

تأثیر یک دوره فعالیت بدنی بر میزان نوروتروفیک مشتق از آستروسیت مزانسفال جسم مخطط رت های نر صحرایی ابتلاء شده به پارکینسون

مصطفی چراغیان، ضیاء فلاح محمدی*، امیر نژاد وزیر چتر رودی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه مازندران، مازندران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۱۱

تاریخ دریافت: ۹۴/۴/۱۱

چکیده:

زمینه و هدف: با توجه به نتایج تحقیقات پیشین و تأثیر تمرین اختیاری روی فاکتورهای نوروتروفیک در درمان بیماری پارکینسون، هدف از انجام پژوهش بررسی تغییرات سطح MANF جسم مخطط موش های صحرایی نر در معرض سم عصبی تزریقی توسط جراحی استریوتاکسی به دنبال ۴ هفته دویدن روی نوار گردان بود.

روش بررسی: ۲۴ سر موش صحرایی نر به ۴ گروه شم، کنترل پارکینسون، کنترل سالم و تمرین پارکینسون تقسیم شدند. گروه تمرین به مدت ۴ هفته ۵ روز در هفته و روزانه ۲ جلسه ۱۵ دقیقه‌ای که حداقل ۱ ساعت از هم فاصله داشتند، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه تمرین انجام دادند. تزریق محلول ۶- هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به داخل جسم مخطط مغز با هدف تولید مدل تجربی پارکینسون صورت گرفت. ۳ هفته پس از تزریق ۶- هیدروکسی، تست چرخشی آپومورفین برای تأیید پارکینسونی شدن موش ها انجام شد. سطوح MANF جسم مخطط با روش الیزا اندازه‌گیری گردید. داده‌ها به روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: یافته ها نشان داد سطح MANF جسم مخطط در گروه کنترل پارکینسون ($26/91 \pm 9$) پیکوگرم بر میلی گرم) نسبت به گروه کنترل سالم ($45/22 \pm 2$) پیکوگرم بر میلی گرم) تفاوت معنی داری دارد ($P \leq 0/05$)؛ همچنین سطح MANF جسم مخطط در گروه تمرین پارکینسون ($29/35 \pm 2$) پیکوگرم بر میلی گرم) نسبت به گروه کنترل پارکینسون ($26/91 \pm 9$) پیکوگرم بر میلی گرم) افزایش داشت، اما تفاوت آن معنی دار نبود ($P=0/997$).

نتیجه گیری: نتیجه این پژوهش نشان داد که اجرای برنامه دویدن روی نوارگردان با مشخصات مطالعه حاضر سبب افزایش سطح MANF جسم مخطط نمی شود و بنابراین نمی توان با قاطعیت نقش حفاظت نرونی برای این پروتکل تمرینی قائل شد و نیاز به تحقیقات بیشتری می باشد.

واژه های کلیدی: تمرین هوازی، MANF، ۶- هیدروکسی دوپامین، پارکینسون.

مقدمه:

توانایی زنده ماندن دارند و احتمالاً در نوروها کمبود حمایت تغذیه‌ای (تروفیک) باعث آپوپتوز و مرگ سلولی می شود (۲). علاوه بر اثرات بهبود بقاء، عامل های نوروتروفیک رشد نوروها، تمایز نوروها، حفظ و نگهداری اتصالات و شکل پذیری بلوغ عصبی را باعث می شوند (۳). عامل های نوروتروفیک بر اساس عملکردهای متفاوت خود به ۴ گروه یا خانواده تقسیم

عامل های نوروتروفیک (NTFs) پروتئین های ترشحی هستند که به واسطه فعال کردن گیرنده های ویژه بر روی سطح سلول نرونی اثرات تروفیک (تغذیه ای) تولید می کنند (۱). طبق فرضیه اولیه عامل نوروتروفیک، بافت های هدف در مقادیر محدود مولکول های تروفیک تولید می کنند و بنابراین فقط نوروهایی که به صورت موافق با سلول های هدفشان سیناپس برقرار می کنند،

می‌شوند شامل ۱. نوروتروفین‌ها، ۲. سیتوکینزهای نوروپپتیک ۳. عامل‌های نوروتروفیک مشتق شده از سلول‌های گلیال (GDNF) و ۴. عامل نوروتروفیک دوپامین مغزی (CDNF) و عامل نوروتروفیک مشتق از آستروسیت مزانسفال (MANF) که اخیراً نشان داده شده است، دارای فعالیت محافظت نورونی می‌باشند (۴). در این میان عامل‌های خانواده CDNF/MANF، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. MANF و CDNF مانند GDNF دارای خاصیت حفاظت نورونی در مقابل آثار سمی ۶- هیدروکسی دوپامین هستند و همچنین حیات نورون‌های گانگلیون ریشه پشتی را افزایش می‌دهند (۵). نشان داده شده است MANF به صورت انتخابی از حیات نورون‌های دوپامینرژیک نیگرا ل حمایت می‌کنند که ممکن است به دلیل حفظ بیان پایدار تیروزین هیدروکسیلاز (TH) در نورون‌های دوپامینرژیک باشد (۱). MANF یک عامل حفظ کننده برای نورون‌های مربوط به قسمت میانی مغز است که با اضافه شدن ترکیبی از این پروتئین به محیط کشت، مانع از القاء مرگ سلول‌ها در شرایط آزمایش می‌شود. فعالیت حیات بخشی MANF بر روی نورون‌های دوپامینی قابل مشاهده است (۴). در موش‌های پارکینسونی شده توسط ۶- هیدروکسی دوپامین که به جسم مخطط آن‌ها MANF تزریق شده بود، نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در مقابل تخریب نورونی محافظت شدند. MANF می‌تواند باعث ترمیم عملکرد دوپامینرژیک در جسم مخطط شود (۶). از سوی دیگر، ورزش می‌تواند یک رویکرد کاملاً منطقی برای توسعه درمان‌های محافظتی و عصبی برای بیماری پارکینسون باشد. در حال حاضر پزشکان به بیماران خود این روش درمانی را توصیه می‌کنند. در واقع اخیراً تحقیقات بسیار زیادی در مورد بدن انسان وجود دارد که به ورزش به عنوان یک فرایند درمانی برای پارکینسون اشاره می‌کند (۷). مطالعات حیوانی نشان دادند که ورزش‌های روزانه باعث رها شدن نوروترنسمیترهای مختلف در مغز مانند دوپامین، نوراپی نفرین و به خصوص BDNF می‌شود (۸، ۹).

این راستا محققین بیان کردند تمرین به طور فزاینده باعث افزایش بقا و مقاومت در برابر آسیب‌های مغزی و افزایش رشد عصبی هیپوکامپ می‌شود (۸). تمرین ورزشی، زنده ماندن سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد و برقراری عملکردهای مغز را بعد از آسیب تسهیل می‌کند (۱۰). در یک مطالعه مشخص شد تمرین اختیاری می‌تواند با جلوگیری از کاهش MANF در ساقه مغز موش‌های پارکینسونی باعث محافظت نورونی در برابر استرس ناشی از تزریق درون بطنی ۶- هیدروکسی دوپامین شود و نقش حفاظتی از این سلول‌ها در برابر بیماری پارکینسون دارد (۱۱). با توجه به این که کانون اصلی تولید بیماری پارکینسون سلول‌های جسم سیاه و جسم مخطط می‌باشند و با در نظر گرفتن آثار نسبتاً متفاوت تمرینات اختیاری و اجباری روی سلول‌های دستگاه عصبی مرکزی، این سوال مطرح می‌شود که آیا اجرای یک دوره ورزش اجباری دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط پیش از القای مدل تجربی پارکینسون می‌تواند موجب پیشگیری از کاهش MANF یا حتی افزایش آن در سلول‌های جسم مخطط شود؟ از طرف دیگر دانشمندان علوم تندرستی به دنبال کشف راه‌های درمانی کم هزینه و دارای عوارض جانبی کمتر برای بیماری پارکینسون می‌باشند. در نتیجه ورزش به عنوان یک ابزار پیشگیری و درمانی در محور توجهات قرار گرفته است. در این راستا هدف از پژوهش حاضر یافتن پاسخ به این سؤال است که آیا ۴ هفته تمرین روی نوارگردان روی سطح MANF جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با القاء سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین تأثیر دارد یا خیر؟

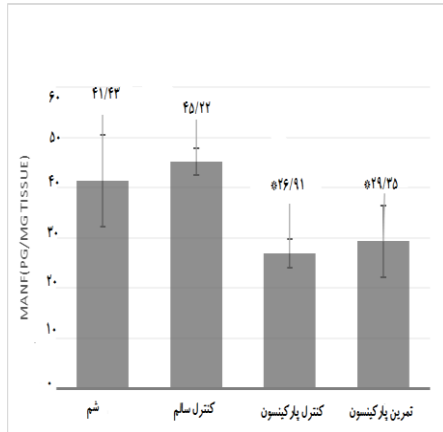
روش بررسی:

۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۱۲ هفته ای) از مرکز انستیتوپاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت ۱ هفته (هفته ۱ اول) جهت تطابق با محیط جدید در

انتهایی با محلول ۶- هیدروکسی دوپامین پر گردید. هر ۰/۵ میکرولیتر به مدت ۳۰ ثانیه تزریق شد. بعد از تزریق، موش به مدت ۱ دقیقه ثابت نگه داشته می‌شد. برای بررسی اثر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین و تأیید این موضوع که با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین موش‌ها دچار پارکینسون شده‌اند، ۲۱ روز بعد از تزریق رفتار چرخشی القاء آپومورفین و آزمون استوانه مورد استفاده قرار گرفت. تعداد کل چرخش‌های کامل (۳۶۰ درجه) انجام شده در جهت موافق و مخالف سمت آسیب دیده جسم مخطط در طی یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با استفاده از نوار ویدئویی ضبط و سپس توسط محقق شمارش شد. تعداد چرخش‌های سمت آسیب دیده از سمت مخالف تفریق شد که بیانگر تعداد چرخش خالص به سمت مخالف است. چرخش بیشتر نشان دهنده شدت ضایعه از نظر از دست دادن سلول‌های دوپامینرژیک است (۱۲). بعد از مشخص شدن پارکینسونی شدن موش‌ها، ابتدا موش‌ها به اتاق جراحی منتقل شده و با ترازو وزن می‌شد. بعد از وزن کشی به موش کتامین و زایلازین با نسبت (۵ میلی‌لیتر کتامین به ۳ میلی‌لیتر زایلازین) به صورت داخل صفاقی، تزریق گردید؛ سپس 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 ۷/۴، نمونه در مدت ۲۰ دقیقه با دور G1۰۰۰۰ سانتریفیوژ شده و میزان غلظت MANF جسم مخطط نمونه‌ها به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت CUSABIO چین اندازه‌گیری شدند.

در این پژوهش با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنف، به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد؛ همچنین از آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P \leq 0/05$ برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS انجام شد.

قفسه‌های پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵٪ تا ۵۵٪ و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه: کنترل سالم (۶ سر)، کنترل پارکینسونی (۶ سر)، گروه تمرین پارکینسون (۶ سر)، شم (۶ سر) تقسیم شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت بهپور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد. گروه‌های تمرینی روی نوارگردان (ساخت دانشکده تربیت بدنی مازندران) به مدت ۴ هفته به تمرین پرداخته‌اند. گروه تمرین: ۵ روز در هفته و روزانه ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه تمرین انجام دادند (۱۲). در ادامه موش‌های گروه تمرین پارکینسون و کنترل پارکینسون تحت جراحی قرار گرفتند. تخریب جسم مخطط موش‌ها برای ایجاد مدل پارکینسون با تزریق استریوتاکیسی محلول ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل جسم مخطط مغز صورت گرفت. بدین منظور کانال با استفاده از سرنگ ۲۷ گیج و با طول ۹ میلی‌متر (۷ میلی‌متر تنه پلاستیکی و ۲ میلی‌متر قسمت آهنی تزریقی) و ۱/۵ میلی‌متر باقیمانده برای سرنگ ۳۰ گیج دندانپزشکی که به سرنگ همیلتون وصل شد، تعبیه گردید. مختصات به‌دست‌آمده برای ایجاد سوراخ و انجام تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس بدین صورت است. ۱ میلی‌متر جانبی، ۰/۵ میلی‌متر جلویی- عقبی و ۱/۵ میلی‌متر عمقی (۱۳). حجم و دوز تزریقی محلول سمی ۶- هیدروکسی دوپامین به مقدار ۲۵۰ میکروگرم در حجم ۵ میکرولیتر به ازای هر موش بود. برای تهیه این محلول ۲۰ میکروگرم از ماده ۶- هیدروکسی دوپامین با ۰/۴ سی سی سالین ترکیب شد؛ سپس برای تزریق محلول آماده شده به داخل جسم مخطط مغز آزمودنی‌ها از سرنگ ۲ میکرولیتری استفاده گردید. ترتیب قرارگیری مواد داخل لوله بیرونی سرنگ بدین گونه است که از طرف تنه سرنگ، یک سوم ابتدایی با سالین، یک سوم وسط با هوا (حباب) و یک سوم



نمودار شماره ۱: تغییرات سطح MANF در گروه تمرین

پارکینسون، کنترل پارکینسون، کنترل سالم و شام

*: تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم ($P=0/001$).

بحث:

روش های درمانی گوناگونی برای مقابله با بیماری پارکینسون مورد ارزیابی و استفاده قرار گرفته است که از جمله آن ها تجویز داروی ال دوپا می باشد، اما به دلیل عوارض جانبی مصرف این دارو و نیز هزینه های گزاف ناشی از راهبردهای گوناگون درمانی، انجام اقدامات پیشگیرانه جهت جلوگیری از گسترش بیماری عاقلانه تر بوده و هزینه های مالی و روانی اجتماعی کمتری را نیز تحمیل می کنند؛ بنابراین بهتر است با انجام اقدامات پیشگیری کننده از بروز بیماری پارکینسون جلوگیری کرد. مطالعه حاضر با این فرض که اجرای ۴ هفته تمرین نوارگردان با شدت متوسط می تواند آثار محافظتی در برابر بیماری پارکینسون داشته باشد، انجام گردید.

نتیجه این پژوهش نشان داد که ورزش باعث افزایش MANF در جسم مخطط موش های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل پارکینسون می شود، هر چند این افزایش معنی دار نبود. همان طور که در نمودار شماره ۱ قابل مشاهده است، تزریق سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین موجب کاهش سطح MANF جسم مخطط شد و موجب تفاوت معنی داری با گروه کنترل سالم شد. از سوی دیگر، اجرای ۴ هفته تمرین دویدن روی نوارگردان

یافته ها:

نتایج تست آپومورفین در جدول شماره ۱ آمده است. داده های چرخشی حاصل از گروه های پارکینسونی بیان کننده اثر سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین و در نتیجه بروز بیماری پارکینسون در این گروه ها می باشد.

نتیجه حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد، سطح MANF جسم مخطط در گروه کنترل پارکینسون ($26/91 \pm 9$) پیکوگرم بر میلی گرم) نسبت به گروه کنترل سالم ($45/22 \pm 2$) پیکوگرم بر میلی گرم) کاهش معنی داری داشت ($P \leq 0/05$)؛ همچنین سطح MANF جسم مخطط در گروه تمرین پارکینسون ($29/25 \pm 2$) پیکوگرم بر میلی گرم) نسبت به گروه کنترل پارکینسون ($26/91 \pm 9$) پیکوگرم بر میلی گرم) افزایش داشت، اما تفاوت آن معنی دار نبود (نمودار شماره ۱) ($P=0/997$). نتایج تست چرخشی استوانه به دنبال تزریق آپومورفین در جدول شماره ۱ ارائه شده است. نتایج این تست نیز هم راستا با نتایج اندازه گیری MANF نشان داد، به دنبال القای ۶- هیدروکسی دوپامین رفتار چرخشی موش ها به طور قابل توجهی افزایش یافت که علامت پارکینسونی شدن آن ها و تخریب نرون های دوپامینرژیک است. از سوی دیگر تیمار پیشگیرانه دویدن با شدت پایین روی نوارگردان نتوانست اثر حفاظتی روی اختلال رفتاری آزمودنی ها داشته و از افزایش چرخش های پیشگیری نماید.

جدول شماره ۱: نتایج تست آپومورفین

گروه ها	چرخش در ۳۰ دقیقه (میانگین \pm انحراف معیار)
گروه شام	$24/67 \pm 9/83$
گروه کنترل سالم	$5/50 \pm 6/71$
گروه کنترل پارکینسون	$10/6/20 \pm 15/72$ *
گروه تمرین پارکینسون	$93/20 \pm 18/22$ *

*: تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم ($P=0/001$).

با شدت متوسط، تأثیر حفاظتی در برابر سم عصبی نداشته و نتوانسته مانع از کاهش سطح MANF شود. برخلاف نتایج مطالعه حاضر، Tajiri و همکاران اثر پیشگیری ۴ هفته‌ای تمرین روی نوارگردان با سرعت ۱۱ متر در دقیقه و ۳۰ دقیقه در روز و ۵ روز در هفته به مدت ۴ هفته در مقابل تخریب ایجاد شده به وسیله تزریق داخل جسم مخطط سمت راست را مورد مطالعه قرار دادند. گروه‌های تمرینی بازگشت بهتر و سریع‌تری بعد از آزمون استوانه داشتند و کاهش معنی‌دار چرخش در مقابل گروه بی‌حرک در آزمون چرخشی داشتند. به علاوه عامل‌های مشتق از مغز در گروه تمرین کرده افزایش داشت (۱۴).

تحقیقات کمی در مورد تأثیر تمرین بر روی عامل نوروتروفیک MANF انجام شده است. در یک مطالعه ۱۲ هفته فعالیت اختیاری چرخ گردان موجب پیشگیری از کاهش سطح MANF مخچه موش‌های در معرض سم عصبی ۶-هیدروکسی دوپامین شد (۱۵). در مطالعه دیگر نیز تمرینات اختیاری تأثیر حفاظتی از سطوح MANF ساقه مغز موش‌های پارکینسونی شده با القای سم عصبی داشت (۱۱). توضیح احتمالی برای این تفاوت در یافته‌ها شاید به دلیل نوع فعالیت ورزشی مورد استفاده باشد. فعالیت ورزشی اختیاری چرخ گردان در میان الگوهای ورزشی مختلف، جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده و بازتوانی عصبی را بعد از آسیب مغزی، آسان‌تر می‌کند (۱۶). از آن جایی که این نوع ورزش به طور داوطلبانه انجام می‌شود و هیچ گونه استرس (شامل شوک الکتریکی یا فشار مکانیکی توسط محقق) برای اجرای فعالیت به موش‌ها وارد نمی‌شود؛ بنابراین عوامل التهابی و استرس اکسایشی که در ورزش‌های اجباری همچون دویدن روی نوارگردان، تولید و افزایش می‌یابند، در این نوع فعالیت تحریک نمی‌شوند. از آنجایی که MANF نوروتروفیکی است که نسبت به التهاب حساس بوده و به سرعت به آن واکنش نشان می‌دهد و یا از آن تأثیر می‌پذیرد (۱۷)؛ در نتیجه ممکن است در پاسخ به تمرینات اجباری که موجب افزایش استرس اکسایشی و احتمالاً عوامل التهابی

در مغز می‌شود، به طور متفاوتی واکنش نشان دهد. البته باید تأکید شود که هنگام اجرای ورزش اختیاری همچون چرخ گردان، شدت ورزش قابل کنترل نیست و در نتیجه ممکن است آزمودنی با شدت بالا یا با شدت کم به فعالیت پردازد که این امر می‌تواند با پاسخ‌های متفاوتی در بافت مغز همراه باشد. در همین راستا، برخلاف نتایج مطالعه فلاح محمدی و همکاران، در مطالعه‌ای که توسط Wu و همکاران انجام شد، اثر ۲ هفته تمرین اختیاری قبل از تزریق لیپوپلی‌ساکارید بر میزان محافظت عصبی مورد بررسی قرار گرفت. این تمرین به خاطر زمان کوتاه آن هیچ اثر محافظتی نداشت. آن‌ها بیان کردند برای دستیابی به فعالیت‌های ضد التهابی، ضد اکسایشی و محافظت عصبی ناشی از تمرین بدنی باید زمان طولانی برای برنامه تمرینی در نظر گرفته شود (۱۸). از سوی دیگر در خلال ورزش اجباری همچون دویدن روی نوارگردان شدت ورزش می‌تواند توسط محقق کنترل شود و در نتیجه واکنش‌های متفاوتی نیز قابل انتظار خواهد بود. برای مثال اجرای ورزش با شدت بالا می‌تواند موجب افزایش التهاب و استرس اکسایشی شود که به نوبه خود موجب سازگاری‌های مختلفی در مغز می‌گردد. یکی از این سازگاری‌ها واکنش سلول‌های گلیال است که به صورت تولید و ترشح MANF به عنوان یک نوروتروفیک کاهش دهنده التهاب عمل می‌کند (۶). با توجه به این که پروتکل مورد استفاده در مطالعه حاضر از نوع پیشگیرانه بود و القاء پارکینسون پس از اتمام دوره تمرینات انجام شد، به نظر می‌رسد شدت برنامه تمرین کمتر از آستانه لازم برای تحریک تولید و ترشح MANF جهت حفاظت از نرون‌های عصبی در برابر آثار استرس اکسایشی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین بوده است. در یک مطالعه پیشین مشخص شد که ورزش با شدت بالا و مدت طولانی لازم است تا یک اثر حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون ایجاد شود (۱۹). دلیل دیگر برای توضیح تفاوت در یافته‌ها شاید مربوط به بخشی از مغز باشد که اندازه‌گیری MANF در آن اندازه‌گیری شده است. مغز ارگانی است که با توجه به مرزبندی

مورد استفاده در مطالعه حاضر که از نوع پایین بود، سبب پیشگیری از افت سطح MANF جسم مخطط نمی شود و نمی تواند از آثار سمی ۶-هیدروکسی دوپامین جلوگیری کند؛ همچنین در برابر اختلالات رفتاری ناشی از این سم عصبی اثر پیشگیرانه ندارد. در نتیجه می توان گفت، نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون نداشت؛ بنابراین برای نتیجه گیری قاطعانه تر در این رابطه اجرای مطالعات بیشتر ضروری به نظر می رسد.

قسمت های مختلف، از سازماندهی ویژه ای در هر بخش برخوردار است. در نتیجه می توان انتظار داشت که پاسخ هر بخش نیز با بخش های دیگر تفاوت داشته باشد. مخچه و ساقه مغز بخش هایی هستند که به همراه قشر و هیپوکامپ بیشترین ظرفیت را برای تولید و ترشح MANF دارا می باشند (۲۰). شاید امکان اندازه گیری این نوروتروفیک یعنی جسم مخطط روی اختلاف نتایج تأثیرگذار باشد که البته تأیید این احتمال نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

تشکر و قدردانی:

بدین وسیله نویسندگان از کلیه کسانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند، صمیمانه تقدیر و تشکر می نمایند.

نتیجه گیری:

نتیجه این پژوهش نشان داد که پیش درمان با استفاده از تمرین ورزشی دویدن روی نوارگردان با شدت

منابع:

1. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor: thirty-five years later. *Biosci Rep.* 1987; 7(9): 681-99.
2. Oppenheim RW. Cell death during development of the nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 1991; 14: 453-501.
3. Berkemeier LR, Winslow JW, Kaplan DR, Nikolics K, Goeddel DV, Rosenthal A. Neurotrophin-5: A novel neurotrophic factor that activates trk and trkB. *Neuron.* 1991; 7(5): 857-66.
4. Lindholm P. Novel CDNF/MANF protein family: Molecular structure, expression and neurotrophic activity. Available from: 2009. https://www.researchgate.net/publication/47933614_Novel_CDNFMANF_protein_family_Molecular_structure_expression_and_neurotrophic_activity.
5. Aron L, Klein R. Repairing the parkinsonian brain with neurotrophic factors. *Trends Neurosci.* 2011; 34(2): 88-100.
6. Voutilainen MH, Bäck S, Pörsti E, Toppinen L, Lindgren L, Lindholm P, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is neurorestorative in rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci.* 2009; 29(30): 9651-9.
7. Michael J, Zigmond RJS. Exercise: Is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism Relat Disord.* 2014; 20(11): 123-7.
8. Johnson RA, Rhodes JS, Jeffrey SL, Garland T, Jr., 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.
9. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, et al. High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2007; 87(4): 597-609.
10. Nada Kostic Z, Dorde Marina, Sanjallic, Jana Radojkovic, ZoranCosic, Vera Bakic-Celic. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II - impact of acute exercise. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(6): 459-64.
11. Fallah-mohammadi Z, Aghasi M, Ahmadi-kordasiabi M. Neuroprotective effects of exercise with hydroalcoholic extraction of *Eriobotrya japonica* on MANF in the Brainstem of parkinson's rats. *J J Shahrekord Univ Med Sci.* 2014; 16(3): 43-52.

12. 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; 1543: 263-70.
13. Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates: Hard Cover Edition*, Acad Press; 2006.
14. Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res.* 2010; 1310: 200-7.
15. Mohammadi R, Fallah Mohammadi Z, Mohammadi M, Taghavi Holagh A. The effect of exercise with and without consumption of hydroalcoholic extract of *Eriobotrya Japonica* flower on mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in the cerebellum of rats subjected to 6-hydroxydopamine. *Qom Univ Med Sci J.* 2015; 9(7): 40-7.
16. 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.
17. Zhao H, Liu Y, Cheng L, Liu B, Zhang W, Guo YJ, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits oxygen-glucose deprivation-induced cell damage and inflammation by suppressing endoplasmic reticulum stress in rat primary astrocytes. *J Mol Neurosci.* 2013; 51(3): 671-8.
18. 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.
19. 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.
20. Chen YC, Sundvik M, Rozov S, Priyadarshini M, Panula P. MANF regulates dopaminergic neuron development in larval zebrafish. *Dev Biol.* 2012; 370(2): 237-49.

Effect of exercise on Mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor levels in the striatum of rats suffering from Parkinsons

Cheraghian M, Fallah Mohammadi Z^{*}, Nejadvaziri Chatroudi A
Exercise physiology Dept., University of Mazandaran, Mazandaran, I.R. Iran.

Received: 2/Jul/2015 Accepted: 1/Mar/2016

Background and aims: The aim of this study, regarding the results of the previous researches and the effects of voluntary exercise on neurotrophic factors in treating PD, was to evaluate changes MANF level of rats` stratum exposed to neurotoxin injected by the stereotaxic surgery following the four weeks of treadmill running.

Methods: Twenty four rats were divided into four groups: Sham, Parkinson control, Parkinson exercise, and healthy control. Exercise group exercised for 4 weeks, 5 days per week and 2 15-minute sessions having at least 1 h interval. The purpose of injecting 6-OHDA into the brain striatum was to create an experimental model of PD. Three weeks after the injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA), Apo morphine rotational test was carried out in order to verify the rats with Parkinson latest. MANF levels in the striatum were measured by ELISA. Data was analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey post-hoc test.

Results: The findings showed that there is a significant difference in the striatum MANF level of Parkinson control group (26.91 ± 9 pg/mg) compared to the healthy control group (45.22 ± 2 pg/mg) ($P \leq 0.05$). Furthermore, the striatum MANF level in Parkinson exercise group (29.35 ± 2 pg/mg) had an increase in comparison with the Parkinson control group (26.91 ± 9 pg/mg), but the difference was not significant ($P=0.997$).

Conclusion: This research has shown that performing treadmill running program cannot increase the MANF level of striatum. Therefore, we cannot decisively consider a neural protective role for this training protocol and it necessitates further studies.

Keywords: Aerobic Exercise, MANF, 6-hydroxydopamine, Parkinson.

Cite this article as: Cheraghian M, Fallah Mohammadi Z, Nejadvaziri Chatroudi A. Effect of exercise on Mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor levels in the striatum of rats suffering from Parkinsons. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(5): 55-62.

***Corresponding author:**

Exercise physiology Dept., University of Mazandaran, Mazandaran, I.R. Iran. Tel: 00989125259635,
E-mail: ziafalm@yahoo.com