

اثر حفاظتی چهار هفته تمرین روی نوار گردان همراه با مصرف مکمل ویتامین D3 بر سطح عامل رشد عصبی در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی

سیدامید حمیدی^۱، پرچیکلایی^۱، ضیاء فلاح محمدی^۲، اکبر حاجی‌زاده مقدم^۳

۱. کارشناس ارشد دانشگاه مازندران*

۲. دانشیار دانشگاه مازندران

۳. دانشیار دانشگاه مازندران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۰۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۲۸

چکیده

هدف از اجرای این پژوهش، بررسی اثر حفاظتی چهار هفته دوییدن روی نوار گردان همراه با مصرف مکمل ویتامین D3 بر روی سطح فاکتور رشد عصبی جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با شش هیدروکسی دوپامین می‌باشد. ۴۸ سرحیوان (با وزن 276 ± 10 گرم و سن ۱۲ هفته) به شش گروه شم، کنترل، کنترل پارکینسون، ورزش و پارکینسون، مکمل ویتامین D3 و پارکینسون، مکمل ویتامین D3 و ورزش و پارکینسون تقسیم شدند. گروه تمرینی به مدت چهار هفته و هفته‌ای پنج روز به صورت دو جلسه در روز و به طور مجزا، ۱۵ دقیقه با فاصله زمانی یک ساعت و در مجموع به مدت ۳۰ دقیقه روی نوار گردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با شیب صفر درجه به تمرین پرداختند. گروه مکمل ویتامین D3 به مدت چهار هفته و هفته‌ای دو روز مکمل با دوز یک میکروگرم در کیلوگرم به صورت درون صفاقی مکمل دریافت کردند. سپس، مدل تجربی پارکینسون با استفاده از جراحی استریوتاکیسی و تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین با دوز تزریقی ۲۵۰ میکروگرم در حجم پنج میکرولیتر به داخل جسم مخطط ایجاد شد. همچنین، سطح عامل رشد عصبی جسم مخطط موش‌ها با روش الایزا اندازه‌گیری گردید. نتایج نشان می‌دهد که ورزش به تنهایی با شدت پروتکل تمرینی ارائه شده در این پژوهش می‌تواند سطح عامل رشد عصبی را افزایش دهد؛ اما این افزایش معنادار نمی‌باشد ($P=0.372$). از سوی دیگر، مصرف مکمل ویتامین D3 به تنهایی توانسته است سطوح عامل رشد عصبی را به طور معناداری ($P=0.002$) افزایش دهد. علاوه بر این، ترکیب آن با ورزش به طور برجسته‌ای از کاهش سطح عامل رشد عصبی در جسم مخطط موش‌ها جلوگیری می‌کند ($P=0.001$). یافته‌های ما نشان می‌دهد که پیش‌درمان با استفاده از تمرین روی نوار گردان به همراه مصرف مکمل ویتامین D3 می‌تواند سبب افزایش محافظت نرون‌های دوپامینرژیک در برابر تخریب ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین شود، از این رو می‌تواند نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون داشته باشند.

واژگان کلیدی: مکمل ویتامین D3، تمرین روی نوار گردان، ۶- هیدروکسی دوپامین، فاکتور رشد عصبی، پارکینسون

مقدمه

در زندگی امروزی بشر، بسیاری از کارها و فعالیت‌های بدنی جای خود را به ماشین‌آلات و ابزار صنعتی داده‌اند. با اضافه شدن استرس‌های عصبی و روانی که یکی از مشکلات بشر امروزی می‌باشد، زمینه برای اختلالات عصبی و حرکتی در انسان فراهم شده است. یکی از شایع‌ترین اختلالات، فلج رعشه‌ای یا پارکینسون^۱ (PD) می‌باشد. بیماری پارکینسون با علائمی مانند کندی حرکت، سفتی و سختی عضلات، لرزش، اختلال تعادل و کاهش پیش‌رونده در عملکرد همراه است (۱). این بیماری که به‌طور عمده در افراد بالای ۵۰ سال بروز می‌کند، یکی از علل شایع ناتوانی در سالمندان است. علت این بیماری هنوز به‌درستی مشخص نیست؛ اما احتمال دخالت عوامل ژنتیکی (به میزان کمتر) و عوامل محیطی مختلف نظیر شغل کشاورزی، مصرف آب چاه، زندگی روستایی و تماس با حشره‌کش‌ها در سبب‌شناسی این بیماری مطرح می‌باشد (۲). اگرچه، از دست‌دادن نورون‌ها در این بیماری باعث ایجاد اختلالات حرکتی و شناختی می‌شود؛ اما شروع اختلالات حرکتی تا زمانی که حدود ۸۰ درصد از پایانه‌های دوپامینی جسم مخطط^۲ از بین برود چندان آشکار نیست (۳). دوپامین، پیام عصبی را از مغز میانی به بخش دیگری از مغز به نام جسم مخطط انتقال می‌دهد و انتقال این پیام‌ها باعث ایجاد تعادل در حرکات بدن می‌شود. هنگامی که سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در مغز میانی از بین می‌روند، سایر مراکز کنترل‌کننده حرکات بدن نیز نامنظم می‌گردند (۴).

در سال‌های اخیر نشان داده شده است که ارتباط زیادی بین بیماری‌ها و عدم تحرکات بدنی وجود دارد. همچنین، بین بیماری‌های رعشه‌ای و عدم تحرک نیز ارتباط مشاهده شده است (۵). علاوه بر این، شرکت در فعالیت بدنی و ورزش سبب سازگاری‌های نوروبیولوژیکی می‌شود (۶). ورزش می‌تواند آثار حفاظت عصبی را اعمال کند و تروم‌زایی و آنژیوژنز را افزایش دهد. این احتمال وجود دارد که عوامل نوروتروفیک در مکانیسم آثار مفید ورزش سهیم باشند (۷). ورزش و فعالیت منظم بدنی می‌تواند خطر آسیب‌های آینده نرونی مانند پارکینسون و دیگر بیماری‌های تحلیل نرونی را کاهش دهد (۸). همچنین، ورزش التیام آسیب جسم سیاه - مخطط را تسریع می‌کند و انتقال عصبی دوپامینرژیک در سیستم جسم سیاه - مخطط را تغییر می‌دهد (۹). در میان الگوهای ورزشی مختلف، فعالیت داوطلبانه روی چرخ دوار، دویدن روی نوار گردان و حرکات عضلانی مقاومتی، رایج‌ترین مدل‌های ورزشی اتخاذ شده هستند. اثبات شده است که ورزش مقاومتی و تعادلی به مدت ۱۰ هفته می‌تواند به‌طور معناداری قدرت عضله چهار سر هر دو پای راست و چپ را در بیماران پارکینسونی نسبت به گروه کنترل افزایش دهد (۱۰). این ورزش‌ها جدا از مزایای بدنی خود، عملکرد شناختی را بهبود بخشیده

-
1. Parkinson
 2. Striatum

و بازتوانی عصبی را پس از آسیب مغزی آسان تر می کنند (۱۱). یک متآنالیز نشان داد ورزش می تواند عملکرد بدنی، کیفیت زندگی، قدرت، تعادل و سرعت گام برداشتن بیماران پارکینسونی را بهبود بخشد (۷). در حال حاضر، کمبود داروهای مؤثر بر حفاظت عصبی که فرایند تحلیل نرونی را متوقف کنند احساس می شود. داده های متعددی نشان می دهد که مغز، بافت هدف برای اقدامات ویتامین D (VD) است.^۱ این هورمون استروئیدی نقش مهمی در سیستم عصبی از جمله تمایز، تنظیم کلسیم، همئوستاز، مدولاسیون، آزاد کردن نروتروفین ها و فعالیت ژن های مغز و آنزیم های متابولیک انتقال دهنده عصبی دارد (۱۲). به تازگی کشف شده است که ناکافی بودن ویتامین D به پاتوژنز و پیشرفت پارکینسون کمک می کند. تعداد زیادی از اشکال ویتامین D وجود دارد؛ اما ویتامین D3 شکل طبیعی در حیوانات و فرم مورد اشاره در مطالعات غدد است. ویتامین D3 به دو شکل هیدروکسیلیشن می شود که ۲۵ هیدروکسی، ویتامین D3 را تشکیل می دهد. این هیدروکسیلاسیون در کبد انجام می شود (۱۳). نشان داده شده است که مغز موش های تازه متولد شده که با کمبود ویتامین D3 همراه بود، بطن های جانبی بزرگتر و کاهش ضخامت قشر را به همراه داشت و بیان فاکتورهای رشد عصبی^۲ (NGF) و فاکتورهای نروتروفیک مشتق از سلول گلیال^۳ (GDNF) در مغز این حیوانات کاهش یافته بود (۱۴). NGF اولین عضو کشف شده از خانواده نروتروفین ها می باشد که برای آن نقش تغذیه ای، حفاظت، تمایز، بلوغ و گسترش نرون ها را قائل شده اند. کاهش غلظت NGF در سیستم عصبی مرکزی^۴ CNS موش های مدل پارکینسونی مشاهده شده است (۱۵). همچنین، تزریق مزمن NGF به جسم مخطط موش می تواند فعالیت نرون های جسم مخطط را افزایش دهد (۱۶). در زمینه اثرات ورزش بر روی بیماری پارکینسون پژوهش هایی صورت گرفته است. چای^۵ و همکاران (۲۰۱۲) در پژوهش خود اشاره کردند که هشت هفته تمرین روی نوار گردان می تواند سطح NGF مغز را به طور معناداری افزایش دهد که این عامل یک حفاظت عصبی در مقابل بیماری پارکینسون می باشد (۱۷). در خصوص اثرات مکمل ویتامین D3 نیز مطالعاتی بر روی بیماری پارکینسونی انجام شده است. وانگ^۶ و همکاران (۲۰۰۱) در پژوهشی به بررسی اثرات مصرف مکمل ویتامین D3 بر روی کاهش اثرات سمی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین پرداختند. نتایج نشان داد که مصرف ویتامین D3 به مدت هشت روز متوالی و با دوز یک میلی گرم در کیلوگرم در گروه

-
1. Vitamin D
 2. Nerve growth factor
 3. Glial cell-line derived neurotrophic factor
 4. Central nervous system
 5. Chae
 6. Wang

آسیب‌دیده با ۶- هیدروکسی دوپامین توانست به‌طور قابل‌توجهی رفتار حرکتی موش‌ها را بهبود بخشد. همچنین، میزان تیروزین هیدروکسیلاز در گروه دریافت‌کننده ویتامین D3 نسبت به گروه سالین، کاهش کمتری را از خود نشان داد (۱۸). براساس پژوهش‌های ارائه‌شده، ورزش و مکمل ویتامین D3 با شدت و مدت اعمال‌شده در این پژوهش‌ها می‌توانند به‌طور جداگانه در بیماری پارکینسون مؤثر باشند؛ لذا، از آن‌جا که تاکنون پژوهشی در زمینه ترکیب توأمان تمرینات ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D3 بر روی سطح NGF در موش‌های مدل تجربی پارکینسون با القای ۶- هیدروکسی دوپامین در جسم مخطط یافت نشده است، پژوهش حاضر به‌دنبال پاسخ به این سؤال می‌باشد که ترکیب این دو متغیر مستقل چه اثری بر روی سطح NGF در مدل بیماری پارکینسون و معکوس کردن آسیب‌های حاصل از آن در مغز دارد.

روش پژوهش

در پژوهش حاضر، ۴۸ سرموش صحرائی نر بالغ ۱۲ هفته‌ای نژاد ویستار از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شدند. موش‌ها در آزمایشگاه جوندگان دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه مازندران به‌مدت یک هفته به‌منظور سازگاری با محیط نگهداری شدند. این حیوانات در ۱۳ هفتهگی پس از آشنایی با نحوه فعالیت روی نوار گردان به شش گروه تقسیم شدند که عبارت هستند از: گروه شم، گروه کنترل، گروه کنترل پارکینسون، گروه ورزش و پارکینسون، گروه مکمل ویتامین D3 و پارکینسون، گروه مکمل ویتامین D3 و ورزش و پارکینسون. ابتدا، آزمودنی‌ها وزن‌کشی شدند و سعی بر آن شد تا میانگین وزن بین گروه‌های مختلف تا حد ممکن به هم نزدیک باشد. براین‌اساس، میانگین وزن موش‌های گروه‌های مختلف پس از دسته‌بندی به‌طور متوسط 276 ± 10 گرم بود. همچنین، کلیه گروه‌ها به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. جهت تطابق با محیط جدید، حیوانات به‌صورت گروه‌های چهار سرموش در قفس پلی کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با رطوبت نسبی ۴۵-۵۵ درصد نگهداری شدند. علاوه‌براین، گروه‌های تمرینی به‌مدت چهار هفته روی نوار گردان (ساخت دانشکده تربیت‌بدنی دانشگاه مازندران) به تمرین پرداختند. این آزمودنی‌ها پس از یک هفته آشنایی، برنامه تمرین را به‌صورت پنج روز در هفته و روزانه دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای که حداقل یک ساعت از هم فاصله داشتند با سرعت ۱۵ متر در دقیقه و با شیب صفر درجه انجام دادند (۲۰).

ویتامین D3 نیز از شرکت شیمیایی و دارویی کایمن^۱ (آلمان) تهیه گردید و هر ۱۰۰ میکرولیتر کلسیتریول در یک میلی‌لیتر از حلال پروپولین گلایکل حل شد. سپس، در سالین نه درصد حل گردید و با دوز یک میکروگرم در کیلوگرم وزن بدن، هر دو روز یک مرتبه با سرنگ انسولین به هر موش به صورت درون صفاقی تزریق شد (۲۱،۲۲).

به منظور انجام جراحی استریوتاکسی از موش‌هایی با رده وزنی ۲۹۰ گرم استفاده شد. تخریب جسم مخطط موش‌ها با تزریق محلول ۶- هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به صورت استریوتاکسی به داخل جسم مخطط مغز صورت گرفت. طبق مشخصات به دست آمده از اطلس پاکسینوس، بهترین مکان برای تزریق درون جسم مخطط تا عمق ۴/۵ میلی‌متر به طرف پایین می‌باشد. بدین منظور، کانول با استفاده از سرنگ ۲۷ گیج و با طول ۱۱ میلی‌متر تهیه شد. کانول تزریق به کمک لوله پلی‌اتیلن به یک سرنگ همیلتون ۲۲ میکرولیتری متصل بود. مختصات به دست آمده برای ایجاد سوراخ و انجام تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس بدین صورت است که محل کانول گذاری جسم مخطط، نیم‌کره راست با مختصات (بر حسب برگما) ۲/۵ میلی‌متر از شیار میانی به طرف راست، یک میلی‌متر به سمت عقب از برگما و ۴/۵ میلی‌متر از سطح جمجمه به عمق مشخص شد (۲۴). تهیه حجم و دوز تزریقی محلول سمی ۶- هیدروکسی دوپامین نیز به مقدار ۲۵۰ میکروگرم در حجم پنج میکرولیتر به ازای هر موش بود (۲۴). همچنین، با عمل جراحی، کانال ۲۷ گیج دندان پزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت. سپس، با استفاده از سرنگ همیلتون هر میکرولیتر محلول ۶- هیدروکسی دوپامین با سالین در مدت ۳۰ ثانیه تزریق گردید. پس از پایان تزریق، از فنر هشت میلی‌متری برای جلوگیری از خروج مایع از کانون استفاده گشت و به مدت یک دقیقه ثابت نگه داشته شد. به منظور تعیین اثر جراحی در موش‌های گروه شم، پس از کانول گذاری، محلول بی‌اثر سالین تزریق شد. جهت بررسی اثر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین و تأیید این موضوع که با تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین، موش‌ها پارکینسونی شدند نیز ۲۱ روز پس از تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین، تست چرخشی القای آپومورفین از موش‌ها گرفته شد. رفتار چرخشی موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه با یک دوربین فیلمبرداری بررسی گردید و چرخش کامل ۳۶۰ درجه در همان جهت ضایعه شمارش گشت (۲۰).

ابتدا، موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ۶۰ به ۴۰ بی‌هوش شدند. سپس، با جدا کردن کل مغز و خارج کردن آن از کاسه جمجمه، جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و بلافاصله در ازت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن، بافت در یخچال مخصوص در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد. همچنین، پس از هموژنایز و سانتریفیوژ، میزان غلظت فاکتور رشد عصبی (NGF)

1. Cayman
2. Hamilton

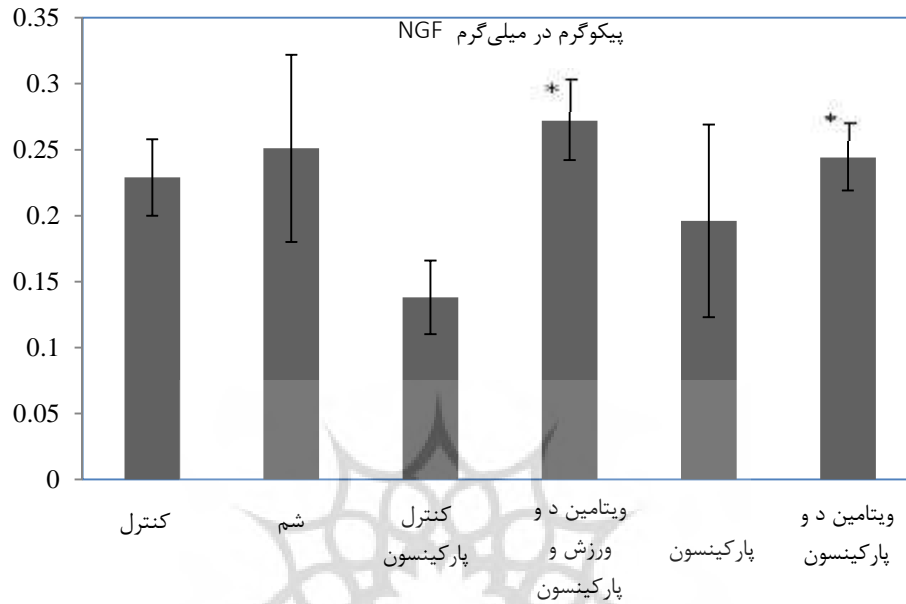
گروه‌ها به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت کازوبایو ساخت کشور چین با ضریب حساسیت ۰/۱۹۵ پیکوگرم در میلی‌گرم به روش الیزا اندازه‌گیری گردید. در این پژوهش به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌ها از آنالیز واریانس دوطرفه^۱ استفاده شد. همچنین، آزمون تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه‌ها به کار رفت. در این بررسی‌ها، سطح معناداری کوچک تر و مساوی ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تمامی تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس^۲ نسخه ۱۹ انجام شد. علاوه بر این، بررسی نرمال بودن توسط آزمون کولمگروف اسمیرنوف انجام گرفت.

نتایج

با استفاده از آزمون کولمگروف اسمیرنوف مشخص شد که توزیع داده‌ها طبیعی می‌باشد. تجزیه و تحلیل‌های آماری نشان می‌دهد که در سطح NGF در گروه ترکیبی (با میانگین ۰/۳۷۳ پیکوگرم در میلی‌گرم و انحراف استاندارد ۰/۰۱۷) در مقایسه با گروه کنترل پارکینسون (با میانگین ۰/۱۳۸ پیکوگرم در میلی‌گرم و انحراف استاندارد ۰/۰۱۷) افزایش معناداری وجود دارد ($P=0.0001$). این افزایش در گروه ترکیبی نسبت به گروه مکمل و پارکینسون (با میانگین ۰/۲۵۴ پیکوگرم در میلی‌گرم و انحراف استاندارد ۰/۰۱۷) به تنهایی ($P=0.965$) و ورزش و پارکینسون (با میانگین ۰/۱۹۷ پیکوگرم در میلی‌گرم و انحراف استاندارد ۰/۰۱۹) به تنهایی ($P=0.104$) معنادار نمی‌باشد (شکل ۱).

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
 رتال جامع علوم انسانی

1. TWO-WAY ANOVA
 2. SPSS 19



شکل ۱- میانگین سطح فاکتور رشد عصبی (پیکوگرم در میلی گرم) در گروه‌های پژوهش
 (** نشانه اختلاف معنادار با کنترل پارکینسون (P=0.0001))

رفتار چرخشی هر موش پس از تزریق زیرصفاقی ۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم آپومورفین با یک دوربین فیلم برداری به مدت ۳۰ دقیقه بررسی شد (جدول ۱). نتایج این تست به شرح زیر می باشد:

جدول ۱- نتایج تست آپومورفین

گروه‌ها	میانگین چرخش‌ها
گروه کنترل	۱۴/۲ چرخش
گروه شم	۱۶/۸ چرخش
گروه کنترل پارکینسون	۱۵۴/۳ چرخش
گروه مکمل + ورزش + پارکینسون	۱۱/۸ چرخش
گروه ورزش + پارکینسون	۱۴۹/۲ چرخش
گروه مکمل + پارکینسون	۳۱/۶ چرخش

داده‌های چرخشی حاصل از گروه‌های پارکینسونی، بیان‌کننده اثر سم عصبی ۶ هیدروکسی دوپامین و در نتیجه، بروز بیماری پارکینسون در این گروه‌ها می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین یافته مطالعه حاضر نشان‌دهنده افزایش قابل توجه و معنادار سطح فاکتور رشد عصبی در موش‌هایی بود که تمرین ورزشی روی نوار گردان همراه با مصرف مکمل ویتامین D3 را به مدت چهار هفته انجام دادند و سپس، سم عصبی شش هیدروکسی دوپامین دریافت کردند. درحقیقت، یکی از اهداف این پژوهش، بررسی اثر تقویت‌کننده تمرینات ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D به صورت هم‌زمان بود. به عبارت دیگر، این سؤال مطرح بود که آیا اجرای برنامه ورزشی و مصرف مکمل ویتامین D به صورت توأمان می‌تواند موجب بارزتر شدن تغییرات سطح فاکتور رشد عصبی در این پژوهش شود یا خیر؟ نتیجه به دست آمده نشان می‌دهد که مصرف این ویتامین به همراه انجام تمرینات ورزشی روی نوار گردان، دارای آثار حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون می‌باشد. همان‌طور که در نمودار مشخص است، در مقایسه بین آثار ویتامین D3 و پروتکل ورزشی مطالعه حاضر تفاوت معناداری مشاهده نمی‌شود؛ اما، به نظر می‌رسد درصد تغییر مقادیر NGF در گروه تمرین به اندازه اثر مکمل ویتامین D3 به تنهایی نمی‌باشد. سهم هر دو مداخله زمانی که با هم ترکیب شدند موجب تقویت تأثیر ترکیبی آنها نشد. به نظر می‌رسد ورزش و مکمل می‌توانند به واسطه تأثیر افزایشی روی عوامل نوروتروفیک، یک عامل حفاظت عصبی در برابر بیماری پارکینسون باشند. با افزایش سطوح عوامل نوروتروفیک، فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز (TH¹) نیز افزایش می‌یابد که نتیجه مستقیم آن، افزایش تبدیل تیروزین به دوپامین^۲ (DA) می‌باشد (۲۳). ترکیب آثار ورزش با مکمل ویتامین D می‌تواند به صورت چند مکانیزم احتمالی توضیح داده شود. نخست این که ورزش می‌تواند در مسیر تولید NGF به واسطه افزایش انرژی در دسترس سلول عصبی و بلوغ پیش‌سازهای NGF و افزایش بیان تیروزین کیناز A که گیرنده‌ای فعال برای NGF محسوب می‌شود اثر بخش باشد (۱۷). مورد دیگر این است که مکمل ویتامین D می‌تواند از طریق مسیرهای هسته‌ای که به آن مسیر ژنتیکی هم گفته می‌شود بر سیستم عصبی اثرگذار باشد. در مسیر ژنتیکی، 1-25(OH)2D با اتصال به گیرنده هسته‌ای خود^۳ (VDR) و پس از یک واکنش به وسیله گیرنده‌های X رتینوئیک اسید (RXR)^۴ و تولید عناصر

-
1. Tyrosinhydroxylas
 2. dopamin
 3. Vitamin D receptor
 4. Retinoc acid x receptors

پاسخگو به ویتامین D^۱ (VDRE) شروع به پاسخ ژنتیکی می‌کند. VDRE ممکن است با عوامل فعال^۲ (COAC) و یا با عوامل سرکوب‌کننده^۳ (CORE) متصل شود و با اتصال به COAC در سیستم عصبی و ایمنی، باعث افزایش بیان ژن عوامل نکروز توموری الفاک^۴ (TNF-A)، استئوئوئین، تبدیل‌کننده فاکتور رشد (TGF)^۵، P75NTR و NGF می‌شود (۱۹). لازم به ذکر است که ورزش از راه افزایش بیان گیرنده‌های NGF در سطح سلول، اثربخشی این عامل نوروتروفیک را افزایش می‌دهد. همچنین، مصرف مکمل VD نیز همین نقش را در مورد گیرنده P75 دارد (۱۹)؛ بنابراین، مصرف مکمل و تمرینات ورزشی می‌توانند در بیان، اثربخشی و مکانیزم‌های عمل NGF در سلول‌های عصبی مکمل هم باشند؛ اما داده‌های هر یک از متغیرهای مستقل (مکمل ویتامین D و ورزش) پژوهش حاضر که به‌تنهایی مورد بررسی قرار گرفته‌اند نشان می‌دهند که این اثربخشی، اثر مصرف مکمل ویتامین D می‌باشد. احتمالاً انجام تمرینات ورزشی استقامتی - چه از نوع اجباری و چه اختیاری - لازم است از نظر مدت، طولانی‌تر از چهار هفته اجرا شود. هم‌سو با مطلب ارائه‌شده، در پژوهشی به‌منظور بررسی اثرات انواع مختلف تمرینات ورزشی از نوع اجباری روی نوار گردان، به مقایسه چهار نوع تمرین استقامتی با شدت کم، تمرین تناوبی شدید، تمرین پرشدت و تمرین روی سطح شیب‌دار به مدت هشت هفته پرداخته شد. نتایج نشان داد که در هیچ‌یک از این شدت‌ها، سطح عامل نوروتروفیک نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری ندارد. آن‌ها عنوان کردند که برای افزایش سطح عوامل نوروتروفیک در مغز لازم است شدت و مدت تمرینات افزایش یابد (۲۵). همچنین، در خصوص تمرینات اختیاری نیز در پژوهشی مروری برای شناسایی میزان شدت و مدت تمرینات ورزشی برای محافظت نرونی این موضوع نشان داده شد که بهترین زمان برای ایجاد اثر حفاظتی کامل ورزشی با چرخ دوار، مدت‌زمان ۳ ماه و روزی ۳/۲۴ کیلومتر برای هر موش می‌باشد که به بیشترین اثر حفاظتی از سلول‌های DA آسیب‌دیده می‌انجامد (۲۳). شاید لازم باشد به سیستم عصبی، زمان بیشتری برای سازگاری با شرایط تمرینی داد، مانند افزایش تنفس میتوکندریایی که باعث کاهش سطح رادیکال‌های آزاد می‌شود، این سازگاری می‌تواند با افزایش تعداد و سطح مقطع میتوکندریایی طی فعالیت استقامتی حاصل شود. تمام این سازگاری‌ها می‌تواند از استرس به‌وجودآمده بر اثر فعالیت‌های ورزشی کوتاه‌مدت بکاهد تا نتایج مثبت ورزشی را تحت‌تأثیر قرار ندهد؛ بنابراین، ممکن است ورزش با شدت و مدت کم در پژوهش حاضر، تاحدودی از اثرات افزایشی مکمل ویتامین D3 در گروه ترکیبی به دلایل گفته

1. Vitamin D responsive elements
2. Co-activator factor
3. Co-repressive factor
4. Tumor necrosis factors
5. Transforming growth factor

شده کاسته باشد و یک تداخل برای اثرات مکمل ایجاد کرده باشد. در پایان، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی از تمرینات با شدت و مدت بیشتری نسبت به پژوهش حاضر استفاده گردد. نتایج پژوهش حاضر نشان‌دهنده اثر قابل توجه مصرف مکمل ویتامین D3 با استفاده و بدون استفاده از تمرینات استقامتی بر روی سطوح NGF جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با ۶ هیدروکسی دوپامین می‌باشد. از سوی دیگر، تمرینات استقامتی با مدت و شدت پایین موجب افزایش این شاخص نشده است. با توجه به نقش NGF در سلامت و کاهش اثرات ناشی از بیماری پارکینسون و پیری و نیز اثرات مثبت این شاخص‌ها بر دستگاه عصبی بدن، به‌ویژه سلول‌های دوپامینرژیک؛ لذا، ترکیب مصرف مکمل ویتامین D3 همراه با انجام تمرینات ورزشی می‌تواند یک راهکار حفاظتی در برابر اثرات سم عصبی تولیدکننده مدل تجربی بیماری پارکینسون محسوب شود. علاوه بر این، مصرف مکمل ویتامین D به‌تنهایی نیز می‌تواند این آثار مفید را به‌همراه داشته باشد.

پیام مقاله: با توجه به نقش NGF در سلامت و کاهش اثرات ناشی از بیماری‌های عصبی پیشرونده مرتبط با پیری مانند پارکینسون، باید به عنوان یک هدف حفاظتی و درمانی مورد توجه قرار گیرد. لذا ترکیب تمرینات ورزشی توام با مصرف مکمل ویتامین D3 می‌تواند یک رویکرد ایده آل برای به حداکثر رساندن اثرات NGF در سیستم عصبی باشد.

تشکر و قدردانی

بر خود لازم می‌دانیم از تمامی افرادی که در انجام این پژوهش ما را یاری رسانده‌اند قدردانی کنیم.

منابع

- 1) Lewis S J, Barker R A. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(5): 620-5.
- 2) Huang Z, Fuente-Fernández R, Stoessl A. Etiology of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(2): 10-18.
- 3) Anstrom K K, Schallert T, Woodlee M, Shattuck A, Roberts D. Repetitive vibrissae-elicited forelimb placing before and immediately after unilateral 6-hydroxydopamine improves outcome in a model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res*. 2007; 179(2): 183-91.
- 4) Paris S V. Principles of management. *Manual of Physical Therapy*. 1989; 329-332.
- 5) Stern M. Parkinson's disease: Early diagnosis and management. *J Fam Pract*. 1993; 36(4): 439-46.

۶) فلاح‌محمدی ضیا، نظری حسین. تأثیر ۴ هفته تمرین پلیومتریک بر غلظت سرمی فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز مردان فعال. *نشریه فیزیولوژی ورزشی*. ۱۳۹۲؛ ۵(۲۰): ۳۸-۲۹.

- 7) Yasuhara T, Hara K, Maki M, Matsukawa N, Fujino H, Date I, et al. Lack of exercise, via hind limb suspension, impedes endogenous neurogenesis. *Neuroscience*. 2007; 149(1): 182-91.
- 8) Eldar R, Marincek C. Physical activity for elderly persons with neurological impairment: A review. *Scand J Rehabil Med*. 2000; 32(3): 99-103.
- 9) O'dell S, Gross N B, Fricks A N, Casiano B D, Nguyen T B, Marshall J F. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience*. 2007; 144(3): 1141-51.
- ۱۰) بمبئی چی عفت، رهنما نادر، محمودی فواد. تأثیر تمرینات مقاومتی و تعادلی بر قدرت عضلانی بیماران مرد مبتلا به پارکینسون. نشریه فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۳؛ ۶(۲۱): ۳۱-۴۲.
- 11) Radak Z, Kumagai S, Taylor A, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: Role of free radicals. *ApplPhysiol Nutr Metabol*. 2007; 32(5): 942-6.
- 12) Kalueff A V, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Res Bull*. 2005; 67(1): 156-60.
- 13) Eyles D W, Burne T H, McGrath J J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013; 34(1): 47-64.
- 14) Feron F, Burne T, Brown J, Smith E, McGrath J, Mackay-Sim A, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull*. 2005; 65(2): 141-8.
- 15) Chia-wen K W, Yeh H H. Nerve growth factor rapidly increases muscarinic tone in mouse medial septum/diagonal band of Broca. *J Math Neurosci*. 2005; 25(17): 4232-42.
- 16) Förander P, Söderström S, Humpel C, Strömberg I. Chronic infusion of nerve growth factor into rat striatum increases cholinergic markers and inhibits striatal neuronal discharge rate. *Eur J Neurosci*. 1996; 8(9): 1822-32.
- 17) Chae CH, Lee H C, Jung S L, Kim T W, Kim J H, Kim N J, et al. Swimming exercise increases the level of nerve growth factor and stimulates neurogenesis in adult rat hippocampus. *Neuroscience*. 2012; 212: 30-7.
- 18) Wang J Y, Wu J N, Cherng T L, Hoffer B, Chen H H, Borlongan C, et al. Vitamin D3 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res*. 2001; 904(1): 67-75.
- 19) Fernandes D, Eyles D, Feron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulatory: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psycho neuroendocrinology*. 2009; 34: 265-77.
- 20) Landers M R, Kinney J W, van Breukelen F. Forced exercise before or after induction of 6-OHDA-mediated nigrostriatal insult does not mitigate behavioral asymmetry in a hemi parkinsonian rat model. *Brain Res*. 2014; 1543: 263-70.
- 21) Sanchez B, Relova J, Gallego R, Ben-Batalla I, Perez-Fernandez R. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 administration to 6-hydroxydopamine-lesioned rats increases glial cell line-derived neurotrophic factor and partially restores tyrosine hydroxylase expression in substantia nigra and striatum. *J Neurosci Res*. 2009; 87(3): 723-32.

- 22) Smith M P, Fletcher-Turner A, Yurek D, Cass W. Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res.* 2006; 31(4): 533-9.
- 23) Zigmond M J, Smeyne R J. Exercise: Is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism & Related Disorders.* 2014; 20: 123-7.
- 24) Shrivastava P, Vaibhav K, Tabassum R, Khan A, Ishrat T, Khan M M, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effect of piperine on 6-OHDA induced Parkinson's rat model. *J Nutr Biochem.* 2013; 24(4): 680-7.

(۲۵) برزگر حامد، وسدی الهام، برجیان فرد محبوبه. تأثیر تمرین‌های متفاوت ورزشی بر مقدار عامل نوروتروفیک مشتق از مغز موش‌های صحرایی. نشریه فیزیولوژی ورزشی. ۱۳۹۳؛ ۶(۲۴): ۹۹-۱۰۸.

استناد به مقاله

حمیدی پرچیکلایی سیدامید، فلاح محمدی ضیاء، حاجی‌زاده مقدم اکبر. اثر حفاظتی چهار هفته تمرین روی نوار گردان همراه با مصرف مکمل ویتامین D3 بر سطح عامل رشد عصبی در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی. فیزیولوژی ورزشی. بهار ۱۳۹۵؛ ۸(۲۹): ۹۱-۱۰۲.

Hamidi Perchikolaei. S. O, Falah Mohamadi. Z, Hajizadeh Moghadam. A. The effect of treadmill running with consumption of vitamin D3 on NGF levels in Parkinsonian rat's striatum. *Sport Physiology.* Spring 2016; 8 (29): 91-102. (In Persian)

The effect of treadmill running with consumption of vitamin D3 on NGF levels in Parkinsonian rat's striatum

S. O. Hamidi Perchikolaei¹, Z. Falah Mohamadi², A. Hajizadeh Moghadam³

1. M.Sc. of University of Mazandaran*
2. Associate Professor at University of Mazandaran
3. Associate Professor at University of Mazandaran

Received date: 2015/02/17

Accepted date: 2015/06/27

Abstract

In this study, we investigate the effect of treadmill running with consumption of 1.25 dihydroxyvitamin D3 on NGF levels in Parkinsonian rats' striatum induced by 6-hydroxy-dopamine. 48 rats (weight 276 ± 10 g and age 12 week) were divided into 6 groups: control, sham control Parkinson, exercise + Parkinson, vitamin D3 + Parkinson, vitamin D3 + exercise + Parkinson. Exercise group: five days per week for 4 weeks during the light cycle. Rats were run twice per day at a speed of 15 m/min separated by at least 1 hr; each running bout lasted 15 min for a total of 30 min per day. Parkinson supplement group in during study period received 1 μ g/ml/kg VD3 intraperitoneally Two times per week. To induce Parkinson, 250 mg/kg in volume 5ml of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) was administered into striatum by a stereotaxic apparatus. NGF level in the striatum were measured by ELISA. Alone-intensity exercise the protocol presented in this study, nerve growth factor levels Increased but not significant ($P=0.372$). On the other, the supplementation VD3 alone levels of nerve growth factor ($P=0.002$) to increase significantly also combining it with exercise could NGF levels ($P=0.0001$) shows a significant increase. Our findings show that pre-treatment with treadmill running and consumption supplement of 1.25 dihydroxyvitamin D3 have a protective role against 6-OHDA induced toxicity.

Keywords: Supplementation vitamin D3, Treadmill running, 6-OHDA, Nerve growth factor, Parkinson

* Corresponding author

E-mail: s.omidhamidi@yahoo.com