دریافت:۹۲/۰۸/۱۹ پذیرش:۹۳/۱۱/۱۷ ص ص: ۴۲-۳۳

# تمرین اختیاری سطح CDNF قشر مخ را در مدل تجربی موش‌های در معرض 6-OHDA افزایش می‌دهد

دکتر ضیاء فلاح محمدی[۱]، جلیل اصلانی[۲]، راضیه محمدی[۳]


## چکیده

**مقدمه و هدف:** یکی از نقش‌هایی که عوامل نوروتروفیک در مغز ایفا می‌کنند حفاظت از نرون‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از استرس اکسایشی است. هدف از این پژوهش مطالعه تاثیر تمرینات دویدن روی چرخ دوار بر سطح عامل نوروتروفیک دوپامین مغزی (CDNF) قشر مخ در مدل تجربی موش‌های در معرض ۶ هیدروکسی دوپامین بود.

**روش‌شناسی:** در این مطالعه تجربی، ۳۰ سر موش صحرایی به طور تصادفی به چهار گروه: کنترل سالم ،تمرین سالم، کنترل پارکینسونی، گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد(تمرین_پارکینسون)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفتند. پس از ۱۲ هفته، 6-OHDA به داخل بطن راست مغز تزریق شد و نهایتا پنج روز بعد از تزریق داخل بطنی، بافت برداری انجام و سطح CDNF قشرمخ حیوان با روش ELISA اندازه گیری شد. داده‌ها به روش آزمون آماری واریانس یکطرفه بین گروهها مورد مقایسه قرارگرفت.

**یافته‌ها:** 6-OHDA مقدار پروتئین CDNF در قشر مخ آزمودنی‌های کنترل پارکینسونی شده در مقایسه با آزمودنی‌های کنترل سالم را کاهش داد (P=۰/۰۱۷). سطح CDNF در گروه تمرین پارکینسونی بالاتر از گروه کنترل پارکینسونی بود (P=۰/۰۰۲).

**نتیجه‌گیری:** نتیجه این پژوهش نشان داد که پیش درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری سبب افزایش سطح CDNF قشر مخ شده و بنابراین موجب بالا رفتن طول عمر نورون‌ها در برابر تخریب اکسیداتیو ناشی از سمیت 6-OHDA می‌شود. در نتیجه، می توان گفت نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد.


**واژه‌های کلیدی:** تمرین اختیاری، ۶-هیدروکسی دوپامین، CDNF.

۱ دانشیار فیزیولوژی ورزشی، بابلسر،دانشگاه مازندران، ایران ziafalm@yahoo.com
۲ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران، ایران
۳ کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران، ایران

## مقدمه

بیماری پارکینسون، شایعترین اختلال نوروپاتوژنیک است که در نتیجه دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه مغز و پایانه های آن در استراتیوم به وجود می‌آید (۱). بیماری پارکینسون به سبب اختلال در مراکز کنترل بدن باعث به وجود آمدن ارتعاش در حالت استراحت، برادی کینزی[1]، لرزش، سخت شدگی عضلانی[2] و عدم تعادل وضعیتی می‌شود (۲). عواملی از قبیل استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش سطح گلوتاتیون، تخریب DNA و تجمع آهن از مهمترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی هستند (۳). استرس اکسیداتیو، نه تنها نورون‌های دوپامینرژیکی را تخریب می‌کند، بلکه با ایجاد اختلال در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی، منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود (۴).

تصور می‌شود که استرس اکسیداتیو به دنبال تشکیل رادیکال‌های آزاد نقش اساسی در نوروپاتولوژی این بیماری دارد (۵). تزریق داخل استریاتال ۶-هیدروکسی دوپامین[3] (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 به عنوان یک مدل تجربی معتبر برای نشان دادن مراحل شروع این بیماری محسوب می‌شود (۶). نوروتوکسین 6-OHDA با تولید رادیکال های آزاد که خود سیتوتوکسیک هستند، سبب مختل نمودن هموستازی کلسیم از طریق افزایش ورود یا تشدید آزاد شدن از ذخایر داخل سلولی (۷)، اثر بر برنامه تنظیم ژنتیکی و القای آپوپتوز (۸) شده و موجب مرگ نورونی می‌شود.

فاکتورهای نوروتروفیک (NTFs) پروتئین‌های ترشحی‌ای هستند که به گیرنده‌های هدفشان متصل می‌شوند و از کاهش سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کنند (۹).[4] CDNF فاکتور جدیدی از خانواده‌ی فاکتورهای نوروتروفیک است (۱۰، ۱۱). CDNF پروتئین نگهداری کننده‌ای است که می‌تواند عملکرد سلول‌های دوپامینرژیکی در موش‌های مدل پارکینسونی را حفاظت کند. پیشنهاد شده است که CDNF برای درمان پارکینسون مفید باشد (۱۱ ، ۹، ۱۲) اما مکانیسم حفاظت عصبی CDNF به درستی مشخص نیست (۹). CDNF و MANF[5] پروتئین‌هایی هستند که نقش‌های مهمی نه تنها در بقای سلول‌های عصبی بلکه در بقا، تکثیر و تفکیک سلول‌ها و بافت های غیرعصبی دارند. CDNF عمدتاً در سلول‌های عصبی سیستم مرکزی از جمله قشر مغز، مغز میانی، مخچه، جسم سیاه و جسم مخطط توزیع شده است (۱۲). سطوح بالای CDNF در عضله اسکلتی و بیضه انسان و موش و قلب موش کشف شده است (۱۰).

قشر مغز، بخش بیرونی نیمکره‌های مغزی را تشکیل می‌دهد که بعنوان جایگاه تفکر و هوش شناخته شده است. این بخش تفکر، آگاهی از محرکهای حسی و کنترل ارادی حرکات را امکان‌پذیر می‌سازد (۱۳). سطوح و عملکرد غیر عادی میتوکندری، افزایش استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های اکسیداتیو در قشر مخ در پارکینسون مشاهده می‌شوند (۱۴).

در تحقیقاتی که طی سال‌های اخیر صورت گرفته است نشان داده شد که میان بیماری رعشه‌ای و عدم تحرک رابطه وجود دارد (۱۵). این بیماری از بین نخواهد رفت ولی کنترل عوارض آن تا حدود زیادی جلوی

1 Brady Keynesian
2 Muscle hardening
3 6-Hydroxydopamine(6-OHDA)
4 Cerebral dopamine neurotrophic factor
5 Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor

ناتوان کردن و از کار افتادگی بیمار را می‌گیرد. در این راستا ورزش با اهمیت بوده و نشان داده شده که از مشکلات ارتوپدیک مرتبط با علائم اولیه آن جلوگیری می‌کند (۱۶). ورزش دارای اثرات متناقض ایجاد استرس اکسایشی و همچنین یکی از درمان‌های مهم این بیماری‌ها می‌باشد (۱۷). در میان الگوهای ورزشی مختلف، فعالیت داوطلبانه روی چرخ‌دوار، دوی اجباری تردمیل و حرکات عضلانی مقاومتی، رایج ترین 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. هر چند در ارتباط با تأثیر تمرین ورزشی بر فعالیت‌های آنزیم‌های ضد-اکسایشی اطلاعات ضد و نقیضی وجود دارد اما به نظر می‌رسد که ورزش با ایجاد تعادل وضعیت اکسیداسیون و احیاء، در بهبود عملکرد مغزی نقش دارد به طوری که مقاومت بر علیه استرس اکسایشی را افزایش داده و بهبود استرس اکسایشی را تسریع می‌نماید (۱۸). تمرین ورزشی، زنده ماندن سلول های عصبی را افزایش می‌دهد و برقراری عملکردهای مغز را بعد از آسیب تسهیل می‌کند (۱۹).

تاکنون در رابطه با ورزش و تغییرات سطوح CDNF مطالعه ای مشاهده نشده است. در تنها مطالعه ای که در خصوص CDNF انجام شده است لیندهم[1] و همکاران (۲۰۰۷) اثر حفاظتی CDNF بر موش‌های پارکینسونی شده با ۶- هیدروکسی دوپامین را مورد بررسی قرار دادند و دریافتند CDNF تزریقی به درون جسم مخطط توانست عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک را حفظ کرده و همچنین از انحطاط این نورون‌ها جلوگیری کند (۱۱). بنابراین کاملاً واضح است که در این زمینه ابهام وجود دارد در نتیجه هدف از تحقیق حاضر عبارت از تعیین تاثیر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطح CDNF قشر مخ موش های صحرایی در معرض یکبار تزریق 6-OHDA بود.

## روش تحقیق

### حیوانات

در پژوهش حاضر۳۰ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای) ازمرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته (هفته‌ی اول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروههای ۴ سر موش در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری های ویژه در دسترس قرارداده 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 چهار گروه: کنترل سالم (۹ سر)،تمرین سالم (۶سر)، کنترل پارکینسونی (۹ سر)، گروهی که ابتدا تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد (۶ سر)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفتند. این دستگاه مجهز به کانتر می باشد که میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کند.

1 lindholm

## جراحی استریوتاکسی

برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی از موش‌هایی با رده وزنی ۳۰۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. تخریب قشر مخ موش ها با تزریق محلول ۶-هیدروکسی دوپامین(6-OHDA) به صورت استریوتاکسی به داخل بطن مغز صورت گرفت. 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 (۲۰). غلظت تزریق ۲۵۰πL و حجم تزریق ۵πL برای هر موش استفاده شد (۲۱). با عمل جراحی کانال۲۷ گیج دندانپزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت سپس با استفاده از سرنگ همیلتون محلول ۶-هیدروکسی دوپامین با سالین به مدت ۳۰ ثانیه برای هر میکرولیتر تزریق شد. پس ازپایان تزریق از فنر ۸ میلیمتری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به مدت ۱ دقیقه ثابت نگه داشته شد. برای بررسی اثر تزریق (6-OHDA) و تائید این موضوع که با تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین موش‌ها پارکینسونی می شوند، از تست چرخشی با فاصله ۲۴ ،۴۸ و ۷۲ ساعت استفاده شد (۲۲).

## بافت برداری

ابتدا موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ۶۰ به ۴۰ بیهوش شدند. سپس با جدا کردن سر موش با کمک قیچی مخصوص و جدا کردن کل مغز و خارج کردن آن از کاسه جمجمه قشر مخ از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و فوراً در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن بافت در یخچال مخصوص در دمای زیر ۸۰ درجه نگهداری شد. بعد ازهموژنیز و سانتریفیوژکردن میزان غلظت CDNF گروه‌ها با استفاده از روش ELISA و به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO کشور چین اندازه‌گیری شد. ضریب پراکندگی و حساسیت روش مذکور به ترتیب ۰/۰۳۹ نانوگرم بر میلی لیتر و ۸ درصد بود.

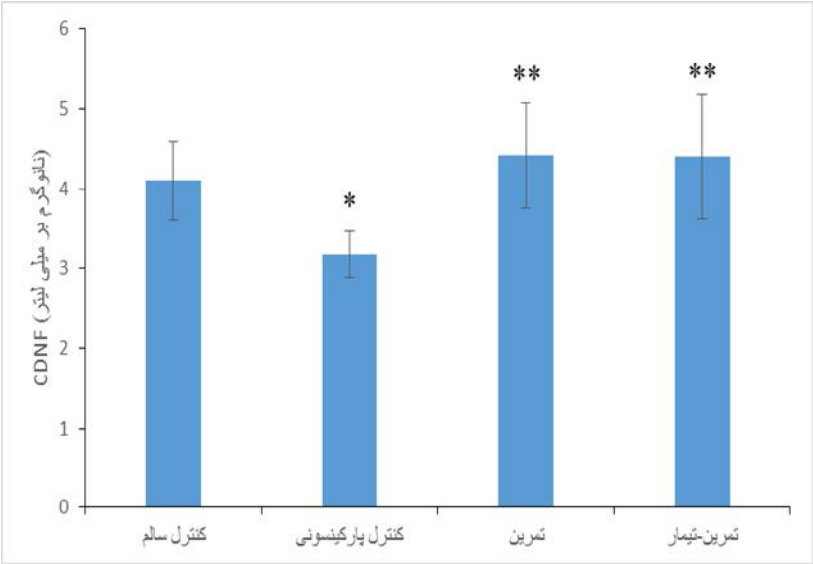
## روش‌های آماری

در این پژوهش به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروههای تجربی و کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبیLSD در سطح معنی‌داری $P \leq ۰/۰۵$ برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

## یافته‌ها

آزمون کولموگروف- اسمیرنف نشان داد که داده‌ها از توزیع طبیعی برخوردارند. مقدار پروتئین CDNF در قشر مخ آزمودنی‌های کنترل پارکینسونی شده در مقایسه با آزمودنی‌های کنترل سالم کاهش یافت (۳/۱۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ۴/۱۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) (P=۰/۰۱۷) (نمودار ۱). این یافته نشان می‌دهد تزریق 6-OHDA موجب افزایش تحلیل سلولی در نتیجه استرس اکسایشی شده است. تحلیل واریانس یک طرفه مشخص کرد بین میانگین سطح CDNF قشر مخ گروه‌ها به دنبال ۱۲ هفته تمرین اختیاری و تزریق 6-OHDA تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P=۰/۰۱۰)(نمودار ۱). آزمون تعقیبی LSD مشخص ساخت که سطح CDNF بین گروه‌های کنترل پارکینسونی و تمرین_تیمار تفاوت داشت (P=۰/۰۰۲). به طوری که میانگین این پروتئین در گروه تمرین پارکینسونی بالاتر از گروه کنترل پارکینسونی بود ( ۴/۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ۳/۱۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر. این یافته به خوبی تاثیر حفاظتی تمرین اختیاری بر سطح CDNF قشر مخ را نشان می‌دهد. مقدار CDNF در موش‌های گروه تمرین _تیمار در مقایسه با گروه تمرین سالم کمتر بود (۴/۴۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر در برابر ۴/۴۲

نانوگرم بر میلی‌لیتر) (نمودار ۱)، اما تفاوت دو گروه معنی‌دار نبود (P= ۰/۹۵). به عبارت دیگر اجرای تمرین اختیاری سطح CDNF را در آزمودنی‌های گروه تمرین_تیمار به اندازه گروه تمرین سالم افزایش داد.




**نمودار ۱. مقدار CDNF در گروه های مختلف**

*تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم در سطح P≤۰/۰۵

** تفاوت معنی دار با گروه کنترل پارکینسونی در سطح P≤۰/۰۵

## بحث و نتیجه‌گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر حفاظتی ۱۲ هفته تمرین اختیاری بر سطوح CDNF قشر مخ موش‌های پارکینسونی مدل 6-OHDA بود. یکبار تزریق 6-OHDA به مقدار ۵πL مدل تجربی پارکینسونی را در موش های گروه‌های تیمار القاء کرد. همانطور که مطالعات پیشین نشان داده‌اند 6-OHDA اثر سمیت عصبی دارد که آثار خود را از طریق تخریب سلول‌های دوپامینرژیک جسم‌سیاه اعمال می‌کند(۶). مهمترین یافته تحقیق کنونی افزایش غلظت CDNF قشر مخ در گروه تمرین اختیاری بود. این نخستین پژوهشی است که تغییرات سطوح CDNF را به دنبال تمرین ورزشی در قشر مخ نشان می‌دهد.

CDNF یک عضو خانواده نوروتروفین هاست که در بافت‌های مختلف موش و انسان بیان می‌شود. لیندهلم و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند که CDNF از تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک موش‌های مدل تجربی بیماری پارکینسون به دنبال القای 6-OHDA پیشگیری کرد. یکبار تزریقCDNF پیش از القای 6-OHDA به درون استریاتوم رفتار چرخشی ناشی از آمفتامین را کاهش داد و سلولهای TH مثبت دوپامینرژیک را در جسم سیاه به طور کامل حفظ کرد (۱۰). در مطالعه ای دیگر، یکبار تزریق CDNF به حیوانات سالم تعداد سلول های مثبت

TH را در بخش متراکم سلولهای جسم سیاه [1](SNpc) یا چگالی تارها را در بخش مشبکی سلولهای جسم سیاه [2](SNpr) در مقایسه با طرف کنترل افزایش نداد. بعلاوه تزریق مزمن CDNF در حیوانات سالم تعداد سلولهای TH مثبت را در SNpc یا تارهای جسم مخطط افزایش نداد(۲۳). در حال حاضر مشخص نیست که آیا ترشح برون‌زای CDNF بوسیله محرک یا آسیب فیزیولوژیک در درون موجود زنده تنظیم می شود یا خیر. با آن که CDNF تعداد سلول های THمثبت را در SNpc یا تارهای جسم مخطط در حیوانات سالم پس از یک بار تزریق یا تزریق مزمن افزایش نداد اما آثار حفاظت عصبی و دوباره سازی قابل توجهی در مدل 6-OHDA پارکینسونی داشت، گمان می رود که احتمالاً CDNF در نتیجه‌ی تحریک آسیب فیزولوژیک می تواند فعال شود (۲۳).

درمان‌های دارویی فعلی بیماری پارکینسون سمپتوماتیک بوده و از مرگ پیشرونده نرون‌های دوپامینرژیک پیشگیری نمی‌کند. هدف پیش روی محققین عبارت از توسعه درمان‌های بازسازی کننده نرونهاست که بتوانند فرایند تحلیل برنده را متوقف کرده یا حتی نرون‌های آسیب دیده را احیا نمایند (۱۰). از آنجایی که CDNF می-تواند در موشهای مدل بیماری پارکینسون عملکرد نرونهای دوپامینرژیک را حفاظت و بازیابی نماید میتوان آن را یک پروتئین درمانی بالقوه، یا بعنوان پایه‌ای برای توسعه داروهای درمان پارکینسون درنظر گرفت. مطالعات نشان داده‌اند که 6-OHDA اثر سمی خود بر روی نرون‌ها را عمدتاً از طرق مهار کمپلکس۱ میتوکندریایی و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال القاء می‌کند (۲۴)، اما مرگ سلولی آپوپتوزی و التهاب را نیز موجب می‌شود(۲۵). CDNF می‌تواند مسیرهای علامت‌دهی را فعال نماید که با برخی از این پدیده‌ها مقابله می‌کند. گزارش‌ها نشان می‌دهند که حداقل بخشی از اثر حفاظت عصبیCDNF بر علیه سمیت ناشی از 6-OHDA مربوط به مهار استرس شبکه اندوپلاسمیک (۲۳) است. تجمع پروتئین‌های غیرعملکردی در [3]ER موجب استرس می شود که پاسخ پروتئین غیر عملکردی [4]( UPR) را آغاز می‌کند. UPR هر دو مسیر سازگاری و آپوپتوزی را فعال می کند که به طور متفاوتی با پاتوژنز بیماری سهیم می‌باشند (۲۶). استرس اکسایشی دلیل اصلی یا نتیجه تحلیل نرونی همبسته با پارکینسون میباشد. از آنجایی که افزایش در استرس اکسایشی را میتوان قبل از علایم تحلیل نرونی در مدل پارکینسونی کشف کرد، استرس اکسایشی میتواند یک عنصر اولیه از دست رفتن نرونها باشد (۲۷). عامل نوروتروفیک مشتق از سلولهای گلیال (GDNF) یکی دیگر از اعضای خانواده نوروتروفین ها، استرس اکسایشی القا کننده مرگ سلولی را در نمونه های آزمایشگاهی کاهش داد (۲۸). یک مطالعه اخیر نشان داد که GDNF تزریقی به درون جسم مخطط تولید استرس اکسایشی را در مدل پارکینسونی کاهش داد (۲۹). اکثر آثار بیولوژیک GDNF و NRTN از طریق فعال سازی AKt (پروتئین کیناز B)، SRk و MAP کینازها تحریک می‌شود (۲۳). پاسخ به این سوال که آیا CDNF نیز همچون GDNF استرس اکسایشی را کاهش میدهد یا نه، به تحقیقات بیشتری احتیاج دارد.

بر اساس اطلاعات ما تاکنون در رابطه با تاثیر فعالیت بدنی بر غلظت CDNF در بافت‌های بدن پژوهشی انجام نشده است. مطالعات ورزشی تاکنون بیشتر BDNF را مورد بررسی قرار داده‌اند. استفاده از انواع مختلف فعالیت‌های بدنی و تمرینات ورزشی با شدت‌ها و مدت‌های گوناگون برای افزایش عوامل حفاظت عصبی همچون BDNF رایج می‌باشد. BDNF یک میانجی کلیدی تغییرپذیری سیناپسی در نرون‌های بالغ می‌باشد و کاهش

1 substantia nigra pars compacta
2 substantia nigra pars reticulate
3 Endoplasmic Reticulum
4 Unfolded Protein Response

سطوح آن در مغز انسان با نقایص عملکرد شناختی، حافظه و افسردگی همبستگی دارد. مطالعات مختلف نشان داده اند که سطوح BDNF به دنبال تمرینات مختلف ورزشی افزایش یافته است. که این افزایش مقاومت مغز را در مقابل آسیب دیدگی و تحلیل بیشتر می‌کند (۳۰). اما در رابطه با CDNF و ورزش تاکنون مطالعه ای صورت نگرفته است. در اندک مطالعات موجود سطوح این پروتئین در آزمودنی‌های حیوانی سالم و بیمار مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳). در دو پژوهش انجام شده اثر تزریق درون سلولی CDNF بر حفاظت و بازسازی نرونی مطالعه شد. البته باید توجه داشت که تزریق نروتروفین‌ها به آزمودنی‌های بیمار یک روش چالش برانگیز است زیرا این عوامل نمی‌توانند از سد خون–مغز عبور کنند. بنابراین، باید آنها را به درون جمجمه تزریق کرد. یقیناً رهیافت تزریق فاکتورهای نروتروفیک حداقل در نرون‌های آزمودنی‌های حیوانی موثر است اما برای بهینه سازی آثار درمانی و به حداقل رساندن عوارض جانبی و به دلیل مشکلات تکنیکی تزریق، توجه به روش‌های درمانی غیر دارویی همچون فعالیت های بدنی و تمرینات ورزشی که افزایش دهنده این عوامل حفاظت کننده می باشند، توجیه‌پذیر است (۲۳).

به دلیل نبود اطلاعات لازم هنوز سازوکارهایی که ورزش از طریق آن موجب افزایش سطح CDNF در مغز می‌شود مشخص نیست. سازوکارهای تنظیم کننده نروتروفین ها توسط ورزش در BDNF به صورت نسبتاً وسیعی مطالعه شده است. یافته های پژوهشی نشان داده اند که تنظیم BDNF هیپوکامپ توسط ورزش با واسطه سیستم‌های انتقال دهنده‌های عصبی، سیستم‌های نوراندوکرین و IGF-1[1] صورت می‌گیرد. ورزش از طریق تنظیم سطوح گونه های اکسیژنی فعال، نقش مهمی در محتوای پروتئینی، بیان BDNF، گیرنده تیروزین کیناز B و پاسخ AMP حلقوی داشته و منجر به عملکرد بهتر و افزایش نورون زایی می شود. به نظر می رسد ورزش موجب تنظیم حالت اکسیداسیون–احیاء و افزایش مقاومت در برابر استرس اکسایشی و تسهیل ترمیم و بهبود عملکرد مغز می شود (۳۱). اما مشخص نیست که آیا تنظیم CDNF نیز توسط همین مسیر علامت دهی صورت می‌گیرد یا خیر؟

به طور خلاصه تحقیق کنونی اولین پژوهشی است که تأثیر تمرینات ورزشی اختیاری طولانی مدت بر سطوح CDNF قشر مخ را در مدل تجربی موش های پارکینسونی مورد بررسی قرار داده است. نتایج نشان دهنده افزایش غلظت این پروتئین در آزمودنی های گروه تمرین در مقایسه با گروههای دیگر می باشد. به عبارت دیگر ورزش اختیاری سطح CDNF را تنظیم افزایشی کرده است. این اثر ورزش بر CDNF می تواند موجب حفاظت عصبی نرون های دوپامینرژیک در برابر آثار تحلیل عصبی بیماری پارکینسون شود که در مدل آزمایشی به کار گرفته شده در تحقیق حاضر نشان داده شد. برای نتیجه گیری قاطعانه در این رابطه، انجام مطالعات بیشتر با استفاده از پروتکل های مختلف حاد و طولانی مدت، با شدت ها و مدت های مختلف، در مرحله پیش از تزریق سم با هدف حفاظتی، و در مرحله پس از آن با هدف درمانی، ضرورت دارد.

1 Insulin Growth Factor-1

## منابع


1. Sauer H, Oertel WH. 1994. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: A combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. J Neurosci. 59:401-15.
2. Tadibi V, Yosefi B, Taheri H, Taherzadeh J. 2008. Following a period of motor function in patients with Parkinson's Movement Therapy. journal of pajohesh. 18:157-169.[persian].
3. Schwarting RK, Huston JP. 1997. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. Neurotoxicology. 18: 689-708.
4. Dauer W, Przedborski S. 2003. Parkinson’s disease: Mechanisms and models. Neuron. 39:889-909.
5. Olanow CW. 1990. Oxidation reactions in Parkinson's disease. Neurology.40: 32-37.
6. Gerlach M, Riederer P. 1996. Animal models of Parkinson's disease: An empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. Journal of Neural Transmission. 103:987-1041.
7. Sautter J, Kupsch A, earl CD, Oertel WH. 1997. degeneration of pre-labelled nigral neurons induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine in the rat:behavioral and biochemical changes and pretreatment with the calcium-entry blocker nimodipine. Exp Brain Res. 117:111-119.
8. Lotharius J, Dugan LL, OMalley KL. 1999. Distinct mechanisms underlie neurotoxin-mediated cell death in cultured dopaminergic neurons. J neuroscience. 19(4):1284-93.
9. Hellman M, Peranen J, Saarma M, Permi P. 2010. 1H, 13C and 15N resonance assignments of the human mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor. Biomol NMR Assign. 4:215–217.
10. Lindholm P, Saarma M. 2010. Novel CDNF/MANF family of neurotrophic factors. DevNeurobiol. 70(5):360-71.
11. Lindholm P. 2007. Novel CDNF/MANF protein family: molecular structure, expression and neurotrophic activity. University of Helsinki. 1:45-46.
12. Sun ZP, Gong L, Huang SH, Geng Z, Cheng L, Chen ZY. 2011. Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. Journal of Neurochimistry. 117:121–132.
13. Wilmore JH, Costill DL, Larry KW, translated by: Moeeni Z, Rahmaninia F, Rajabi H, Aghaalinejad H, Salami F. 1389. Physiology of sport and exercise. Book. Published by Mobtakeran.
14. Paul J, Kuruvilla KP, Mathew J, Kumar P, Paulose CS. 2011. Dopamine D 1 and D 2 receptor subtypesfunctional regulation in cerebral cortex of unilateral rotenon e lesione d Parkinson’s rat model: Effect of serotonin, dopamine and norepinephrine. Parkinsonism and Related Disorders. 17:255- 259.
15. Sterm MB. 2005. Parkinson disease. Early Diagnosis and management JfamPrace. 36(4):439-46.
16. Wu SY, Wang TF, Yu L, Jen CJ, Chuang JI, Wu FS, et al. .2011. Running exercise protects the substantianigra dopaminergic neurons against inflammation-induced degeneration via the activation of BDNF signaling pathway. 25(1):135-46.
17. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP. 1991. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantianigra. LindsayRM.Regeneron Pharmaceuticals Inc. Tarrytown, New York. 10591-6707.
18. Radak Z, Kumagai Sh, Taylor AW, Naito H, Goto S. 2007. Effects of exercise on brain function: role of freeradicals. ApplPhysiolNutrMetab. 32(5): 942-946.

19. Ji LL. 1993. Antioxidant enzyme response to exercise and aging Med Sci Sports Exerc. 25(2):225–31.
20. Rodríguez M, Abdala P, Barroso-Chinea P, Obeso J, González-Hernández T. 2001. Motor behaviorar change after intracerebrovenricular injection of 6-hydroxydopamine in the rat: an animal model of Parkinson's disease. Behav Brain Res. 122(1):79-92.
21. Shachar D, Kahana N, Kampel V, Warshawsky A, Youdim M. 2004. Neuroprotection by novel brain permeable iron chelator, VK-28 against 6-hydroxydopamine lesion in rats. Neuropharmacology. 46(2):254-63.
22. Hubrecht R, Kirkwood J. 2010. The Care and Management of Laboratory and Other Research Animals. A John Wiley & Sons, Ltd. Publication. 540.
23. Voutilainen Merja H. 2010. CDNF and MANF in an experimental model of Parkinson's disease in rats. Academic dissertation university of Helsinki.
24. Sachs C, Jonsson G. 1975. Mechanism of action of 6-hydroxydopmine. Biochem Pharmocol. 24:1-8.
25. Schober A. 2004. Classic toxin-induced animal models of Parkinsons diseas : 6-OHDA and MPTP. Cell Tissue Res. 318:215-334.
26. Kim R, Emi M, Tanabe K, Murakami S. 2006. Role of the unfolded protein response in cell death. Apoptosis. 11:5-13.
27. Maguire Zeiss K, Short DW, Federoff HJ. 2005. Synuclein ,dopamine and oxidative stress:co-conspirator in Parkinson desease. Brain ResMol. 134:18-23.
28. Toth G, Yang H, Anguelov RA, Vettraino J, Wang Y, Acsadi G. 2002. Gene transfer of glial cell-derived neurotrophic factor and cardiotrophin-1 protect PC12 cells from injury:involvement of the phosphatidylinositol 3-Kinase and mitogen-activated protein kinase kinase pathways. J.Neurosci.Res. 69:622-632.
29. Smith MP, Cass WA. 2007. GDNF reduces oxidative stress in a 6-hydroxydopamine model of Parkinsons disease. Neurosci.Lett. 412:259-263.
30. Zoladz JA, Pilc A, Majerczak J, Grandys M, Zapart-Bukowska J, Duda K. 2008. Endurance training increases plasma brain-derived neurotrophic factor concentration in young healthy men. J Physiol Pharmacol. 7:119-32.
31. Hajizade Moghadam A, Fallah Mohammadi Z, Sheykh P, Mirzaee S. 1391. Effect of voluntary exercise on a running wheel and brain-derived neurotrophic factor levels Paradvksvm Allium extracts in alloxan-induced diabetic rat hippocampus. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 4:350.[Persian].