● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیست‌ویکم، شمارهٔ ۶، ص ۵۱۷-۵۰۸، ۱۳۹۳

مقالهٔ پژوهشی

اثر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطح CDNF هیپوکامپ در مقابل تزریق درون بطنی ۶- هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی

ضیاء فلاح محمدی[۱]، جلیل اصلانی*[۲]، راضیه محمدی[۲]

خلاصه

هدف: هدف از مطالعه حاضر، اثر تمرین اختیاری بر سطح CDNF (Cerebral dopamine neurotrophic factor) هیپوکامپ پس از القای تخریب با تزریق درون بطنی ۶- هیدروکسی دوپامین (6-hydroxydopamine یا 6-OHDA) در موش‌های صحرایی بود.

روش: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به چهار گروه شاهد سالم (۶ سر)، تمرین سالم (۶ سر)، شاهد مبتلا به پارکینسون (۶ سر) و تمرین مبتلا به پارکینسون (۶ سر) تقسیم شدند. پس از ۱۲ هفته، ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل بطن راست مغز تزریق شد و در نهایت پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی، بافت‌برداری انجام و سطح CDNF هیپوکامپ حیوان با روش ELISA (Enzyme linked Immunosorbent assay) اندازه‌گیری گردید. داده‌ها به روش آزمون ANOVA بین گروه‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: ۶- هیدروکسی دوپامین، مقدار پروتئین CDNF در هیپوکامپ آزمودنی‌های گروه شاهد مبتلا به پارکینسون را در مقایسه با آزمودنی‌های شاهد سالم کاهش داد ($P = ۰/۰۱۱$). سطح CDNF در گروه تمرین مبتلا به پارکینسون بالاتر از گروه شاهد مبتلا به پارکینسون بود ($P = ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: پیش درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری سبب افزایش سطح CDNF هیپوکامپ می‌شود؛ بنابراین موجب افزایش مقاومت نورون‌ها در برابر تخریب اکسیداتیو ناشی از سمیت ۶- هیدروکسی دوپامین می‌گردد و می‌توان گفت که نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین اختیاری، ۶- هیدروکسی دوپامین، CDNF، هیپوکامپ، موش صحرایی

۱- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران ۲- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

* نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک: aslani_jalil68@yahoo.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۲/۲۵ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۹۲/۱۰/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۱/۹

مقدمه

مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهد که ورزش بسیاری از جنبه‌های عملکرد مغز را هدف قرار می‌دهد و دارای آثار گسترده‌ای بر روی سلامت کلی مغز می‌باشد. ورزش تغییرپذیری سیناپسی را از طریق تأثیر مستقیم بر ساختار سیناپسی و تقویت قدرت سیناپسی و از طریق تقویت دستگاه‌های مرتبط با حمایت از تغییرپذیری، نوروژنز، متابولیسم و عملکرد عروقی را افزایش می‌دهد. این تغییرات ساختاری و عملکردی ناشی از ورزش در نواحی مختلف مغز اثبات شده است، اما در هیپوکامپ به خوبی مطالعه نشده است. مکانیزم اصلی میانجی این منافع گسترده ورزش بر روی مغز، القای عوامل رشد مرکزی و محیطی و آبشارهای عامل رشد است که جریان تغییر ساختاری و عملکردی را پیش می‌برد (۱). عوامل نوروتروفیک، پروتئین‌های ترشحی هستند که با اتصال به گیرنده‌های هدفشان مانع از کاهش سلول‌های عصبی می‌شوند (۲).

CDNF (Cerebral dopamine neurotrophic factor)، یک عامل نوروتروفیک تازه شناسایی شده با فعالیت نوروتروفیک، محافظت نورونی و بازیابی عصبی است (۳). CDNF توانایی حفاظت از عملکرد سلول‌های دوپامینرژیکی را در موش‌های مبتلا به پارکینسون دارد. همچنین پروتئین CDNF می‌تواند در درمان بیماری پارکینسون سودمند باشد، البته مکانیسم حفاظت عصبی CDNF به درستی مشخص نیست (۴، ۲).

CDNF پروتئینی است که نقش مهمی نه تنها در بقای سلول‌های عصبی، بلکه در بقا، تکثیر و تفکیک سلول‌ها و بافت‌های غیر عصبی دارد. CDNF به‌طور عمده در سلول‌های عصبی سیستم مرکزی از جمله هیپوکامپ، قشر مغز، مغز میانی، مخچه، جسم سیاه و جسم مخطط توزیع شده است (۵). مطالعه روی انسان نشان می‌دهد که با بروز بیماری پارکینسون، هیپوکامپ دچار آتروفی می‌شود (۶). نورون‌های جسم مخطط و جسم سیاه در بیماری پارکینسون آسیب می‌بینند و هیپوکامپ به‌دلیل توانایی تغییرپذیری عصبی بالا، آسیب پذیرترین ناحیه مغزی نسبت به استرس اکسایشی می‌باشد (۷).

تصور می‌شود که استرس اکسایشی به‌دنبال تشکیل رادیکال‌های آزاد نقش اساسی در نوروپاتولوژی این بیماری دارد (۸). تزریق داخل استریاتال ۶- هیدروکسی دوپامین (6-hydroxydopamine یا 6-OHDA) به میزان مشخص در موش صحرایی موجب از دست رفتن پیش‌رونده و تدریجی نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه می‌گردد که روند آن شباهت بسیاری با نوروپاتولوژی بیماری پارکینسون دارد و به‌عنوان یک مدل تجربی معتبر برای نشان دادن مراحل شروع این بیماری محسوب می‌شود (۹). سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین با تولید رادیکال‌های آزاد (که خود سیتوتوکسیک هستند)، سبب مختل نمودن هموستازی کلسیم از طریق افزایش ورود یا تشدید آزاد شدن از ذخایر داخل سلولی و اثر بر برنامه تنظیم ژنتیکی و القای آپوپتوز و در نهایت موجب مرگ نورونی می‌شود (۱۰، ۳). در سه دهه اخیر لوودوپا (Levodopa) به‌عنوان بهترین دارو برای درمان پارکینسون به کار گرفته شده است. جدای از تأثیرات مثبت این دارو، مصرف طولانی مدت آن اثراتی مانند آشفتگی (هیجان، تحریک)، توهمات بینایی، مشکلات روانی، پارونیا و تمایلات جنسی بیش از حد را در پی دارد (۱۱). این امر موجب می‌شود که راه‌های درمانی بهتر و روش‌های پیشگیری از بیماری، بیشتر جستجو شود.

در تحقیقاتی که طی سال‌های اخیر صورت گرفته است، مشخص شد که میان بیماری رعشه‌ای و عدم تحرک رابطه وجود دارد (۱۲). در این راستا، ورزش دارای اهمیت می‌باشد و نشان داده است که از مشکلات ارتوپدیک مرتبط با علایم اولیه آن جلوگیری می‌کند (۱۳). ورزش می‌تواند میزان آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی مانند گلوتامات، دوپامین، استیل کولین و سروتونین را در مغز

تغییر دهد (۱۴). شواهد نشان می‌دهد که ورزش سیستم دوپامینرژیکی مغز را فعال می‌کند و دوپامین موجود در جسم مخطط را افزایش می‌دهد. یافته‌های به‌دست آمده وجود این احتمال را افزایش می‌دهد که ورزش باعث کاهش آسیب‌پذیری نورون‌های دوپامینرژیکی نسبت به ۶- هیدروکسی دوپامین می‌شود (۱۵). در این راستا، محققان بیان کردند که تمرین به‌طور فزاینده باعث افزایش بقا و مقاومت در برابر آسیب‌های مغزی و افزایش رشد عصبی هیپوکامپ می‌شود (۱۶).

در میان الگوهای ورزشی مختلف، فعالیت داوطلبانه روی چرخ دوار، دوی اجباری تردمیل و حرکات عضلانی مقاومتی، رایج‌ترین مدل‌های ورزشی اتخاذ شده هستند. این ورزش‌ها جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود می‌بخشد و بازتوانی عصبی را بعد از آسیب مغزی آسان‌تر می‌کند. به‌نظر می‌رسد که ورزش با ایجاد تعادل وضعیت اکسیداسیون و احیا، در بهبود عملکرد مغزی نقش دارد؛ به‌طوری که مقاومت بر علیه استرس اکسایشی را افزایش می‌دهد و بهبود استرس اکسایشی را تسریع می‌نماید (۱۷). تمرین ورزشی، زنده ماندن سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد و برقراری عملکردهای مغز را بعد از آسیب تسهیل می‌کند. برخی به این نتیجه رسیده‌اند که ورزش شدید و در حد خستگی منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود؛ در حالی که دوره‌های کوتاه ورزش زیر بیشینه و با ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ممکن است پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش دهد (۱۸). مطالعه‌ای مروری چنین بیان کرد که ورزش منظم، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و ورزش شدید و بیش تمرینی موجب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۹).

Lindholm و Saama اثر حفاظتی CDNF بر موش‌های مبتلا به پارکینسون با ۶- هیدروکسی دوپامین را مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که CDNF تزریقی به درون جسم مخطط توانست عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک را حفظ کند و همچنین از انحطاط این نورون‌ها جلوگیری به عمل آورد (۴). آن‌طور که مشخص است، ورزش اختیاری نقش حفاظت عصبی را در مقابله با آثار سمیت ۶- هیدروکسی دوپامین دارد که این آثار به واسطه نروتروفین CDNF اعمال می‌شود. آیا ورزش اختیاری می‌تواند با افزایش سطوح CDNF در سایر قسمت‌های مغز نیز از تخریب سلول‌های عصبی در برابر سم تزریقی حفاظت کند؟. با توجه به این‌که در رابطه با تأثیر حفاظتی ورزش اختیاری بر سطوح CDNF در هیپوکامپ آزمودنی‌های مبتلا به پارکینسون تاکنون تحقیقی انجام نشده است؛ در نتیجه هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطح CDNF هیپوکامپ موش‌های صحرایی در معرض یک بار تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین بود.

روش بررسی

حیوانات

در پژوهش حاضر ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته اول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروه‌های ۴ تایی در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت به‌پرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. در ضمن آب موردنیاز حیوان به‌صورت 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 نحوه فعالیت روی چرخ گردان به‌طور تصادفی به چهار گروه [شاهد سالم (۶ سر)، تمرین سالم (۶

سر)، شاهد مبتلا به پارکینسون (۶ سر) و گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس به پارکینسون مبتلا شدند (۶ سر)] تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود، قرار گرفتند. این دستگاه به کانتر مجهز بود که میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کرد.

جراحی استریوتاکسی

برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی، از موش‌هایی با رده وزنی ۳۰۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. تخریب هیپوکامپ موش‌ها با تزریق محلول ۶- هیدروکسی دوپامین به‌صورت استریوتاکسی به‌داخل بطن مغز صورت گرفت. با استفاده از اطلس Watson و Paxinos، مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات قدامی- خلفی (۰/۵ میلی‌متر)، جانبی (۱ میلی‌متر) و شکمی (۱/۵ میلی‌متر) مشخص شد (۲۰). غلظت تزریق، ۲۵۰ میکروگرم و حجم تزریق ۵ میکرولیتر برای هر موش بود (۲۱). با عمل جراحی کانال ۲۷ گیج دندان‌پزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت، سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون محلول ۶- هیدروکسی دوپامین با سالین به‌مدت ۳۰ ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق و پس از پایان تزریق از فنر ۸ میلی‌متری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به‌مدت ۱ دقیقه ثابت نگه داشته شد. برای بررسی اثر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین و تأیید این موضوع که با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین موش‌ها به پارکینسون مبتلا شده‌اند، از تست چرخشی با فاصله ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت استفاده گردید (۲۲).

بافت‌برداری

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، هیپوکامپ از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و به‌سرعت در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن، بافت در یخچال مخصوص و در دمای زیر ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ کردن، میزان غلظت CDNF گروه‌ها به‌وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO کشور چین اندازه‌گیری گردید. ضریب پراکندگی ۰/۰۳۹ نانوگرم بر میلی‌لیتر و حساسیت روش مذکور ۸ درصد بود.

روش‌های آماری

در پژوهش حاضر به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و شاهد از آزمون ANOVA استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبی LSD (Least significant difference) در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ جهت بررسی تفاوت بین گروهی مورد استفاده قرار گرفت. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به‌وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد.

نتایج

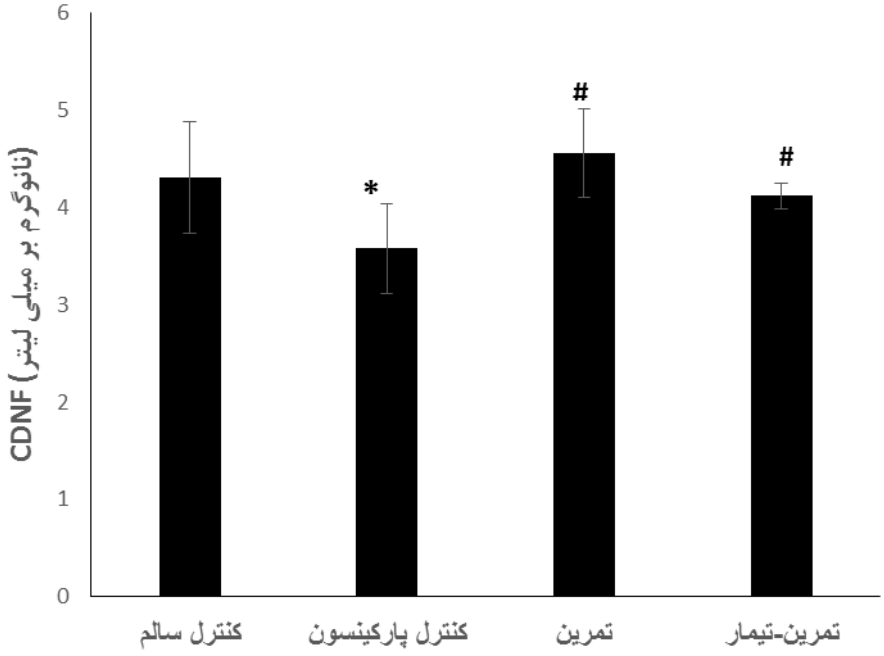
تغییرات سطوح CDNF هیپوکامپ گروه‌ها پس از ۱۲ هفته تمرین روی چرخ دوار در گروه شاهد سالم ۰/۵۷ ± ۴/۳۱، در گروه شاهد مبتلا به پارکینسون ۰/۴۶ ± ۳/۵۸، در گروه تمرین سالم ۰/۴۵ ± ۴/۵۶ و در گروه تمرین مبتلا به پارکینسون ۰/۱۳ ± ۴/۱۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی و مشخص شد. آزمون ANOVA نشان داد که بین میانگین سطح CDNF هیپوکامپ گروه‌ها به‌دنبال ۱۲ هفته تمرین اختیاری و تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P = ۰/۰۳۱) (نمودار ۱). تجزیه و تحلیل داده‌های به‌دست آمده از آزمون تعقیبی LSD نیز مشخص کرد که مقدار CDNF هیپوکامپ موش‌های گروه شاهد مبتلا به پارکینسون نسبت به گروه شاهد سالم به‌طور معنی‌داری

کاهش یافت (P = ۰/۰۱۱) (نمودار ۱). این یافته نشان داد که تزریق سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین موجب افزایش تحلیل سلولی هیپوکامپ در نتیجه استرس اکسایشی شد. همچنین سطح CDNF بین گروه‌های شاهد مبتلا به پارکینسون و تمرین مبتلا به پارکینسون متفاوت معنی‌داری را نشان داد (P = ۰/۰۵۰)؛ به‌طوری که میانگین این پروتئین در گروه تمرین مبتلا به پارکینسون بالاتر بود (نمودار ۱).

این یافته تأثیر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطح CDNF هیپوکامپ آزمودنی‌ها را نشان می‌دهد.

مقدار CDNF در موش‌های گروه تمرین سالم در مقایسه با گروه تمرین مبتلا به پارکینسون بیشتر بود (نمودار ۱)، اما تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (P = ۰/۱۱۰). به‌عبارت دیگر اجرای تمرین اختیاری، سطح CDNF را در آزمودنی‌های گروه تمرین مبتلا به پارکینسون به اندازه گروه تمرین سالم افزایش داد.



نمودار ۱. *مقدار CDNF (Cerebral dopamine neurotrophic factor) در گروه‌های مختلف*

*تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد سالم در سطح P < ۰/۰۵

#تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد مبتلا به پارکینسون در سطح P < ۰/۰۵

بحث

هدف ار پژوهش حاضر، بررسی اثر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطوح CDNF هیپوکامپ موش‌های مبتلا به پارکینسون در برابر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین بود. یک بار تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین، مدل تجربی ابتلا به پارکینسون را در موش‌های گروه‌های تیمار القا کرد. همان طور که مطالعات پیشین نشان داده‌اند، ۶- هیدروکسی دوپامین اثر سمیت عصبی دارد که آثار خود را از طریق تخریب سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه اعمال می‌کند (۹). مهم‌ترین یافته تحقیق کنونی، افزایش غلظت

CDNF هیپوکامپ در گروه موش‌های مبتلا به پارکینسون به دنبال تمرین اختیاری بود؛ به‌طوری که مقدار آن نسبت به گروه شاهد مبتلا به پارکینسون ۱۵/۰۸ درصد افزایش یافت. این نخستین پژوهشی است که تغییرات سطوح CDNF را به‌دنبال تمرین ورزشی اختیاری در هیپوکامپ آزمودنی‌های مبتلا به پارکینسون نشان می‌دهد. تاکنون مطالعه‌ای که تأثیر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطوح CDNF هیپوکامپ را در موش‌های در معرض سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین مورد بررسی قرار دهد، مشاهده نشده است.

ورزش شدید در مدل‌های حیوانی مبتلا به پارکینسون منجر به بیان عوامل نوروتروفیک می‌شود که ممکن است اثرات محافظت نورونی در برداشته باشد. به‌عبارت دیگر، این عوامل نقش میانجی را در اثرات محافظتی و درمانی عوارض بیماری پارکینسون ایفا می‌کنند. اثرات دیگر ورزش در مدل‌های حیوانی پارکینسون شامل افزایش تکثیر و مهاجرت (Migration) سلول اجدادی عصبی منطقه زیر بطنی (Subventricular) و همچنین معکوس شدن کاهش وابسته به سن در عروق جسم سیاه به‌وسیله بیان VEGF (vascular endothelial-derived growth factor) به‌عنوان واسطه می‌باشد. در هر حال، آن‌ها پیشنهاد می‌کنند که تغییرپذیری عصبی ناشی از ورزش در جسم سیاه و مدارهای حرکتی مربوط به آن مؤثر می‌باشد (۲۳).

بیشتر مطالعات حیوانی برای بررسی شناخت روی هیپوکامپ که یک هسته بسیار مهم مغز برای یادگیری است، تمرکز کرده‌اند. نتایج به‌دست آمده از این مطالعات شواهدی از افزایش تغییرپذیری عصبی در هیپوکامپ به‌خصوص در شکنج دندانه‌ای فراهم کرده‌اند. ساز و کارهای گوناگونی در این ارتباط مطرح شده‌اند که از جمله این عوامل می‌توان به نوروژنز، افزایش غلظت پروتئین‌های سیناپسی، سیناپسین ۱ (Synapsin I) و سیناپتوفیزین (Synaptophysin)، افزایش تقویت طولانی مدت، اثربخشی سیناپسی، افزایش طول دندریتی، پیچیدگی و چگالی نخاع شوکی، افزایش بیان ژن‌های مرتبط با تغییرپذیری سیناپسی و مهار ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو اشاره کرد (۲۳).

افزایش نوروژنز هیپوکامپی یکی از مؤثرترین آثار ورزش در مغز جوندگان می‌باشد و می‌تواند مکانیزم اصلی واسطه بهبود ناشی از ورزش در یادگیری و حافظه و مقاومت در برابر خستگی باشد (۱). به‌نظر می‌رسد تحریک آنژیوژنز و نوروژنز هیپوکامپی در نتیجه ورزش و به‌وسیله IGF-1 (Insulin growth factor-1) و VEGF تعیین می‌شود. افزایش بیان عامل محافظت نورونی، IGF-1 و تعامل آن با BDNF (Brain derived neurotrophic factor) و شاید سایر عوامل نوروتروفیک و از جمله CDNF دستاوردهای شناختی ناشی از ورزش را میانجی‌گری می‌کند (۱).

در مطالعه حاضر بیان ژن IGF-1 در نورون‌های هیپوکامپی در پاسخ به ورزش افزایش یافت که این افزایش تا چند روز پس از شروع ورزش ادامه داشت (۲۴). به علاوه سطوح گردش خون محیطی IGF-1 در پاسخ به ورزش به سرعت افزایش یافت (طی یک ساعت) و به نظر می‌رسد افزایش محیطی IGF-1 برای القای نوروژنز توسط ورزش و بهبود حافظه ضروری است (۲۶-۲۴). در همین راستا، آنتی‌بادی‌های مسدود کننده عملکرد IGF-1 (آنتی IGF-1) نیز نشان داده‌اند که علامت‌دهی IGF-1 نقش اساسی در آثار ورزش روی یادگیری و تغییرپذیری هیپوکامپی دارد. تزریق آنتی IGF-1 به درون هیپوکامپ از بهبود یادآوری فضایی پیشگیری کرد، اما اثری روی اکتساب نداشت. به‌علاوه آنتی IGF-1 القای سیناپسین ۱ وابسته به ورزش را تضعیف کرده، فعال‌سازی مسیرهای کالمودولین کیناز ۲ (Calmodulin kinase II) و پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن ۲ (Mitogen activated protein kinase II یا MAPKII) در نتیجه ورزش را مسدود می‌کند (۲۴).

یافته‌ها نقش میانجی‌گرانه عوامل رشد در تکامل و حفاظت از سلول‌های عصبی را مورد تأکید قرار می‌دهند.

آثار تعاملی IGF-1 با VEGF موجب نوروژنز و آنژیوژنز ناشی از ورزش می‌شود. IGF-1 و VEGF در گردش خون محیطی به‌دنبال ورزش افزایش می‌یابد و از سد خون مغز عبور می‌کند و وارد مغز می‌شود (۲۷، ۲۶). منابع محیطی IGF-1 و VEGF تحریک نوروژنز و آنژیوژنز به‌دنبال ورزش را وساطت می‌کند که این به‌دنبال استعمال آنتی‌بادی‌های انسدادی نشان داده شده است. برای مثال، مسدود کردن علامت‌دهی IGF-1 و VEGF (به‌وسیله جلوگیری از ورود عوامل رشد به داخل مغز) از تکثیر پیش‌سازهای نورونی در هیپوکامپ به‌دنبال ورزش جلوگیری می‌کند. IGF-1 محیطی علاوه بر ایفای نقش در نوروژنز برای مدل‌سازی مجدد مجراهای مغز به‌دنبال ورزش ضروری است؛ اثری که ممکن است تا حدی به‌واسطه القای VEGF انجام شود. آنژیوژنز ناشی از ورزش با افزایش mRNA و پروتئین VEGF در مغز همبستگی دارد. این افزایش دارای فعالیت میتوزی قوی است که برای سلول‌های اندوتلیال عروقی اختصاصی می‌باشد و بر روی تکثیر، بقا، چسبندگی، مهاجرت و تشکیل لوله مویرگی اثر می‌گذارد.

منابع محیطی عوامل رشد (و شاید هم منابع مرکزی) این اثرات را میانجی‌گری می‌کنند (۲۸).

به‌نظر می‌رسد تعامل بین عوامل نوروتروفیک مانند CDNF و عوامل رشد در القای آثار مثبت ناشی از ورزش ضروری باشد. این عوامل برای تولید آثار عملکردی به صورت ترکیبی عمل می‌کنند و جنبه‌های همپوشانی و منحصر به فرد منافع مربوط به ورزش در تغییرپذیری، عملکرد و سلامت مغز را تعدیل می‌کنند (۱). البته برای درک مکانیزم‌های دقیق این آثار متقابل به تحقیقات بیشتری نیاز است.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر حاکی از تأثیر پیش درمان تمرینات اختیاری دراز مدت بر سطوح CDNF هیپوکامپ موش‌های مبتلا به پارکینسون با القای سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین می‌باشد که احتمال دارد نشان دهنده آثار مثبت ورزش در پیشگیری از تخریب سلول‌های عصبی دوپامینی در هیپوکامپ باشد.

References

1. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30(9): 464-72.
2. Hellman M, Peranen J, Saarma M, Permi P. 1H, 13C and 15N resonance assignments of the human mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor. *Biomol NMR Assign* 2010; 4(2): 215-7.
3. Lotharius J, Dugan LL, O'Malley KL. Distinct mechanisms underlie neurotoxin-mediated cell death in cultured dopaminergic neurons. *J Neurosci* 1999; 19(4): 1284-93.
4. Lindholm P, Saarma M. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. *Dev Neurobiol* 2010; 70(5): 360-71.
5. Sun ZP, Gong L, Huang SH, Geng Z, Cheng L, Chen ZY. Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. *J Neurochem* 2011; 117(1): 121-32.
6. Apostolova L, Alves G, Hwang KS, Babakchanian S, Bronnick KS, Larsen JP, et al. Hippocampal and ventricular changes in Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2012; 33(9): 2113-24.

7. Saravia FE, Revsin Y, Gonzalez Deniselle MC, Gonzalez SL, Roig P, Lima A, et al. Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice. *Brain Res* 2002; 957(2): 345-53.

8. Olanow CW. Oxidation reactions in Parkinson's disease. *Neurology* 1990; 40(10 Suppl 3): suppl-7.

9. Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm* 1996; 103(8-9): 987-1041.

10. Sautter J, Kupsch A, Earl CD, Oertel WH. Degeneration of pre-labelled nigral neurons induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat: behavioural and biochemical changes and pretreatment with the calcium-entry blocker nimodipine. *Exp Brain Res* 1997; 117(1): 111-9.

11. Rhodes JS, Gammie SC, Garland T. Neurobiology of Mice Selected for High Voluntary Wheel-running Activity. *Integr Comp Biol* 2005; 45(3): 438-55.

12. Stern MB. Parkinson's disease: early diagnosis and management. *J Fam Pract* 1993; 36(4): 439-46.

13. Wu SY, Wang TF, Yu L, Jen CJ, Chuang JI, Wu FS, 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.

14. Naderi A, Alaei H, Sharifi MR, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iran J Basic Med Sci* 2007; 9(4): 272-80.

15. Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett* 2007; 423(1): 12-7.

16. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T, Mitchell GS. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor but not neurotrophin-3 increases more in mice selected for increased voluntary wheel running. *Neuroscience* 2003; 121(1): 1-7.

17. Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: role of free radicals. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32(5): 942-6.

18. Lovlin R, Cottle W, Pyke I, Kavanagh M, Belcastro AN. Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1987; 56(3): 313-6.

19. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev* 2008; 7(1): 34-42.

20. Rodriguez DM, Abdala P, Barroso-Chinea P, Obeso J, Gonzalez-Hernandez T. Motor behavioural changes after intracerebroventricular injection of 6-hydroxydopamine in the rat: an animal model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2001; 122(1): 79-92.

21. Shachar DB, Kahana N, Kampel V, Warshawsky A, Youdim MB. Neuroprotection by a novel brain permeable iron chelator, VK-28, against 6-

hydroxydopamine lession in rats. *Neuropharmacology* 2004; 46(2): 254-63.

22.Hubrecht RC, Kirkwood J. The UFAW Handbook on the Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. New Jersey, NJ: John Wiley & Sons; 2010. p. 540.

23.Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011; 77(3): 288-94.

24.Ding Q, Vaynman S, Akhavan M, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function. *Neuroscience* 2006; 140(3): 823-33.

25.Schwarz AJ, Brasel JA, Hintz RL, Mohan S, Cooper DM. Acute effect of brief low- and high-intensity exercise on circulating insulin-like growth factor (IGF) I, II, and IGF-binding protein-3 and its proteolysis in young healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(10): 3492-7.

26.Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci* 2001; 21(5): 1628-34.

27.Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2003; 18(10): 2803-12.

28. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18(1): 4-25.

The Protective Effect of Voluntary Exercise on the Hippocampal Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor Level against Intraventricular Injection of 6-hydroxydopamine in Rats

Zia Fallah-Mohammadi, Ph.D.[1], Jalil Aslani, M.Sc.[2*], Razieh Mohammadi, M.Sc.[2]

1. Associate Professor, Department of Sports Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2. Faculty Member, Department of Sports Physiology, School of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

E-mail: aslani_jalil68@yahoo.com

(Received: 15 May 2013 Accepted: 30 Dec. 2013)

Abstract

Background & Aims: The purpose of this research was to study the protective effect of pretreatment with a voluntary exercise on hippocampal level of cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF) after damage induced by intraventricular injection of 6–hydroxydopamine (6-OHDA) in rats.

Methods: In this experimental study, 24 Wistar rats were randomly divided into 4 groups of healthy control, healthy exercise, Parkinson control, and Parkinson training group (6 rats in each group). The rats in the training group were kept in special cages 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 CDNF level of the hippocampus was measured by ELISA method. Data were analyzed and compared statistically by ANOVA test.

Results: Findings showed that 6-OHDA has decreased CDNF protein content in the hippocampus of Parkinsonian rats compared with healthy controls ($P = 0.011$). CDNF level of the Parkinson training group was higher than the Parkinson control group ($P = 0.050$).

Conclusion: The findings of the present study show that pretreatment with voluntary exercise can increase CDNF level in the hippocampus, and thus, increase neuronal resistance against oxidative destruction caused by 6-OHDA toxicity. Therefore, it can be said that it has protective effects against Parkinson disease.

Keywords: Voluntary exercise, 6-hydroxydopamine, Cerebral dopamine neurotrophic factor (CDNF), Hippocampus, Rat

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2014; 21(6): 508-517