

اثر دویدن روی نوارگردان بر سطح IGF-1 در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با القای ۶-هیدروکسی دوپامین

ضیاء فلاح محمدی^۱، فاطمه میرفخرایی^۲، اکبر حاجی‌زاده مقدم^۳، حسین فلاح محمدی^۴

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

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 هیدروکسیلаз 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. اندازه گیری IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط به روش الیزا 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 اجرایی 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 به عنوان 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 پژوهشی ارومیه، دوره بیست و هفتم، شماره یازدهم، ص ۹۵۹-۹۶۶، بهمن ۱۳۹۵

آدرس مکاتبه: بابلسر بلوار دانشگاه مازندران دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۲۰۰۳۵۳۱۱۸۹

Email: ziafalm@yahoo.com

مقدمه

پارکینسون می‌تواند با چهار ویژگی اصلی مشخص شود: ترمور استراحت^۵ (که به عنوان یک حرکت ریتمیک غیرارادی با دامنه کم شناخته می‌شود)، به رادی کینزی^۶ (کندی و محدودیت حرکتی)، ریgidیتی^۷ (سفتی عضلانی) و بی‌ثبتاتی پاسچرال^۸ (۲). داروهای مختلفی به منظور درمان این بیماری پیشنهاد شده است. ال-دوپا

بیماری پارکینسون براثر از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده ماده‌ای به نام دوپامین (DA) یا Dopamine (دی‌اے) از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در مغزیانی باعث نامنظم شدن سایر مراکز کنترل‌کننده حرکات بدن می‌گردد. بیماری

^۱ دانشیار فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران (نویسنده مسئول)

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشکده علوم ورزشی دانشگاه مازندران

^۳ دانشیار فیزیولوژی جانوری دانشکده علوم پایه دانشگاه مازندران

^۴ دانشجوی کارشناسی زیست‌شناختی سلولی و مولکولی دانشکده علوم پایه دانشگاه مازندران

⁵ Rest tremor

⁶ Bradykinesia

⁷ Rigidity

⁸ Postural instability

مخخط موش‌های پارکینسونی بود. در مورد اثر آپومورفین نیز در مقدمه بنویسید.

مواد و روش کار

۲۴ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده‌هفت‌ماهی) از مرکز انسستیتو 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 ۵۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشناختی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها مطابق با مقررات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه مازندران انجام شدند. حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم (۶ سر)، تمرین سالم (۶ سر)، کنترل پارکینسونی (۶ سر)، تمرین پارکینسون (۶ سر) تقسیم شدند. حیوانات به صورت 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 به دست آمده برای ایجاد سوراخ و انجام تزریق بدین صورت است: ۲/۵ میلی‌متر جانی، 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 آمده شده به داخل جسم مخطط مغز آزمودنی‌ها از سرنگ ۲ میکرولیتری استفاده گردید^(۸). ابتدا موش‌ها به اتاق جراحی منتقل شده و بعد از وزن کشی به موش کتامین و زایلزین با نسبت ۵ میلی‌لیتر کتامین ۳ میلی‌لیتر زایلزین به صورت 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 تأثیر 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)

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 سمتیوتوماتیک استفاده می‌شوند و تنها منافع کوتاه‌مدتی را پیش از آن که سمتیوتوم‌های بیماری و عوارض جانبی دارو بدقتر شوند، ارائه می‌کنند. از این‌رو، به نظر می‌رسد پیشگیری از این بیماری راه حل بهتری برای کنترل و کاهش هزینه‌های گزارش شده است که ورزش با نورون‌زایی و آثیوژن 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.

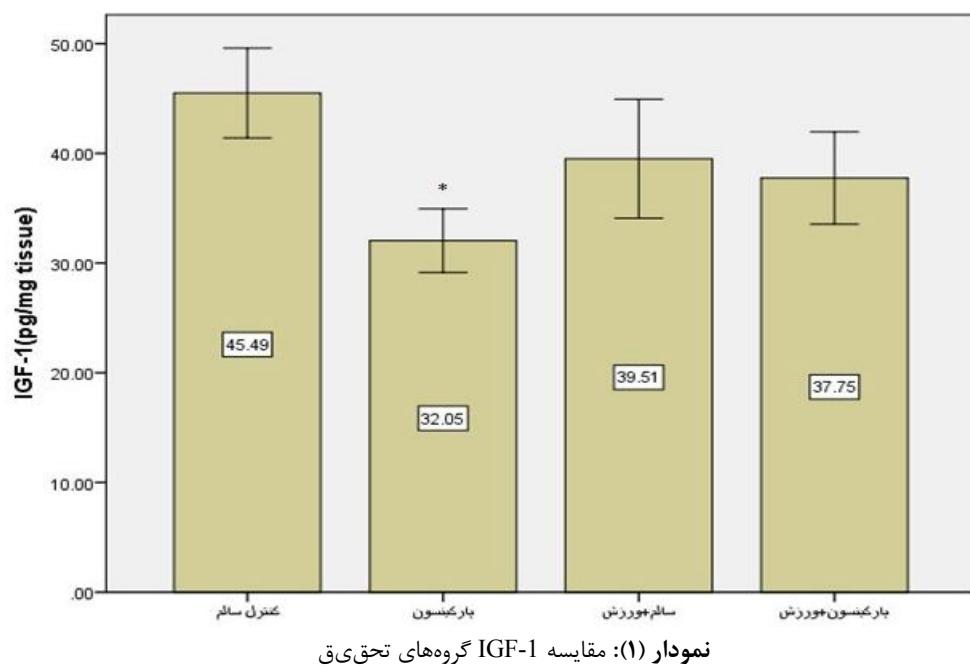
احتمالاً چندین عامل تروفیک در سازوکارهای آثار مفید ورزش سهیم‌اند^(۳). نوروتروفین‌هایی نظری عامل رشد عصب (NGF) یا BDNF (Nerve growth factor) عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor) و عامل رشد شبکه انسولین ۱ (insulin like growth factor-1) یا IGF-1^(۴) یا نقش‌های کلیدی در حیات، تفکیک،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

گزارش شده که کمبود این پروتئین (IGF-1) باعث ایجاد اختلال شناختی و دمанс در افراد مسن می‌شود^(۵). درمان با GH ضخامت ساختارهای دیانسفالیک (به عنوان مثال 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). از آنجایی که 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. با وجود 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 مور不死ی قرار داده باشد مشاهده نشده است. بنابراین، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر حفاظتی ۴ هفته تمرین اجباری دوین روی نوارگردان بر سطوح IGF-1 در جسم

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. همان‌طور که در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نشان داده شده است سطح IGF-1 در 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 تمرين 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 دوى نوارگردان هیچ‌گونه اثر حفاظتی نداشت و مقدار این پروتئین‌ها مشابه با گروه کنترل بدون تمرين تحت تأثیر تزریق سم عصبی کمر 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 ($P>0.05$). به عبارت دیگر داده‌های رفتاری و مولکولی بهموزارت هم نشان‌دهنده عدم تأثیر پیش‌درمان برنامه دوى نوارگردان بر تحلیل نرونی موش‌های پارکینسونی بود.

انجام شده در جهت موافق و مخالف سمت آسیب‌دیده جسم مخطط، به دنبال تزریق زیرصفاقی ۵/۰ 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 از نظر از دست دادن سلول‌های دوپامین‌ریزیک است (۸). پس از انجام آزمون‌های رفتاری، موش‌ها با ترکیبی از کتامین و زایلazین بی‌هوش شده و با جدا کردن سر حیوان و باز کردن جمجمه، به سرعت بافت جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و در ازت مایع قرار گرفت. در ادامه بعد از هموزنایز بافت در محلول بافر فسفات سالین با PH 4/7، نمونه در مدت ۲۰ دقیقه با دور G1000 سانتریفیوژ شده و میزان غلظت IGF-1، دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط نمونه‌ها به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO چین اندازه‌گیری شدند. به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و ONE-WAY کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (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 به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

یافته‌ها



*تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P=0.001$)

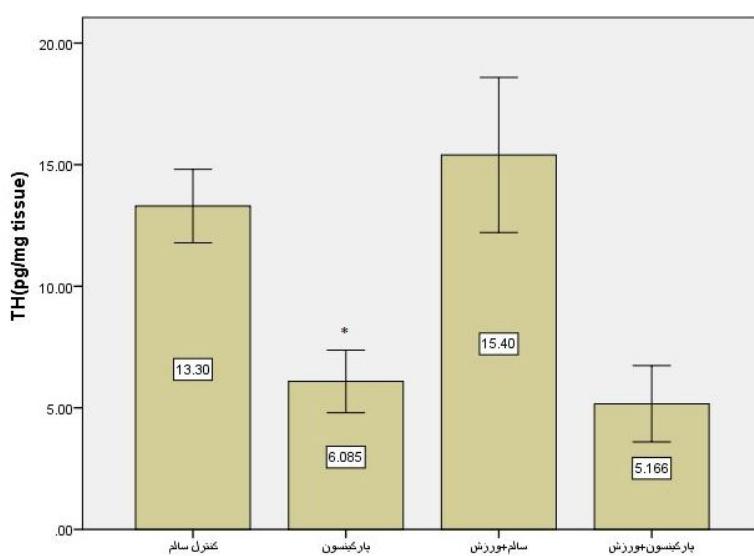
جدول (۱): داده‌های تست استوانه با استفاده از تزریق آپومورفین (میانگین \pm انحراف معیار)

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

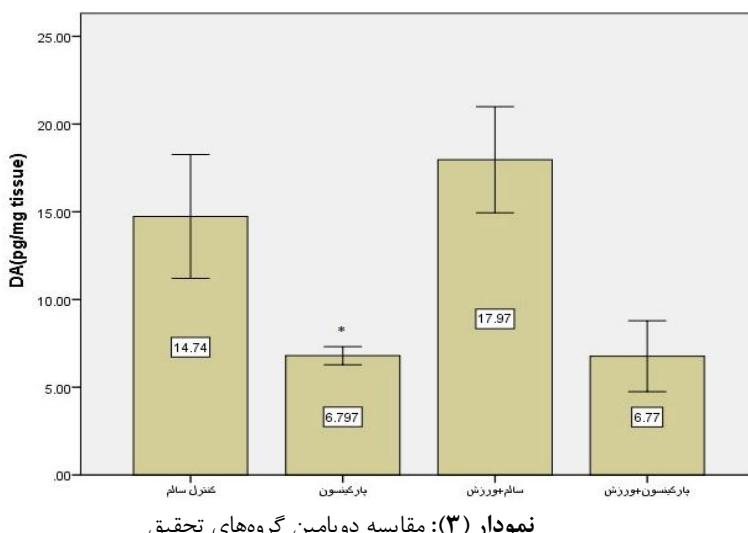
*تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم ($P=0/001$) **تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل سالم و ورزش سالم ($P=0/001$)

ستون میانگین \pm انحراف معیار را نشان می‌دهد. $p<0.001$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد.

اثر دویدن روی نوارگردان بر سطح IGF-1 در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین. هر

**نمودار (۱): مقایسه گروه‌های TH**

*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

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 آنزیوژن، افزایش آنتی‌اکسیدان درونی و کاهش میزان مخرب بودن استرس اکسایشی نسبت داده شد^(۳). نتایج این تحقیق نشان داد تمرين اجباری دویدين 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، مباندلا^۲ (۲۰۱۰) در مطالعه‌ای اثر^۴ هفتة تمرين اختیاری را روی کاهش استرس ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌ها موردنرسی قرارداد. نتایج نشان داد که هر دوگروهی که تمرين ورزشی داشتند در مقابل ۶-هیدروکسی دوپامین مقاومت بیشتری داشتند و تمرين اختیاری اثر حفاظتی در مقابل این سم عصبی دارد^(۱۱). پیشنهادشده است که چندین عامل شامل ژن‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی و نوتروفین‌ها در آثار مفید ورزش بر کارکردهای مغز مشارکت دارند. از طرف دیگر، تمرين 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 نوروژن است که در اثر انجام ورزش هوایی متوسط صورت می‌گیرد. یان سام لاو^۳ و همکاران (۲۰۱۱) در تحقیقی به بررسی اثرات محافظتی ورزش اجباری روی نوارگردان بر آزمودنی‌های پارکینسونی پرداخت. در این تحقیق از ۱۳۵ سرموش نر ۶تا ۱۰ ماهه استفاده شد. موش‌ها در مجموع ۱۸ هفته و هفته‌ای ۵ روز به مدت ۴۰ دقیقه با شدت ۱۵ متر در دقیقه در روز تمرين کردند. در این تحقیق سطوح DA و TH در گروه تمرين افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است. مکانیسم ارائه شده در مورد اثرات ورزش در این تحقیق به اثرات ورزش طولانی مدت بر روی تنفس میتوکندریایی سلول‌های عصبی دوپامینرژیک اشاره می‌کند. این موضوع قابل تصور 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 تمرينات (۱۸ ماه) و بیشتر بودن مدت هر جلسه تمرين (۴۰ دقیقه) دلیل تفاوت نتایج تحقیق حاضر با این مطالعه می‌باشد. مارکیو فریرا دوترا^۴ و همکاران (۲۰۱۲) در تحقیقی به اثرات

هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرين دوى 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 ۶-OHDA اجام شد، از فقدان و آسیب نوروژن‌های دوپامین در substantia nigra substancial جلوگیری کرد و ناهنجاری‌های رفتاری و حرکتی را به حالت طبیعی بازگرداند^(۹). در مطالعه‌ای دیگر که توسط جی آن گوان^۱ و همکارانش انجام شد تأثیر تری پپتید- N terminal فاکتور IGF-1 (گلیسین، پرولین و گلوتامات؛ GPE) به عنوان یک عامل محافظ نوروژن در موش‌های پارکینسونی موردنرسی قرار گرفت. ضایعه نیکرو-استریاتال در موش‌ها توسط تزریق ۶-OHDA^۶ ایجاد شد و درمان با دوز واحد GPE به طور قابل توجهی از ضایعات نوروژن‌های اینمی 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 بروتئین احتمالاً آثار حفاظت عصبی در برابر عوامل القاء کننده تحلیل نرونی (همجون بیماری پارکینسون) مورد انتظار خواهد بود^(۱۰). تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین موجب کاهش قابل توجه 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 تمرين دویدين روی نوارگردان موجب کاهش چرخش در استوانه در گروه تمرين نشد. نتایج این پژوهش نشان داد که پیش‌درمان با استفاده از تمرين دویدين 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 تمرين با مشخصات مطالعه حاضر، نمی‌تواند مانع از تحلیل نuron‌های 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 تمرين دویدين اجباری با شدت ملایم نمی‌تواند تأثیر کاهش‌دهنده سمتپوتوماتیک داشته و با اختلالات رفتاری مشاهده شده در آزمودنی‌های پارکینسونی مقابله نماید.

¹ Guan j.

² Mabandla MV.

³ Lau YS.

⁴ Dutra MF.

مدل‌های حیوانی پارکینسونی می‌تواند به تفاوت‌های آزمایشی، نظری سن و گونه‌های مدل حیوانی، روش‌ها، مدت و شدت رخم نیگرواسترباتال و نوع و شدت برنامه ورزشی اجراشده بستگی داشته باشد (۱۲). در همین راستا، گوئز^۷ و همکاران (۲۰۱۴) اثر حفاظت عصبی^۴ هفته شنا را در برابر سم عصبی^۶-هیدروکسی دوپامین در مایس‌ها موربیررسی قرار دادند و دریافتند ورزش می‌تواند به عنوان یک ایزار 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 (۲۰۱۴) می‌باشند، به نظر می‌رسد هنوز نمی‌توان در این باره 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 نویسنده‌گان به انجام رسیده است. نویسنده‌گان مقاله از معاونت مذکور تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

- 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-

⁷ Goes AT.

ورزش اجباری نوارگردان بر روی نقص حرکتی و بیان TH موزش‌ها پرداختند. در این تحقیق موزش‌ها با وزن تقریبی ۳۵۰-۴۰۰ گرم به چهار گروه بی تحرک‌شده، شم تمرین، آسیب‌دیده کم تحرک و آسیب‌دیده تمرینی تقسیم شدند. موزش‌های گروه تمرینی هفت‌مای (MET) 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 به طور معنی‌داری سطوح TH جسم مخطط موزش‌ها 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 OHDA-۶ پیشگیری نماید.

از سوی دیگر نتایج تست استوانه به دنبال تزریق آپومورفین نشان‌دهنده افزایش قابل توجه رفتار رخخشی موزش‌های پارکینسونی بود که با وجود کاهش این اختلال رفتاری در گروه ورزش، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل پارکینسون نداشت (جدول ۱). به عبارت دیگر، تمرین دویدن با شدت پایین روی نوارگردان نمی‌تواند از اختلالات رفتاری ناشی از القای EAE پیشگیری نماید. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، تیلرسون^۵ و همکاران (۲۰۰۳) در مطالعه روی موزش‌های 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 وله ۱۵ دقیقه به طول می‌انجامید و در کل ۴۵۰ متر در روز، موجب کاهش سمبوتومهای حرکتی مرتبط شد (۱۴). برخلاف این مطالعه، پولتون^۶ و همکاران (۲۰۰۵) ۲۴ ساعت پس از تزریق^۶-هیدروکسی دوپامین موزش‌ها را به مدت ۳۰ روز، ۲۰×۲ 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 induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. Brain Behav Immun 2011;25(1):135–46.

⁵ Tillerson JL.

⁶ Poulton NP.

- 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; 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-1 β 1 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; 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; 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.

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 Mirfakhraei¹, Akbar Hajizadeh-Moghaddam¹, Hossein Fallah Mohammadi⁴

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 hydroxylase 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, Iran

⁴ BSc Student in Cellular and Molecular Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Mazandaran, Iran