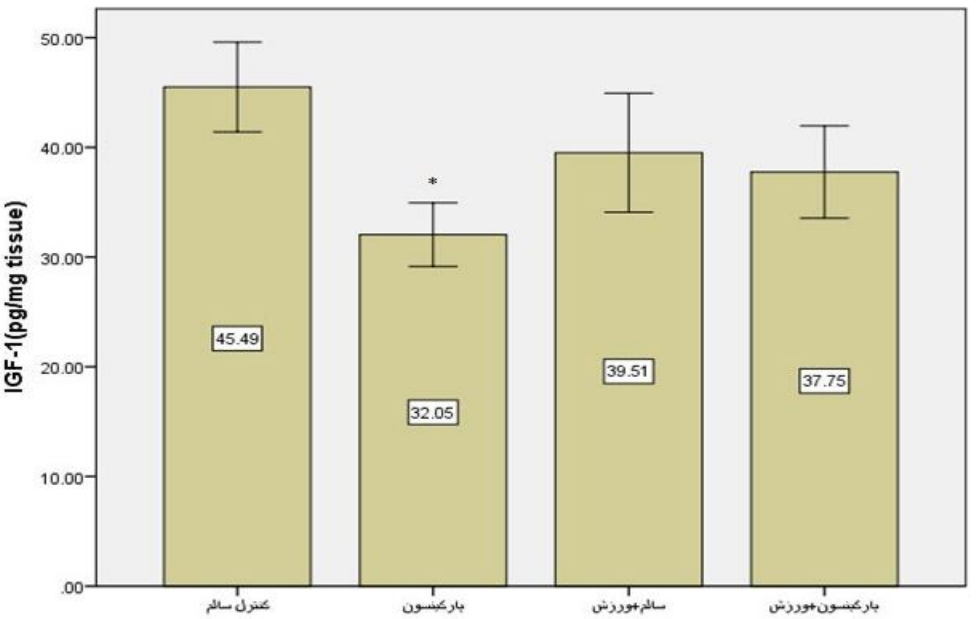
انجام شده در جهت موافق و مخالف سمت آسیب‌دیده جسم مخطط، به دنبال تزریق زیرصفاقی ۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم آپومورفین، در طی یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با استفاده از دوربین فیلم‌برداری ضبط و سپس توسط محقق شمارش شد. تعداد چرخش‌های سمت آسیب‌دیده از سمت مخالف تفریق شد که بیانگر تعداد چرخش خالص به سمت مخالف است. چرخش بیشتر نشان‌دهنده شدت ضایعه ازنظر از دست دادن سلول‌های دوپامینرژیک است (۸).

پس از انجام آزمون‌های رفتاری، موش‌ها با ترکیبی از کتامین و زایلازین بی‌هوش شده و با جدا کردن سر حیوان و باز کردن جمجمه، به‌سرعت بافت جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و در ازت مایع قرار گرفت. در ادامه بعد از هموژنایز بافت در محلول بافر فسفات سالین با PH 4/7 ، نمونه در مدت ۲۰ دقیقه با دور G۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ شده و میزان غلظت IGF-1 ، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط نمونه‌ها به‌وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO چین اندازه‌گیری شدند.

به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ONE-WAY ANOVA) استفاده شد. همچنین از آزمون تعقیبی توکی (TUKEY) در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. همه تجزیه‌وتحلیل‌های آماری به‌وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شده‌اند. همان‌طور که در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است سطح IGF-1، دوپامین و هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های کنترل پارکینسون به دنبال تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت که مقدار آن به سطح معنی‌دار رسید (P=0/001). در گروه تمرین پارکینسون مقدار IGF-1 نسبت به گروه کنترل پارکینسون ۹/ ۲۵ درصد بالاتر بود اما مقدار آن معنی‌دار نبود (P=0.409). درنتیجه می‌توان چنین برداشت کرد که ۴ هفته دویدن روی نوارگردان با شدت ملایم تأثیری روی سطح IGF-1 جسم مخطط موش‌های پارکینسونی نداشته است. در رابطه با مقادیر دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز نیز اجرای دوی نوارگردان هیچ‌گونه اثر حفاظتی نداشت و مقدار این پروتئین‌ها مشابه با گروه کنترل بدون تمرین تحت تأثیر تزریق سم عصبی کم‌تر از گروه کنترل سالم بود (p<0/05). از طرف دیگر، تحلیل آماری داده‌های تست چرخش در استوانه نشان داد که القای ۶-هیدروکسی دوپامین موجب افزایش معنی‌دار چرخش‌های موش‌های گروه پارکینسونی نسبت به گروه کنترل شد (P=0/001). اجرای برنامه پیش‌درمان برنامه دویدن روی نوارگردان چرخش‌های استوانه را کاهش داد اما مقدار آن به سطح معنی‌دار نرسید (P<0/05). به‌عبارت‌دیگر داده‌های رفتاری و مولکولی به‌موازات هم نشان‌دهنده عدم تأثیر پیش‌درمان برنامه دوی نوارگردان بر تحلیل نرونی موش‌های پارکینسونی بود.

یافته‌ها



نمودار (۱): مقایسه IGF-1 گروه‌های تحقیق

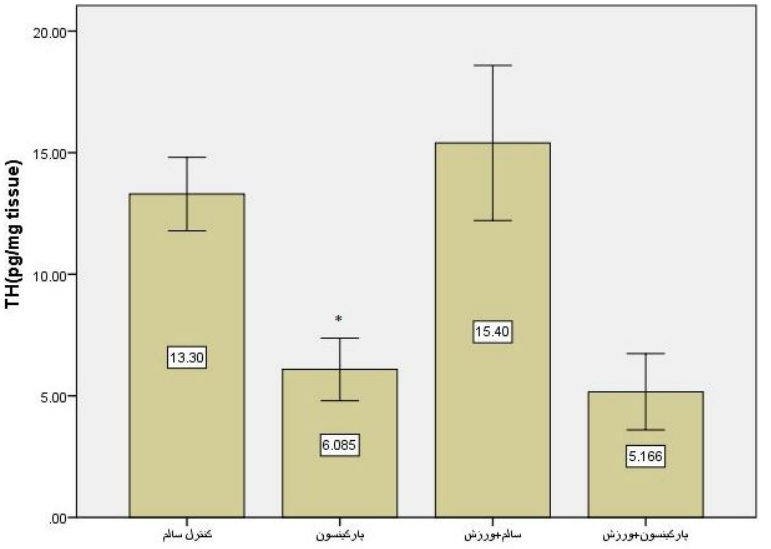
*تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (p=0/001)

جدول (۱): داده‌های تست استوانه با استفاده از تزریق آپومورفین (میانگین± انحراف معیار)

گروه‌ها	تعداد چرخش‌ها
کنترل سالم	۵/۵۰±۶/۷۱۶
سالم ورزش	۵/۸۳±۴/۹۵۶
کنترل پارکینسون	۱۰۶/۲۰±۱۵/۷۲۳ ×
پارکینسون ورزش	۹۳/۲۰±۱۸/۲۲۶ ××

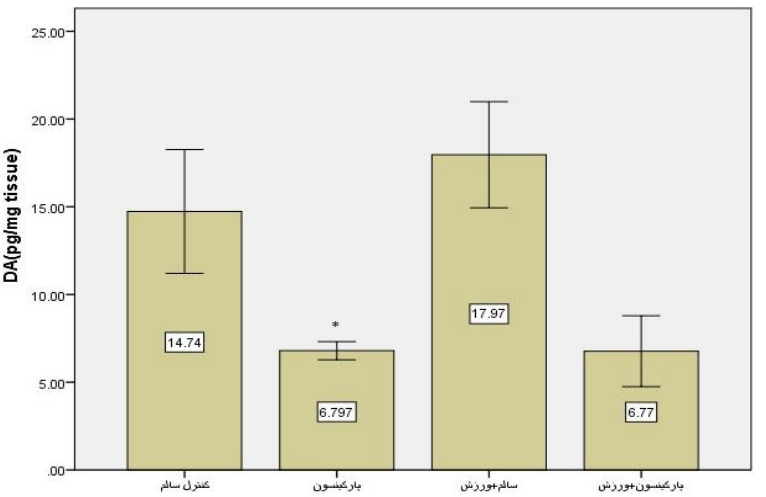
×تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (P=0/001) ××تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل سالم و ورزش سالم (P=0/001)

اثر دویدن روی نوارگردان بر سطح IGF-1 در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین. هر ستون میانگین ± انحراف معیار را نشان می‌دهد. *p<0.001 اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد.



نمودار (۱): مقایسه TH گروه‌های تحقیق

*تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (p=0/001)



نمودار (۳): مقایسه دوپامین گروه‌های تحقیق

*تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم (p=0/001)

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین دوی اجباری نوارگردان با شدت پایین روی IGF-1 جسم مخطط و اختلالات رفتاری موش‌های پارکینسونی شده با تزریق استریوتاکسی ۶-هیدروکسی دوپامین بود. تزریق IGF-1 که مدت کوتاهی پس از ضایعه 6-OHDA انجام شد، از فقدان و آسیب نورون‌های دوپامین در substantia nigra جلوگیری کرد و ناهنجاری‌های رفتاری و حرکتی را به حالت طبیعی بازگرداند(۹). در مطالعه‌ای دیگر که توسط جی آن گوان[1] و همکارانش انجام شد تأثیر تری پپتید N-terminal فاکتور IGF-1 (گلیسین، پرولین وگلوتامات؛GPE) به‌عنوان یک عامل محافظ نورون در موش‌های پارکینسونی موردبررسی قرار گرفت. ضایعه نیگرو-استریاتال در موش‌ها توسط تزریق 6-OHDA ایجاد شد و درمان با دوز واحد GPE به‌طور قابل‌توجهی از ضایعات نورون‌های ایمنی مثبت TH جلوگیری کرد. نتایج حاکی از این بود که GPE امیدی برای درمان بیماران پارکینسونی می‌باشد.درنتیجه با توجه به تأثیر افزایشی فعالیت‌های بدنی و ورزش روی سطوح IGF-1 می‌توان چنین استنباط کرد که با اجرای ورزش و افزایش مقادیر این پروتئین احتمالاً آثار حفاظت عصبی در برابر عوامل القاء کننده تحلیل نرونی (همچون بیماری پارکینسون) مورد انتظار خواهد بود (۱۰). تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین موجب کاهش قابل‌توجه مقادیر IGF-1 جسم مخطط در گروه کنترل پارکینسون گردید. همچنین نتایج تست چرخش استوانه به مدت ۳۰ دقیقه نشان داد که تزریق سم عصبی موجب افزایش بارز در چرخش‌های حیوانات گروه کنترل گردید. اجرای ۴ هفته تمرین دویدن روی نوارگردان موجب کاهش چرخش در استوانه در گروه تمرین نشد. نتایج این پژوهش نشان داد که پیش‌درمان با استفاده از تمرین دویدن روی نوارگردان نتوانست سبب حفظ سطح IGF-1 جسم مخطط در برابر تخریب ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین شود، و مقدار آن کاهش یافت. درنتیجه می‌توان چنین برداشت کرد که اجرای تمرین با مشخصات مطالعه حاضر، نمی‌تواند مانع از تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک شود و از آن در برابر سم عصبی محافظت نماید. دلیل دیگر برای این یافته می‌تواند نتایج تست استوانه باشد که نشان می‌دهد اجرای تمرین دویدن اجباری با شدت ملایم نمی‌تواند تأثیر کاهش‌دهنده سمپتوماتیک داشته و با اختلالات رفتاری مشاهده شده در آزمودنی‌های پارکینسونی مقابله نماید.

تاکنون در مورد تأثیر پیش‌درمان ورزش اجباری روی IGF-1 جسم مخطط موش‌های پارکینسونی مطالعه‌ای صورت نگرفته است. در مطالعه‌ای اثر سودمند ورزش به افزایش آنژیوژنز، افزایش آنتی‌اکسیدان درونی و کاهش میزان مخرب بودن استرس اکسایشی نسبت داده شد (۳). نتایج این تحقیق نشان داد تمرین اجباری دویدن روی نوارگردان تأثیر حفاظت نورونی در برابر آثار تخریبی ناشی از تزریق سم ۶ هیدروکسی دوپامین در سلول‌های جسم مخطط ندارد. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، ماباندلا[2] (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای اثر۴ هفته تمرین اختیاری را روی کاهش استرس ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌ها موردبررسی قرارداد. نتایج نشان داد که هر دوگروهی که تمرین ورزشی داشتند در مقابل ۶-هیدروکسی دوپامین مقاومت بیشتری داشتند و تمرین اختیاری اثر حفاظتی در مقابل این سم عصبی دارد (۱۱). پیشنهادشده است که چندین عامل شامل ژن‌ها، انتقال‌دهنده‌های عصبی و نوتروفین‌ها در آثار مفید ورزش بر کارکردهای مغز مشارکت دارند. از طرف دیگر، تمرین بدنی فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را در مغز افزایش می‌دهد و باعث تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوتامات که در سمیت تحریکی نقش دارند، می‌گردد. یکی از مکانیسم‌هایی که این بهبودی را می‌تواند توضیح دهد، افزایش نوروژنز است که در اثر انجام ورزش هوازی متوسط صورت می‌گیرد. یان سام لاو[3] و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی به بررسی اثرات محافظتی ورزش اجباری روی نوارگردان بر آزمودنی‌های پارکینسونی پرداخت. در این تحقیق از ۱۳۵ سر موش نر ۶تا ۱۰ ماهه استفاده شد. موش‌ها درمجموع ۱۸ هفته و هفته‌ای ۵ روز به مدت ۴۰ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در روز تمرین کردند. در این تحقیق سطوح DA و TH در گروه تمرین افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است. مکانیسم ارائه‌شده در مورد اثرات ورزش در این تحقیق به اثرات ورزش طولانی‌مدت بر روی تنفس میتوکندریایی سلول‌های عصبی دوپامینرژیک اشاره می‌کند. این موضوع قابل‌تصور است که سلول‌های عصبی در عرضه انرژی و تنظیم فعالیت‌های انتقالی و گیرنده‌های یونی و اتصالات سیناپسی بسیار فعال هستند؛ بنابراین میتوکندری نقش حیاتی برای حفظ تعادل و یکپارچگی و افزایش عملکرد عصبی دارد، نقش ورزش در افزایش چگالی میتوکندری سلولی و افزایش عملکردهای آن اثبات شده است(۱۲). احتمالاً دوره طولانی برنامه تمرینات (۱۸ ماه) و بیشتر بودن مدت هر جلسه تمرین (۴۰ دقیقه) دلیل تفاوت نتایج تحقیق حاضر با این مطالعه می‌باشد. مارکیو فریرا دوترا[4] و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی به اثرات

[1] Guan j.
[2] Mabandla MV.
[3] Lau YS.
[4] Dutra MF.

ورزش اجباری نوارگردان بر روی نقص حرکتی و بیان THدر مغز موش‌ها پرداختند. در این تحقیق موش‌ها با وزن تقریبی ۳۰۰-۳۵۰ گرم به چهار گروه بی‌تحرکشم، شم تمرین، آسیب‌دیده کم تحرک و آسیب‌دیده تمرینی تقسیم شدند. موش‌های گروه تمرینی هفته‌ای ۵ روز و با شدتی که بر اساس حداکثر ظرفیت ورزشی (MET) اندازه‌گیری شده در ابتدای تمرینات معین شد، تمرین کردند. مدت تمرین در این تحقیق از روزی ۲۰ دقیقه در هفته اول تا روزی ۶۰ دقیقه در هفته چهارم ادامه داشت. نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد که ورزش استقامتی از نوع فزاینده می‌تواند به‌طور معنی‌داری سطوح TH جسم مخطط موش‌ها را افزایش دهد(۱۳). نوع تمرین در این مطالعه، یعنی شدت فزاینده که موجب افزایش حجم کلی تمرینات نیز می‌گردد، می‌تواند دلیل اختلاف نتایج این تحقیق با نتایج مطالعه ما باشد. . بنابراین اجرای دویدن روی نوارگردان با شدت پایین نمی‌تواند مقدار IGF-1 جسم مخطط را افزایش داده و همچنین نمی‌تواند از کاهش آن در برابر سم عصبی ناشی از ۶-OHDA پیشگیری نماید.

از سوی دیگر نتایج تست استوانه به دنبال تزریق آپومورفین نشان‌دهنده افزایش قابل‌توجه رفتار چرخشی موش‌های پارکینسونی بود که باوجود کاهش این اختلال رفتاری در گروه ورزش، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل پارکینسون نداشت (جدول ۱). به‌عبارت‌دیگر، تمرین دویدن با شدت پایین روی نوارگردان نمی‌تواند از اختلالات رفتاری ناشی از القای EAE پیشگیری نماید. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، تیلرسون[5] و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه روی موش‌های پارکینسونی شده با تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین دریافتند دویدن روی نوارگردان، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه که دو بار در روز با فاصله ۳ ساعت از هم تکرار می‌شد و هر وهله ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامید و در کل ۴۵۰ متر در روز، موجب کاهش سمپتوم‌های حرکتی مرتبط شد (۱۴). برخلاف این مطالعه، پولتون[6] و همکاران (۲۰۰۵) ۲۴ ساعت پس از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین موش‌ها را به مدت ۳۰ روز، ۲×۲۰ دقیقه روی نوارگردان به تمرین واداشتند. آن‌ها هیچ تفاوتی بین گروه‌های ورزش و کنترل مشاهده نکردند، که با نتایج مطالعه ما همسان بود (۱۵). مروری بر مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که اختلاف در نتایج مداخلات ورزشی در مدل‌های حیوانی پارکینسونی می‌تواند به تفاوت‌های آزمایشی، نظیر سن و گونه‌های مدل حیوانی، روش‌ها، مدت و شدت زخم نیگرواستریاتال و نوع و شدت برنامه ورزشی اجراشده بستگی داشته باشد (۱۲). در همین راستا، گوئز[7] و همکاران (۲۰۱۴) اثر حفاظت عصبی ۴ هفته شنا را در برابر سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین در مایس‌ها موردبررسی قرار دادند و دریافتند ورزش می‌تواند به‌عنوان یک ابزار پیشگیرانه در برابر اختلالات حرکتی ناشی از سم عصبی مورد استفاده قرار گیرد (۲). احتمالاً تفاوت در نوع ورزش (شنا در برابر دویدن) یا گونه جانوری مورد استفاده در تحقیق (رت در مقایسه با مایس) عامل اختلاف در نتایج این مطالعه با تحقیق حاضر می‌باشد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اجرای برنامه تمرین دویدن روی نوارگردان با شدت ملایم به مدت ۴ ماه نمی‌تواند اثر حفاظت کننده از سطح IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در برابر تزریق سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی داشته باشد. همچنین اجرای این برنامه ورزشی نمی‌تواند مانع از اختلالات رفتاری چرخشی در تست استوانه شود. درنتیجه با توجه به تفاوت‌های موجود در یافته‌های مطالعه حاضر و یافته‌های برخی از پژوهش‌های پیشین که نشان‌دهنده تأثیر حفاظت نورونی ورزش‌های گوناگون(دویدن استقامتی روی نوارگردان، در مقایسه با شنا) در برابر بیماری پارکینسون (۱۴، ۲) می‌باشند، به نظر می‌رسد هنوز نمی‌توان دراین‌باره با قطعیت نظر داد. بنابراین، برای نتیجه‌گیری قاطعانه درباره نقش پیشگیرانه ورزش در برابر بیماری تحلیل برنده نورونی پارکینسون به مطالعات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۱۱۸۵۷۹۴ در دانشگاه مازندران است که با کمک معاونت پژوهشی دانشگاه و هزینه‌های شخصی نویسندگان به انجام رسیده است. نویسندگان مقاله از معاونت مذکور تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

1- Wu S-Y, Wang T-F, Yu L, Jen CJ, Chuang J-I, Wu F-S, et al. Running exercise protects the substantia nigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. Brain Behav Immun 2011;25(1):135–46.

[5] Tillerson JL.
[6] Poulton NP.
[7] Goes AT.

2- Goes AT, Souza LC, Filho CB, Del Fabbro L, De Gomes MG, Boeira SP, Jesse CR. Neuroprotective effects of swimming training in a mouse model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Neuroscience 2014; 256(3): 61-71.

3- Zigmond MJ, Smeyne RJ. Exercise: is it a neuroprotective and if so, how does it work? Parkinsonism Relat Disord 2014;20 Suppl 1:S123-127.

4- Kim H, Heo HI, Kim DH, Ko IG, Lee SS, Kim SE, et al. Treadmill exercise and methylphenidate ameliorate symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through enhancing dopamine synthesis and brain-derived neurotrophic factor expression in spontaneous hypertensive rats. Neurosci Lett 2011 17; 504(1): 35-9.

5- Gillespie CM, Merkel AL, Martin AA. Effects of insulin-like growth factor-I and LR3IGF-I on regional blood flow in normal rats. J Endocrinol 1997; 155(2): 351-8.

6- Morisawa, K., Sugisaki, T., Kanamatsu, T., Aoki, T., and Noguchi, T. Factors contributing to cerebral hypomyelination in the growth hormone-deficient little mouse. Neurochem. Res 1989; 14(2): 173-7.

7- Carlsson T, Schindler FR, Hollerharg M, Depboylu C, et al. Systemic administration of neuregulin-1β1 protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. J Neurochem 2011; 117(6): 1066-74.

8- Landers MR, Kinney JW, van Breukelen F. Forced exercise before or after induction of 6-OHDA-mediated nigrostriatal insult does not mitigate behavioral asymmetry in a hemiparkinsonian rat model. Brain Res 2014(543): 263-70.

9- Krishnamurthi R, Stott S, Maingay M, Faull RL, McCarthy D, Gluckman P, Guan J. N-terminal tripeptide of IGF-1 improves functional deficits after 6-OHDA lesion in rats. Neuroreport 2004 19; 15(10): 1601-4.

10- Guan J, Krishnamurthi R, Waldvogel HJ, Faull RL, Clark R, Gluckman P. N-terminal tripeptide of IGF-1 (GPE) prevents the loss of TH positive neurons after 6-OHDA induced nigral lesion in rats. Brain Res 2000 24; 859(2): 286-92.

11- Mabandla MV, Russell VA. Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-hydroxydopamine in maternally separated rats. Behav Brain Res 2010; 211(1): 16-22.

12- Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Euro J Neuroscience 2011; 33(7): 1264-74.

13- Dutra MF, Jaeger M, Ilha J, Kalil-Gaspar PI, Marcuzzo S, Achaval M. Exercise improves motor deficits and alters striatal GFAP expression in a 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease. Neurol Sci 2012; 33(5): 1137-44.

14- Tillerson JL, Caudle WM, Reverón ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. Neuroscience 2003; 119(3): 899-911.

15- Poulton NP, Muir GD. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavioral deficits in hemi-parkinsonian rats. Exp Neurol 2005; 193(1): 181-97.

Original Article

TREADMILL RUNNING DOES NOT HAVE PROTECTIVE EFFECT ON IGF-1 LEVEL IN STRIATUM OF PARKINSONIAN RATS INDUCED BY 6-OHDA

Ziya Fallah Mohammadi [1], Fatemeh Mirfakhraei [2], Akbar Hajizadeh-Moghaddam [3], Hossein Fallah Mohammadi [4]*

Received: 7 Oct, 2016; Accepted: 10 Dec, 2016

Abstract

Background & Aims: There is no agreement on the protective effect of exercise on neurodegeneration processes, and the mechanisms responsible for exercise benefits in Parkinson disease (PD) yet. In this study we investigated the protective effect of 4 weeks of treadmill running with low intensity on the IGF-1, dopamine and tyrosine hydroxylase levels in the striatum of parkinsonian rats induced by stereotaxic surgery injection of nervous toxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA).

Materials & Methods: PD was induced by the injection of 6-OHDA in the striatum of male Wistar rats. In order to confirm rats with PD, cylinder behavioral rotation test was employed. Training encompassed 30 min/day, 5 days a week for 4 weeks, on the treadmill at the rate of 15 m/min. Measurement of IGF-1, dopamine and tyrosine hydroxilase in the striatum were performed by ELISA.

Results: IGF-1, dopamine and tyrosine hydroxylase levels in striatum were decreased after nervous toxin 6-OHDA injection. 4 weeks of treadmill running prior to 6-OHDA pretreatment could not prevent the level of this protein from decreasing. Furthermore, cylinder test results showed that performing forced running program with low intensity does not have a protective effect on inducing behavioral symptoms of PD.

Conclusion: It is revealed that 4 weeks of treadmill running with low intensity does not have a protective effect on behavioral symptoms and molecular changes against the PD-inducing nervous toxin. For absolute conclusion about the preventive usage of exercise as a protective non-pharmacological tool for brain's health, further studies with different intensity and duration treatment are needed.

Keywords: 6-hydroxydopamine, Parkinson's disease, IGF-1, Treadmill running

Address: Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran
Tel: +981135302201
Email: ziafalm@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2017: 27(11): 966 ISSN: 1027-3727

[1] *Associate Professor in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran (Corresponding Author)*
[2] *MSc of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran*
[3] *Associate Professor of Animal Physiology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Mazandaran, Iran*
[4] *BSc Student in Cellular and Molecular Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran*