

Effect of Moderate Aerobic Activity on Balance, Motor Behavior, Serotonin and Tyrosine Hydroxylase Chemical Enzyme in Animal Model of Parkinson's Disease

Sara Soori¹ , Fazlollah Bagerzade² , Rasoul Hemayat Talab³ , Mahmood Sheikh⁴ 

1. Corresponding Author, Department of Behavior and Cognitive Sciences in Sports, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: Soori.sara@yahoo.com
2. Department of Behavior and Cognitive Sciences in Sports, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: bagherzad@ut.ac.ir
3. Department of Behavior and Cognitive Sciences in Sports, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: rhemayat@ut.ac.ir
4. Department of Behavior and Cognitive Sciences in Sports, Faculty of Sport Sciences and Health, University of Tehran, Tehran, Iran. E-mail: prosheikh@ut.ac.ir

Article Info

Article type: Research

Article history:

Received:

20 May 2018

Received in revised form:

12 February 2019

Accepted:

21 May 2019

Published online:

22 December 2023

Keywords:

*Aerobic Exercise,
Balance,
Parkinson,
Serotonin,
Tyrosine Hydroxylase.*

ABSTRACT

Introduction: In recent studies, balance and postural instability have been reported as a common motor disorder in Parkinson's patients, which leads to frequent falls, decreased quality of life, and mortality in these patients. On the other hand, evidence has shown that training is effective in treating motor and cognitive symptoms of neurodegenerative patients.

Methods: For this purpose, 24 male Wistar rats were randomly divided into three groups of eight rats including Healthy Control, Parkinson's Control, and Parkinson's Training. The animals in the training group were placed on a treadmill for four weeks. At the end of the course, motor disorders (balance and motor behavior) were evaluated using Rotarod and Open-Field tests, and biochemical factors were assessed by ELISA method. Data analysis was done using one-way ANOVA and Tukey's post hoc test at a significant level of $P < 0.05$, via SPSS version 19 software.

Results: The results showed that although the Parkinson's group without training was significantly lower in terms of motor performance than the other groups ($P < 0.05$), four weeks of moderate-intensity aerobic training increased the balance ($P < 0.05$), and improved the motor disorders in Parkinson's rats ($P < 0.05$). Also, training significantly increased the amount of serotonin ($P < 0.05$), and tyrosine hydroxylase ($P < 0.05$).

Conclusion: In general, the findings of this study showed that moderate-intensity aerobic training can reduce the biochemical and motor disorders induced by 6-hydroxydopamine injections in rats' models of Parkinson's disease.

Cite this article: Soori, S., Bagerzade, F., Hemayat Talab, R. & Sheikh, M. (2023). Effect of Moderate Aerobic Activity on Balance, Motor Behavior, Serotonin and Tyrosine Hydroxylase Chemical Enzyme in Animal Model of Parkinson's Disease. *Journal of Sports and Motor Development and Learning*, 15 (4), 5-20.
DOI: <https://doi.org/10.22059/jmlm.2018.258381.1375>



Journal of Sports and Motor Development and Learning by University of Tehran Press is licensed under CC BY-NC 4.0 | web site: <https://jsmdl.ut.ac.ir/> | Email: jsmdl@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

Parkinson's disease (PD) is a chronic and progressive neurodegenerative disorder that affects millions of people worldwide. It is caused by the loss of dopamine-producing neurons in the brain, particularly in a region called the Substantia Nigra. This loss of neurons leads to a range of symptoms, including tremors, rigidity, bradykinesia (slowness of movement), and postural instability. Postural instability is a common motor problem in PD that makes it difficult for patients to maintain their balance and can result in falls and other injuries. Recent studies have focused on investigating the underlying causes of postural instability in Parkinson's patients and developing interventions to help manage this problem. One of the most promising interventions is training. Training has been shown to improve balance, gait, and overall physical function in individuals with Parkinson's disease. Studies have also demonstrated that training can help improve cognitive function, including memory, attention, and executive function, in Parkinson's patients. Training promotes the growth of new neurons in the brain, particularly in regions that are important for cognitive function. In addition, regular training has positive effects on mood and quality of life in individuals with PD and other neurodegenerative disorders. Training can help reduce stress, anxiety, and depression, improve overall quality of life, and help individuals maintain their independence and autonomy. Overall, while there is no cure for Parkinson's disease, training is a promising intervention for managing the motor and cognitive symptoms of this disorder. Therefore, training is an essential component of a comprehensive treatment plan for individuals with PD and other neurodegenerative disorders.

Methods

The study involved 24 male Wistar rats that were randomly divided into one of three groups including Parkinson's Training, Parkinson's Control, and Healthy Control. The Parkinson's training group was subjected to a four-week training program, during which they were forced to run on a treadmill. The Parkinson's Control group received no training, while the Healthy Control group received no intervention and served as the baseline comparison group. At the end of the four weeks, the researchers examined the biochemical components in the animals' blood using the ELISA technique. They also measured motor disorders, including balance and motor behavior, using the Rotarod and Open-Field tests. These tests are commonly used in animal studies to assess motor function and coordination. Data were analyzed using one-way

ANOVA and Tukey's post hoc test via SPSS software version 19 at $P < 0.05$ level of significance.

Results

The results of the study showed that the animals in the Parkinson's Training group had significantly improved motor function and balance compared with the Parkinson's Control group ($P < 0.05$). In addition, the biochemical components in the blood of the Parkinson's Training group were significantly different from those in the Parkinson's Control group ($P < 0.05$), indicating that the training program had a beneficial effect on the animal's physiology. The Parkinson's Control group had significantly lower motor performance than the other groups ($P < 0.05$), while the Parkinson's Training group showed significant improvement in motor performance ($P < 0.05$). Training also significantly increased the levels of serotonin and tyrosine hydroxylase in the rats' brains ($P < 0.05$). These findings suggest that training may be a useful intervention for managing the motor symptoms of PD.

Conclusion

This study investigated the effects of moderate-intensity aerobic training on Parkinson's model rats that had been injected with 6-hydroxydopamine, a neurotoxin that is commonly used to induce Parkinson like symptoms in animal models. The researchers aimed to determine whether training could decrease the biochemical and motor factors associated with PD in these rats. The results of the study showed that moderate-intensity aerobic training was effective in decreasing the biochemical and motor factors associated with PD in the rats. Specifically, the training intervention led to reductions in the levels of certain biochemical markers associated with PD, as well as improvements in motor function and coordination. These findings suggest that training may be a useful intervention for managing the biochemical and motor factors associated with PD in animal models. While further research is needed to confirm these results in humans, this study provides preliminary evidence that training may be a promising non-pharmacological approach to manage the symptoms of PD.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines: The present study was conducted following ethical principles.

Funding: The author(s) received no specific funding for this work.

Authors' contribution: All authors contributed equally to this research.

Conflict of interest: there is no conflict of interest to declare.

Acknowledgments: We would like to thank all those who helped us in this study.



رشد و یادگیری حرکتی ورزشی



تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر تعادل، رفتار حرکتی، سروتونین و آنزیم شیمیایی تیروزین هیدروکسیلاز در مدل حیوانی پارکینسونی

سارا سوری^۱ , فضل‌الله باقرزاده^۲ , رسول حمایت‌طلب^۳ , محمود شیخ^۴ 

۱. نویسنده مسؤول، گروه علوم رفتاری و شناختی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: soori.sara@yahoo.com

۲. گروه علوم رفتاری و شناختی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: bagherzad@ut.ac.ir

۳. گروه علوم رفتاری و شناختی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: rhemayat@ut.ac.ir

۴. گروه علوم رفتاری و شناختی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی و تندرستی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. رایانامه: prosheikh@ut.ac.ir

چکیده	اطلاعات مقاله
<p>مقدمه: در پژوهش‌های اخیر تعادل و ناپایداری وضعیتی به‌عنوان یک اختلال حرکتی رایج در بیماران پارکینسونی گزارش شده است که موجب افتادن‌های مکرر، کاهش کیفیت زندگی و مرگ‌ومیر در این بیماران می‌شود. از سوی دیگر بر اساس شواهد ورزش در درمان علائم حرکتی و شناختی بیماران نورودژنراتیو مؤثر است.</p> <p>روش پژوهش: بدین منظور ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه هشت‌تایی کنترل سالم، کنترل پارکینسونی و تمرین پارکینسونی تقسیم شدند. حیوانات گروه تمرین به مدت چهار هفته، روی دستگاه نوار گردان قرار گرفتند. در انتهای دوره، اختلالات حرکتی (تعادل و رفتار حرکتی) با استفاده از آزمون‌های روتارود و اوپن فیلد و فاکتورهای بیوشیمیایی به روش الیزا ارزیابی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری ($P < 0.05$)، به‌وسیله نرم‌افزار اسپ‌اس‌اس نسخه ۱۹ انجام گرفت.</p> <p>یافته‌ها: نتایج نشان داد که هرچند گروه پارکینسون بدون تمرین از نظر عملکرد حرکتی، به‌طور معناداری در سطح پایین‌تری نسبت به سایر گروه‌ها بود ($P < 0.05$)، اما چهار هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، موجب افزایش تعادل ($P < 0.05$) و بهبود اختلالات حرکتی در رت‌های پارکینسونی شد ($P < 0.05$)، همچنین تمرین به‌طور معناداری موجب افزایش میزان سروتونین ($P < 0.05$) و تیروزین هیدروکسیلاز ($P < 0.05$)، شد.</p> <p>نتیجه‌گیری: به‌طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان داد تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند اختلالات بیوشیمیایی و حرکتی ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین را در رت‌های مدل پارکینسونی کاهش دهد.</p>	<p>نوع مقاله: پژوهشی</p> <p>تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۳۰</p> <p>تاریخ بازنگری: ۱۳۹۷/۱۱/۲۳</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۳۱</p> <p>تاریخ انتشار: ۱۴۰۲/۱۰/۰۱</p> <p>کلیدواژه‌ها: تمرین هوازی، تعادل، تیروزین هیدروکسیلاز، پارکینسون، سروتونین</p>

استناد: سوری، سارا؛ باقرزاده، فضل‌الله؛ حمایت‌طلب، رسول؛ و شیخ، محمود (۱۴۰۲). بررسی تأثیر فعالیت هوازی با شدت متوسط بر تعادل، رفتار حرکتی، سروتونین و آنزیم شیمیایی تیروزین هیدروکسیلاز در مدل حیوانی پارکینسونی. نشریه رشد و یادگیری حرکتی ورزشی، (۴) ۱۵، ۲۰-۵.

DOI: <https://doi.org/10.22059/jmlm.2018.258381.1375>

این نشریه علمی رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی‌رایت CC BY-NC 4.0 به نویسندگان واگذار کرده‌است. تارنما: <https://jsmdl.ut.ac.ir> | رایانامه: jsmdl@ut.ac.ir



© نویسندگان.

ناشر: انتشارات دانشگاه تهران.

مقدمه

بیماری پارکینسون یک بیماری عصبی-روانی است که بیشتر در افراد بالای ۵۰ سال دیده می‌شود و در اثر از بین رفتن، تخریب یا آسیب به سلول‌های عصبی تولیدکننده دوپامین در ماده سیاه مغز میانی به وجود می‌آید (داعر و همکاران، ۲۰۰۳). با کاهش سطوح دوپامین و برهم خوردن تعادلی دوپامین و استیل کولین که هر دو از انتقال‌دهنده‌های عصبی مهم بدن محسوب می‌شوند، مراکز کنترل حرکات بدن نیز دچار اختلال می‌شوند (دروارد و همکاران، ۲۰۰۴). از نظر پاتولوژیکی بارزترین خصوصیت این بیماری تخریب و دژنره شدن اعصاب دوپامینرژیک در ناحیه پارس کامپاکتای جسم سیاه (SNc) است که می‌تواند موجب بروز اختلالات حرکتی در این بیماران شود (بنلوسیف و همکاران، ۱۹۹۳). در زمینه نقش سایر سیستم‌های دوپامینرژیک و نیز سایر سیستم‌های عصبی در ایجاد بیماری و اینکه سایر دستگاه‌های نوروترانسمیتری چون کلی نرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک چه نقشی در این بیماری دارند، پژوهش‌های کمی انجام گرفته است (ماستوبارا و همکاران، ۲۰۰۶). بررسی بیماران فوت‌شده پارکینسونی نشان داده است که سطح متابولیت سروتونین-۵ و سروتونین در ناحیه HIAA کاهش یافته است. سروتونین در گانگلیون پایه از طریق تأثیر بر گیرنده‌های 5-HT₁₈ و مهار آزادسازی سروتونین، می‌تواند آزادسازی دوپامین از ناحیه استریاتوم را تسهیل کند و اختلالات حرکتی بیماری پارکینسون را در مدل حیوانی کاهش دهد (دایپر و همکاران، ۲۰۰۸).

پس از تخریب ۸۰ درصد سلول‌های تولیدکننده دوپامین، علائم اولیه و حرکتی این بیماری شامل لرزش در زمان استراحت، کندی و آهستگی حرکات، سفتی عضلانی، کاهش تعادل و بی‌ثباتی وضعیتی ظاهر می‌شود. در گزارشی که به بررسی تاریخچه افتادن ۴۸۹ بیمار پرداخته بود، تقریباً ۶۰ درصد بیماران پارکینسونی حداقل یک‌بار در ۱۲ ماه اخیر زمین خوردگی را تجربه کرده بودند (استولز و همکاران، ۲۰۰۴). همچنین در یک مطالعه متاآنالیز، شیوع گسترده (۴۰-۷۰ درصد) زمین خوردگی حتی در مراحل ابتدایی این بیماری گزارش شده است (دایپر و همکاران، ۲۰۰۸). افزایش خطر افتادن در بیماران سالمند به شکستگی، دررفتگی مفصل و آسیب جدی به بافت نرم منجر می‌شود (بیکرینگ و همکاران، ۲۰۰۷). واگوی^۱ و همکاران (۲۰۰۶) در پژوهشی نشان دادند که افزایش تونوس عضلانی محورهای بدن در بیماران به بلوکه شدن حرکات محوری منجر می‌شود و در فعالیت‌های متعددی مانند چرخش بدن در تختخواب و در حال راه رفتن، مشکلاتی به وجود می‌آورد.

از طرف دیگر، تقارن بیماری و سالمندی سبب افزایش عوارض بیماری می‌شود (رزنتال و همکاران، ۲۰۱۳). شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت بدنی می‌تواند فرایند سالمندی را به تأخیر بیندازد و از وقوع بیماری‌های مزمن مانند آلزایمر و پارکینسون جلوگیری کند (نایی و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین تأثیر مثبت تمرینات ورزشی بر بهبود علائم حرکتی بیماری پارکینسون از جمله انجام فعالیت‌های روزانه، بهبود تعادل و راه رفتن در تحقیقات متعدد نشان داده شده است (رفیعی و همکاران، ۲۰۱۷؛ شیبانی و همکاران، ۲۰۱۷). تأثیر تمرینات تعادلی بر بهبود ناپایداری وضعیتی در بیماران پارکینسونی گزارش شده است (سام‌نیا^۲ و همکاران، ۲۰۱۰). همچنین محققین بیان کردند که تمرینات تایی چی موجب بهبود تعادل به هنگام برخاستن و راه رفتن می‌شود (آهارت و هکین^۳، ۲۰۰۸).

متأسفانه مصرف لوودوپا، رایج‌ترین داروی درمانی در بیماران پارکینسونی، نتوانسته در بهبود این اختلالات تعادلی نقش مؤثری ایفا کند (پارک و کنگ، ۲۰۱۶). عوارض و ناکارآمدی درمان‌های دارویی و پیامدهای ناشی از مشکلات تعادلی و افتادن، از عوامل اصلی کاهش کیفیت زندگی و افزایش مرگ‌ومیر در بیماران پارکینسونی است (کر و همکاران، ۲۰۱۰؛ رحمان و همکاران، ۲۰۰۸). از این رو در تحقیق حاضر تأثیر چهار هفته فعالیت هوازی با شدت متوسط بر تعادل، رفتار حرکتی و فاکتورهای بیوشیمیایی (سروتونین و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز) در رت‌های مدل تجربی پارکینسون بررسی شد.

1. Vaugoyeau

2. Samnia

3. Earhart & Hackney

روش‌شناسی پژوهش

شرکت‌کنندگان

این تحقیق تجربی روی ۲۴ موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی 250 ± 50 گرم انجام گرفت که به‌طور تصادفی به سه گروه هشت‌تایی (کنترل، پارکینسونی و تمرین) تقسیم شدند. هر چهار حیوان در قفس استاندارد (در چرخه‌ی روشنایی ۱۲ ساعت و تاریکی ۱۲ ساعت)، با تهویه مناسب و دمای ۲۰ تا ۲۵ درجه، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد، نگهداری شدند. در طول تحقیق، حیوانات به مقدار کافی، آب و مواد غذایی در دسترس داشتند. در زمان آزمون‌ها حیوانات یک ساعت قبل به فضای آزمایشگاه منتقل شدند تا با فضای آزمایشگاه سازگاری حاصل شود.

روند اجرای پژوهش

ایجاد مدل تجربی پارکینسون

تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به داخل MFB به روش جراحی با کمک دستگاه استریوتاکس و توسط سرنگ هامیلتون توسط یک متخصص انجام گرفت. برای این کار ابتدا حیوان با استفاده از تزریق داخل صفاقی (۴۰ mg/kg میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش) بی‌هوش شد. پس از بی‌هوشی کامل سر حیوان در دستگاه استریوتاکس ثابت شد. سپس پوست جمجمه تراشیده شده و تزریق ۲/۵ میکرولیتر از محلول موردنظر (محلول سالین ۰/۹ درصد حاوی ۸ میکروگرم ۶- هیدروکسی دوپامین (سیگما آلدزیچ) و ۰/۲ درصد اسید اسکوربیک) به ناحیه MFB (با مختصات ۱ میلی‌متر جانبی، ۰/۵ میلی‌متر جلویی-عقبی و ۱/۵ میلی‌متر عمقی)، بر اساس اطلس واتسون و پارکینسون و فرانس برگما انجام گرفت. پس از پایان تزریق، از فنر ۸ میلی‌متری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به مدت یک دقیقه ثابت نگاه‌داشته شد. پس از تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین، محل جراحی ضدعفونی و بخیه شده و موش از دستگاه خارج شد. در ضمن در حین جراحی تا به‌هوش آمدن حیوان با استفاده از پارچه گرم در زیر و روی بدن، حیوان گرم نگاه‌داشته شده و دو ساعت پس از به‌هوش آمدن به قفس برگردانده شد و آب و غذا در اختیارش قرار گرفت (شیبانی و همکاران، ۲۰۱۷).

برنامه تمرینی

یک هفته پس از تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین و طی دوره ریکاوری برنامه تمرین برای گروه تمرین آغاز شد. در این مدت گروه‌های کنترل در قفس خود در محیط تمرین قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل دویدن روی دستگاه نوار گردان، به مدت چهار هفته، پنج روز در هر هفته به‌عنوان تمرین هوازی با شدت متوسط با ۶۵-۷۰ درصد VO_{2max} معادل ۲۶ متر در دقیقه بود. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، آزمون‌های حرکتی، رفتاری و بیوشیمیایی آغاز شد.

ابزار

بررسی تعادل حرکتی

برای بررسی فعالیت‌های تعادلی و قدرت هماهنگی حرکتی بین اندام‌ها، از دستگاه روتارود استفاده شد. حیوان روی میله افقی چرخنده به قطر ۳ سانتی‌متر در حال چرخش با سرعت اولیه ۱۰ دور در دقیقه قرار گرفت. سرعت نهایی از ۱۰ به ۶۰ دور در دقیقه در ظرف ۳۰۰ ثانیه افزایش داده شده و زمان حفظ تعادل و باقی ماندن روی میله برای هر حیوان برحسب ثانیه ثبت شد (مکفرسون و همکاران، ۲۰۰۰).

بررسی رفتار حرکتی

برای بررسی فعالیت‌های حرکتی (مدت و مسافت حرکت) از جعبه باز استفاده شد. ابتدا هر رت در مرکز یک صفحه سیاه چهارگوش که کف آن با خطوطی به اندازه ۱۶ مربع با ابعاد 90×90 سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر تقسیم شده است قرار داده شد، سپس شاخص‌های

رفتار حرکتی شامل کل مسافت جابه‌جاشده و طول مدت زمان تحرک، به‌وسیله نرم‌افزار اتوویژن ثبت و بررسی شد. در انتهای آزمون، هر رت از جعبه باز برداشته شده و محفظه آزمایش به‌طور کامل با پارچه مرطوب پاک و خشک شد (مکفرسون و همکاران، ۲۰۰۰).

سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی

در این پژوهش سعی شد تا آزمودنی‌ها در کمترین زمان ممکن و با حداقل درد کشته شوند. بدین‌منظور حیوانات با ترکیبی از کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند و با جدا کردن سر حیوان و باز کردن جمجمه، به‌سرعت بافت جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و در ازت مایع قرار گرفت. مقادیر فاکتورهای بیوشیمیایی با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت چین توسط دستگاه الیزا اندازه‌گیری شد.

سنجش میزان سروتونین

پس از هموزنیزه و سانتی‌فیوژ، میزان غلظت سروتونین گروه‌ها با استفاده از کیت آزمایشگاهی شرکت سیگما، با روش ایمونواسی (ELISA) اندازه‌گیری شد. بر اساس دستورالعمل کیت، ۵۰ میکرولیتر از محلول پپتید یک با غلظت ۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر، در محلول سدیم کربنات ۰/۱ مول با pH ۱۰/۸، به هر چاهی اضافه شد و پس از آن به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه شد. سپس چاهک‌ها سه بار با بافر سالین فسفات PBST شسته شدند و پس از آخرین شست‌وشو، آنتی‌سرم IgG که به نسبت ۱۰ به سه با PBS و ۳ درصد شیر بدون چربی رقیق شده بود، به هر چاهک اضافه شد و به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه شد. همچنین پس از آخرین شست‌وشو با PBS، محلول سوبسترای -فنیل دی‌آمین در ۱ M /سدیم سیترات، حاوی ۰/۰۳٪ H₂O₂ و با pH برابر ۵/۵، به همه چاهک‌ها اضافه شد. پس از توقف واکنش، آنتی‌بادی‌های باندشده در طیف رنگی شناسایی شدند و جذب آنها در طول موج ۴۹۲ نانومتر با استفاده از پلیت خوان سیگما خوانده شد (رفیعی و همکاران، ۲۰۱۷).

سنجش میزان تیروزین هیدروکسیلاز

پس از هموزنیزه و سانتی‌فیوژ میزان غلظت TH گروه‌ها به‌وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت (Titertek multiskan II) به روش ایمونواسی (ELISA) اندازه‌گیری شد. بر اساس دستورالعمل کیت غلظت TH در ناحیه هیپوکمپ توسط روش ایمینو ایزوربنت^۱ متصل به آنزیم ELISA اندازه‌گیری شد. آنتی‌ژن با بافر بی‌کربنات با pH ۹ رقیق و یک شب در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در هر پلیت یک بلانک بدون آنتی‌بادی و کنترل منفی گذاشته شد. آنتی‌ژن باندنشده با معکوس کردن صفحه و شست‌وشو با -PBS توئین، حذف شد. فرایند مذکور سه بار تکرار و مناطقی که باند نشده بودند با ۰/۳٪ BSA (W / V) در -PBS توئین بلوکه شد و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق قرار گرفت. چاهک‌ها با -PBS توئین پنج بار شسته شدند. پس از شست‌وشو، محلول آنتی TH که به نسبت ۱ به ۱۰۰ با -PBS توئین رقیق شده بود، به هر چاهک اضافه شده و به مدت یک ساعت در دمای اتاق نگهداشته شد. پس از آن دوباره مثل قبل شسته شده و با ۱/۵۰۰ در -PBS توئین IgG به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. مجدداً صفحه شسته شده و از آویدین-پراکسیداز در میزان مناسب (۱۰۰/۱) به هر چاهک اضافه شد. پس از یک ساعت نگهداری در دمای اتاق، محلول سوبسترای (۱۰ میلی‌گرم ABTS محلول در ۱۰۰ میلی‌لیتر بافر سیترات: با pH ۵٫۸ حاوی ۰/۰۲٪ هیدروژن پراکسید) در همه چاهک‌ها توزیع شد. واکنش به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق به‌طور کامل صورت گرفت و جذب در تاریکی در طول موج ۴۰۵ نانومتر با پلیت خوان خوانده شد (رحمان و همکاران، ۲۰۰۸).

روش آماری

به‌منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌ها، از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA)، سطح معناداری $P \leq 0/05$ استفاده شد. همه تجزیه‌وتحلیل‌های آماری، به‌وسیله نرم‌افزار اس پی اس نسخه ۱۹ انجام گرفت.

^۱. Immunosorbent

یافته‌های پژوهش

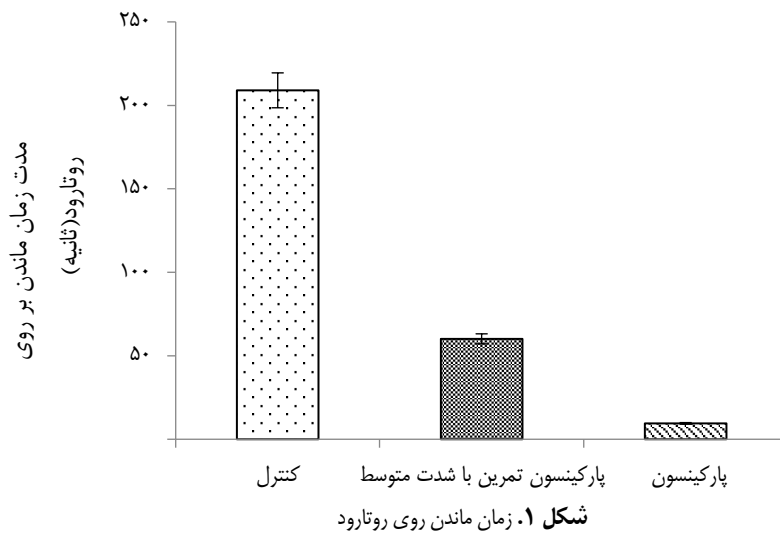
ابتدا به منظور بررسی تجانس واریانس داده‌ها از آزمون لوین استفاده شد. با توجه به مقدار P که در تمام خرده‌مقیاس‌ها بالاتر از ۰/۰۵ به دست آمد، از آزمون تحلیل واریانس یکراهه برای بررسی متغیرها در سه گروه استفاده شد (جدول ۱).

جدول ۱. آزمون تحلیل واریانس یکطرفه

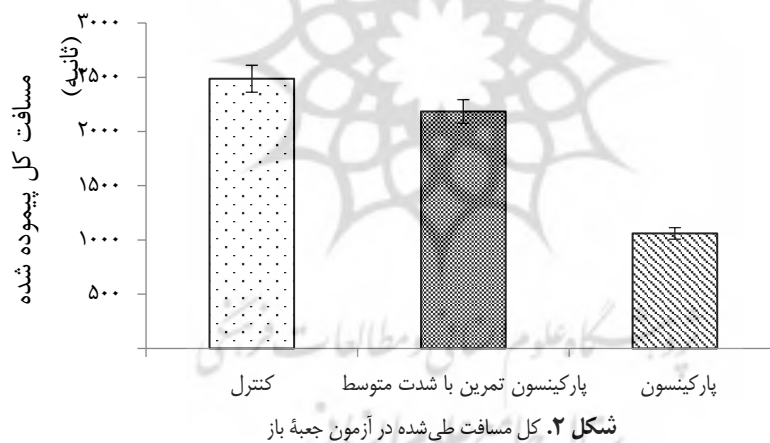
سطح معناداری	آماره F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	بین گروه‌ها	مسابقت کلی
**+/+++	۱۶۵/۶۷۷	۳۹۰۶۲۱۹/۴۴۹	۲	۷۸۱۲۴۲۸/۸۹۸	بین گروه‌ها	مدت حرکت
		۲۳۵۷۷/۳۰۷	۲۰	۴۷۱۵۴۶/۱۴۸	درون گروه‌ها	
			۲۲	۸۲۸۳۹۸۵/۰۴۶	مقدار کل	
**+/+++	۳۵۰/۴۵۸	۵۴۲۹۸/۲۱۴	۲	۱۰۸۵۹۶/۴۲۹	بین گروه‌ها	سرعت
		۱۵۴/۹۳۵	۲۰	۳۰۹۸/۶۹۸	درون گروه‌ها	
			۲۲	۱۱۱۶۹۵/۱۲۷	مقدار کل	
**+/+++	۱۹۴/۱۸۸	۵۴/۱۲۹	۲	۱۰۸/۲۵۷	بین گروه‌ها	تعادل
		۰/۲۷۹	۲۰	۵/۵۷۵	درون گروه‌ها	
			۲۲	۱۱۳/۸۳۲	مقدار کل	
**+/+++	۶۸۸۷/۹۴۵	۷۷۹۳۸/۳۲۶	۲	۱۵۵۸۷۶/۶۵۳	بین گروه‌ها	آنزیم تیروزین
		۱۱/۳۱۵	۲۰	۲۲۶/۳۰۴	درون گروه‌ها	
			۲۲	۱۵۶۱۰۲/۹۵۷	مقدار کل	
**+/+۱۸	۱۶/۹۴۱	۸۳/۰۸۸	۲	۱۶۶/۱۷۵	بین گروه‌ها	هیدروکسیلاز
			۲۰	۳۳۸/۸۱۱	درون گروه‌ها	
			۲۲	۵۰۴/۹۸۷	مقدار کل	
**+/+++	۱۰/۱۸۲	۱۳۶/۲۳۳	۲	۲۷۲/۴۶۶	بین گروه‌ها	سروتونین
		۱۳/۳۷۹	۲۰	۲۶۷/۵۸۶	درون گروه‌ها	
			۲۲	۵۴۰/۰۵۲	مقدار کل	

* سطح معناداری ۰/۰۵

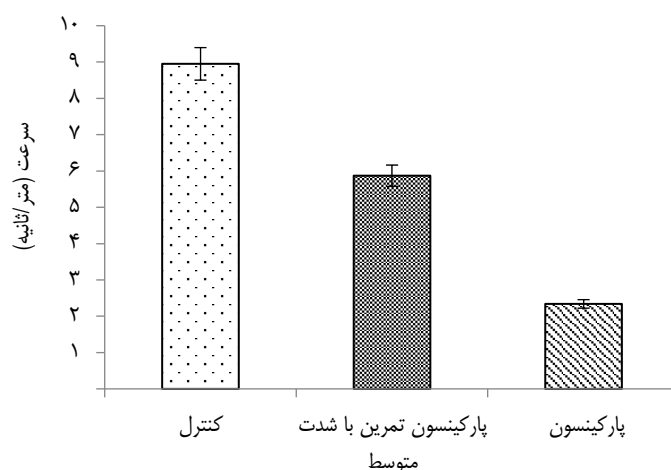
در تحقیق حاضر به منظور بررسی تعادل از آزمون روتارود استفاده شد. میانگین زمان ماندن روی دستگاه روتارود در سه بار تلاش مقایسه شد. نتایج نشان داد تزریق ۶- هیدرو کسی دوپامین در رت‌های پارکینسونی، تعادل این گروه را دچار اختلال کرده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد تعادل در گروه‌های متفاوت، تفاوت معناداری دارد ($P=0/001$ و $F=6887/945$) و نتایج آزمون‌های تعقیبی نشان داد در گروه کنترل پارکینسونی تعادل به طور معناداری نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/001$) و گروه پارکینسون با تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/001$)، کاهش داشت.



از آزمون جعبه باز برای بررسی رفتار حرکتی استفاده شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس مشخص کرد که بین گروه‌ها از نظر مسافت طی شده در جعبه باز تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/001$ و $F=165/677$). در مقایسه مسافت طی شده در جعبه باز، گروه رت‌های دچار اختلال حرکت بدون تمرین مسافت کمتری نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/001$) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/001$) طی کردند.

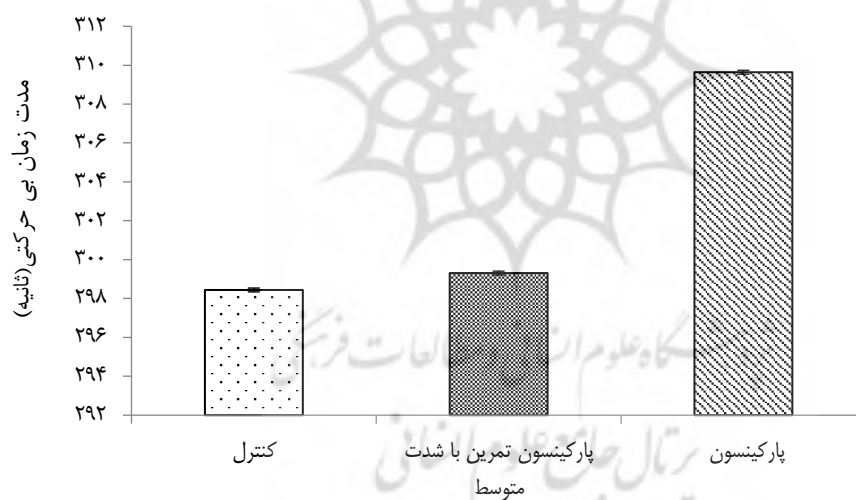


نتایج آزمون تحلیل واریانس مشخص کرد که بین گروه‌ها از نظر سرعت حرکت در جعبه باز تفاوت معنادار وجود دارد ($P=0/001$) و از سوی دیگر نتایج آزمون‌های تعقیبی در بررسی سرعت حرکت در جعبه باز نشان داد گروه‌های تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/001$) و کنترل سالم ($P=0/001$)، سرعت بیشتری نسبت به گروه‌های دچار اختلال حرکت داشتند.



شکل ۳. سرعت در آزمون جعبه باز

علاوه بر این از نظر مدت زمان بی حرکتی نتایج آزمون تحلیل واریانس مشخص کرد که بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد ($F=350/458$ و $P=0/001$). از سوی دیگر نتایج آزمون‌های تعقیبی نشان داد رت‌های دچار اختلال حرکت (بدون تمرین) به‌طور معناداری مدت زمان بی حرکتی بیشتری نسبت به گروه کنترل سالم ($P=0/001$) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/001$)، نشان دادند.

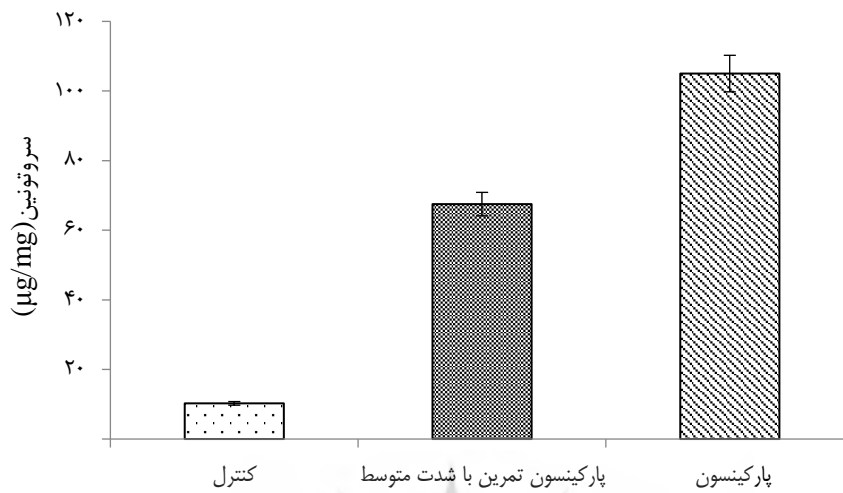


شکل ۴. مدت زمان بی حرکتی در آزمون جعبه باز

در تحقیق حاضر با استفاده از روش الایزا^۱ به بررسی میزان سروتونین در مغز پرداخته شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که میزان سروتونین در گروه‌های متفاوت تفاوت معناداری دارد ($F=10/182$ و $P=0/001$) و در بررسی با آزمون‌های تعقیبی مشخص شد

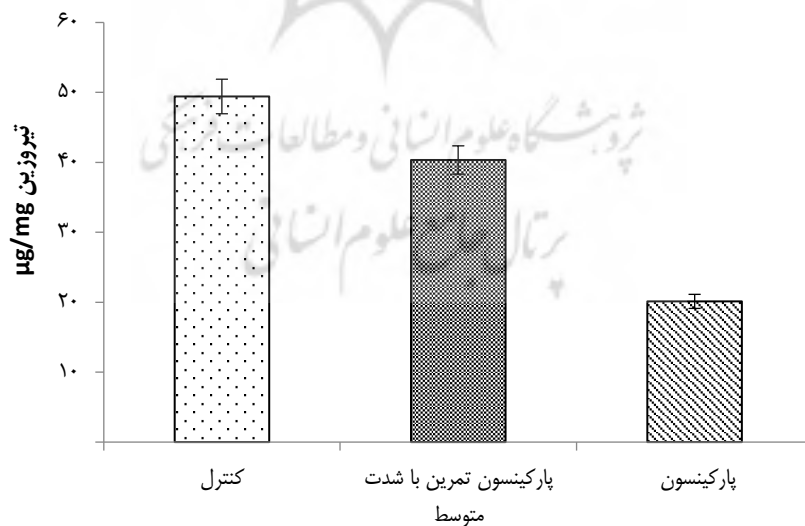
۱. ELISA، مخفف عبارت (ENZYME LINKED IMMUNOSORBENT ASSAY) یک روش آزمایشگاهی بیوشیمیایی ساده با حساسیت بسیار زیاد است که امکان جست‌وجوی تعداد زیادی نمونه (آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و پروتئین) را به‌صورت هم‌زمان فراهم می‌کند.

میزان سروتونین در رت‌های دچار اختلال حرکت کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل ($P=0/001$) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/001$)، دارد.



شکل ۵. میزان سروتونین در گروه‌ها

برای بررسی میزان تیروزین هیدروکسیلاز در مغز رت‌های مورد بررسی نیز از آزمون الایزا استفاده شد. نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که میزان تیروزین هیدروکسیلاز در گروه‌های متفاوت تفاوت معناداری دارد ($F=4/905$ و $P=0/018$) و در بررسی با آزمون‌های تعقیبی مشخص شد میزان تیروزین هیدروکسیلاز در رت‌های دچار اختلال حرکت کاهش معناداری در مقایسه با گروه کنترل ($P=0/001$) و گروه تمرین هوازی با شدت متوسط ($P=0/014$) دارد.



شکل ۶. میزان تیروزین هیدروکسیلاز در گروه‌ها

بحث و نتیجه‌گیری

پارکینسون بیماری نورودژنراتیوی است که به علت تخریب اعصاب دوپامینی ایجاد می‌شود و با اختلالات حرکتی چون سفتی عضلات، ناپایداری وضعیتی، عدم تعادل و کندگی حرکت (برادی کینزیا) همراه است (ریدجل و همکاران، ۲۰۰۸). در این تحقیق اثر تمرین هوازی با شدت متوسط بر علائم حرکتی و بیوشیمیایی در رت‌های مدل پارکینسونی بررسی شد. در تحقیقات مختلف از موادی چون تتراهیدروکسی پیریدین (MPTP) و ۶-هیدروکسی دوپامین برای ایجاد مدل تجربی پارکینسون حیوانی استفاده شده است (رزنتال و همکاران، ۲۰۱۳). در تحقیق حاضر برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون از تزریق یکطرفه سم ۶-هیدروکسی دوپامین به ناحیه MFB استفاده شد و اختلالات حرکتی چون تعادل و ناپایداری وضعیتی، با استفاده از آزمون‌های روتارود و جعبه باز بررسی شدند.

نتایج نشان داد که ۶-هیدروکسی دوپامین در دوز به‌کاررفته قادر به ایجاد علائم بیماری پارکینسون در حیوانات بود، به طوری که در آزمون‌های به‌کارگرفته‌شده، بین گروه ۶-هیدروکسی دوپامین و گروه کنترل سالم تفاوت کاملاً معناداری دیده شد. نتایج تحقیقات گذشته این نتایج را تأیید می‌کند (گورتون^۱ و همکاران، ۲۰۰۸). در تبیین نتایج تحقیق می‌توان گفت، حفظ تعادل و پایداری و ثبات بدن نیازمند فعالیت دقیق و تعاملی مغز و سیستم اسکلتی عضلانی و اعصاب مرتبط است. عقده‌های قاعده‌ای از طریق مسیر قشری-نخاعی و ساقه مغز، ساختارهای پاتولوژیک مؤثر در تعادل هستند که در بیماران پارکینسونی دچار اختلال شدند با این حال تمرین و فعالیت بدنی موجب افزایش دوپامین و کاهش اختلالات در مخچه و مراکز کنترل بدن می‌شود و از این رو به کاهش محدودیت‌های بیماران کمک می‌کنند (شیبانی و همکاران، ۲۰۱۷؛ شین و همکاران، ۲۰۱۷).

در بررسی نتایج آزمون دستگاه روتارود و تعادل، مشاهده شد که مانند مطالعات گذشته رت‌های گروه پارکینسونی بدون حرکت دچار اختلال و ناتوانی در حفظ تعادل بودند. عدم تعادل در رت‌های پارکینسونی را می‌توان به ضعف عضلانی، ناهماهنگی عصبی-عضلانی و مشکلات تعادل گزارش‌شده در رت‌ها و بیماران پارکینسونی نسبت داد (شین و همکاران، ۲۰۱۷).

این نتیجه با نتایج یک تحقیق ناهمخوانی دارد. در پژوهشی ۲۳ بیمار پارکینسونی به تمرین اجباری با تردمیل پرداختند، اما بهبودی در تعادل بیماران پس از هشت هفته دیده نشد (قطب‌الدین و همکاران، ۲۰۱۳)، اما با نتایج برخی تحقیقات همسوست، برای مثال محققان گزارش کردند که رت‌های گروه تمرین پس از شش هفته دویدن روی تردمیل افزایش تعادل در روتارود را نشان دادند (گورتون و همکاران، ۲۰۰۸). همچنین تحقیق دیگری بهبود تعادل را پس از ده هفته حرکات کششی و نرمشی در ۲۴ بیمار پارکینسونی نشان داد (طاهری و همکاران، ۲۰۱۱). پژوهشگران تأثیر ده هفته تمرین تعادلی و تمرین مقاومتی با شدت بالا را روی بیماران پارکینسون بررسی کردند و نشان دادند که تعادل و قدرت عضلانی می‌تواند در بیماران پارکینسون به‌دنبال تمرین تعادلی افزایش یابد و افزایش تعداد و شدت مسیرهای عصبی- حرکتی و در نتیجه، آسان کردن انتقال عصبی و انقباض عضلانی را از دلایل احتمالی تأثیر برنامه ترکیبی بر بهبود تعادل بیماران پارکینسون ذکر کردند (هریچ و همکاران، ۲۰۰۳).

در بررسی نتایج آزمون جعبه باز، ضعف و اختلال گروه رت‌های پارکینسونی نسبت به گروه‌های کنترل که بیانگر کاهش قدرت و توان عضلانی در این گروه بود، در تحقیقات دیگر نیز گزارش شده بود (تاجیری و همکاران، ۲۰۱۰)، در عین حال اثربخشی چهار هفته تمرین، بر بهبود رفتار حرکتی در جعبه باز در شدت‌های پایین و متوسط توسط برخی محققان بیان شده است (آگویار و همکاران، ۲۰۰۹). چهار هفته تمرین توانست موجب بهبود عملکرد حرکتی در رت‌های گروه تمرین شود (رفیعی و همکاران، ۲۰۰۷). همچنین نتایج این پژوهش با تحقیق ریدجل روی بیماران پارکینسونی (۸ مرد و ۲ زن)، پس از چهار دوره یک‌هفته‌ای پدال‌زنی با شدت‌های مختلف (۶۰، ۷۰ و ۸۰ دور در نیم ساعت) ناهمخوان است چرا که محققان این تحقیق گزارش کردند که تنها تمرین بدنی سبک می‌تواند برادی کینزیا و لرزش را در این بیماران کاهش دهد (ریدجل و همکاران، ۲۰۱۰).

¹. Gorton

از نظر تأثیر تمرین بر مقدار سروتونین، چهار هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، موجب افزایش معنادار مقادیر سروتونین رت‌های گروه تمرین شد. نتایج تحقیقات پیشین از این یافته حمایت می‌کنند. در بررسی تأثیر ۳۰ دقیقه تمرین با تردمیل به مدت ۱۴ روز، در رت‌هایی که با رونتون پارکینسونی شده بودند، افزایش سروتونین گزارش شده است (شین و همکاران، ۲۰۱۷).

همچنین فعالیت ورزشی به افزایش سطوح سروتونین، دوپامین و نوراپی نفرین منجر می‌شود (بروید و هالپرین، ۲۰۱۲). افزایش سطوح سروتونین سرم و بهبود مهارت‌های ادراکی-حرکتی پس از شش هفته تمرین تناوبی پرشدت در پسران نوجوان بیش‌فعال گزارش شد (ترابی و همکاران، ۲۰۱۶). این نتیجه با نتایج تحقیق ویگال^۱ و همکاران (۲۰۰۳) که سروتونین پس از تمرین تغییری نداشت، ناهمخوان است.

در تبیین نتیجه مذکور می‌توان گفت سطوح پایین تولید نوروترانسمیترهای دوپامین و سروتونین در مغز بیماران پارکینسونی موجب اختلالات افسردگی و کاهش تمایل به شرکت در فعالیت‌های بدنی می‌شود. از طرف دیگر ورزش با تأثیر بر انتقالات سیناپسی آمترژیک مغزی موجب افزایش و تولید انتقال منو آمین‌هایی مانند سروتونین و دوپامین می‌شود (تیلرسون و همکاران، ۲۰۰۳).

از نظر تأثیر تمرین بر میزان تیروزین هیدروکسیلاز نتایج تحقیق حاضر نشان داد که چهار هفته فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط به‌طور معناداری میزان TH را در رت‌های گروه تمرین افزایش داد. در تحقیقی اثر تمرین روی نوار گردان بر موش‌های پارکینسونی شده با القای MPTP بررسی شد. تمرین عملکرد راه رفتن را بهبود می‌بخشد و میزان دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم سیاه را به‌دلیل افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌دهد (اسمیت و همکاران، ۲۰۰۹).

اثر پیشگیری چهارهفته‌ای تمرین روی نوار گردان در مقابل تخریب ایجادشده به‌وسیله تزریق OHDA-۶ به سمت راست جسم مخطط بررسی شد. گروه‌های تمرینی بازگشت بهتر و سریع‌تری پس از آزمون استوانه داشتند و مقاومت بیشتری در مقدار تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط و قسمت متراکم جسم سیاه نشان دادند. محققان اثر مثبت ورزش را ناشی از افزایش (BDNF و GDNF)، فاکتورهای مشتق از مغز و تقویت آنژیوژنز دانستند (تاجیری و همکاران، ۲۰۱۰).

بر خلاف نتایج مذکور، پژوهشی که به بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین اختیاری با چرخ دوار روی مقادیر دوپامین و سطح تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های صحرایی پارکینسونی شده توسط تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین پرداخته بود، نشان داد تمرین اختیاری موجب افزایش دوپامین شد و مقاومت نورون‌های دوپامینی را در برابر آثار سم عصبی افزایش داد، اما میزان تیروزین هیدروکسیلاز تغییری نداشت (آقاسی و همکاران، ۲۰۱۳).

محققین نشان دادند که مصرف عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی همراه با اجرای ورزش اختیاری در مدت ۱۲ هفته اگرچه اثر پیشگیرانه بر کاهش دوپامین ناشی از تأثیرات سمی ۶-هیدروکسی دوپامین در جسم مخطط دارد، سطح تیروزین هیدروکسیلاز در گروه تمرین با عصاره تفاوت معناداری نداشت. احتمال می‌رود علت این مسئله سازوکار اثر ۶-هیدروکسی دوپامین باشد که در مرحله تبدیل ال-دوپا به دوپامین رخ می‌دهد و آنزیم دوپادکربوکسیلاز را غیرفعال می‌کند و بدین ترتیب از تولید دوپامین جلوگیری می‌کند (فلاح محمدی و همکاران، ۲۰۱۳).

در پژوهش‌های مختلف یافته‌های متناقضی در زمینه تأثیر تمرین هوازی (دویدن روی تردمیل)، بر عملکرد حرکتی و مقادیر بیوشیمیایی رت‌ها گزارش شده است، به‌طوری‌که در برخی تحقیقات، فعالیت هوازی متوسط موجب افزایش عملکرد حرکتی و مقادیر بیوشیمیایی و در برخی تحقیقات عدم تأثیر تمرین گزارش شده است. تفاوت در نوع تمرین، شدت و مدت تمرین می‌تواند از علل تفاوت در نتایج پژوهش‌ها باشد.

^۱. Wigal

به‌طور کلی تحقیق حاضر، مؤید تأثیرات مثبت تمرین بر بهبود عملکرد حرکتی و افزایش عوامل بیوشیمیایی بود، هرچند سازوکاری را که از طریق آن بتوان به آثار سودمند فعالیت ورزشی بر عملکرد مغزی و حرکتی پی برد، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است؛ اما می‌توان دلیل بهبود اختلالات حرکتی در تحقیق حاضر را به تأثیر تمرین در کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش میتوکندری و ترشح نوروترانسمیترهای موجود در عضلات و گیرنده‌های آنها نسبت داد. این نتیجه شواهد متعدد پیشین مبنی بر نقش تمرین در افزایش عملکرد سیستم عصبی حرکتی را تأیید می‌کند. علاوه بر آن، تغییر در ساختار تارها و نورون‌هایی که این تارها را عصب‌رسانی می‌کنند، پس از تمرین دستخوش تغییر می‌شود که نمی‌توان تأثیر آن را در بهبود عملکرد حرکتی نادیده گرفت. به‌منظور بررسی دقیق‌تر چگونگی سازوکارهای درگیر در دستگاه‌های مختلف عصبی - عضلانی متأثر از تمرین انجام تحقیقات بیشتر با بررسی‌های دقیق‌تر هیستوپاتولوژی در آینده توصیه می‌شود.

با توجه به اینکه خطر افتادن و مشکلات تعادلی و پایداری وضعیتی با پیشرفت بیماری و شدت آن افزایش می‌یابد، بر اساس نتایج تحقیق حاضر، استفاده از تمرینات مشابه در کنار درمان‌های دارویی، به‌منظور افزایش تعادل و کاهش اختلالات حرکتی و بهبود فاکتورهای بیوشیمیایی این بیماران توصیه می‌شود. یکی از محدودیت‌های تحقیق حاضر مدت زمان تمرین (چهار هفته) بود که پیشنهاد می‌شود تحقیقی مشابه، اما در زمان طولانی‌تر و همچنین بررسی شدت‌ها و پروتکل‌های متفاوت تمرین به‌منظور بررسی کارآمدترین شیوه تمرین، صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

از استادان گرامی راهنما و مشاور که در این پژوهش همکار و همیار بنده بودند، صمیمانه تشکر می‌کنم. بدون شما، این پژوهش امکان‌پذیر نبود و نظرهای ارزشمند شما، در دستیابی به نتایج حاضر بسیار هدایت‌کننده بود.

References

- [Aghasi, Mohammad; Fallah Mohammadi, Zia; Hajizadeh Moghaddam, Akbar\(2013\).The Effect of Premedication on Oppositional Practice on the Level of Dopamine and Tyrosine Hydroxylase in the Parkinson's Rat. Journal of Sport Biosciences, Vol 5, No 3; 41 – 52. https://doi.org/10.22059/jsb.2013.32185 \(In Persian\)](https://doi.org/10.22059/jsb.2013.32185)
- [Aguiar, A. S. Araújo, A. L. da-Cunha, T. R. Speck, A. E. Ignácio, Z. M. De-Mello, N. & Prediger, R. D. \(2009\). Physical exercise improves motor and short-term social memory deficits in reserpinized rats. Brain research bulletin, 79\(6\), 452-457. https://doi.org/ 10.1016/j.brainresbull.2009.05.005](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.05.005)
- [Amblard, B., Assaiante, C., Vaugoyeau, M., Baroni, G., Ferrigno, G., & Pedotti, A. \(2001\). Voluntary head stabilisation in space during oscillatory trunk movements in the frontal plane performed before, during and after a prolonged period of weightlessness. Experimental brain research, 137, 170-179.https://doi.org/ 10.1136/jnnp.2004.050666](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.050666)
- [Benloucif, S., Keegan, M. J., & Galloway, M. P. \(1993\). Serotonin-facilitated dopamine release in vivo: pharmacological characterization. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 265\(1\), 373-377.](https://doi.org/10.1016/j.jpharm.1993.05.005)
- [Berwid OG, Halperin JM. \(2012\).Emerging support for a role of exercise in attention-deficit/hyperactivity disorder intervention planning. Cur Psychiatry Rep;14\(5\):543-51. https://doi.org/10.1007/s11920-012-0297-4](https://doi.org/10.1007/s11920-012-0297-4)

- [De Deurwaerdere P, Navailles S, Berg K.A, Clark W.P, Spampinato U. \(2004\). Constitutive activity of the serotonin 2C receptor inhibits in vivo dopamine release in the rat striatum and nucleus acumens, *J. Neurosci*, 24\(13\), 3235-3241. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0112-04.2004>](#)
- [Dauer W, Przedborski S. \(2003\). Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39\(6\), 889-909. \[https://doi.org/10.1016/S0896-6273\\(03\\)00568-3\]\(https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00568-3\)](#)
- [Dupre, K. B., Eskow, K. L., Barnum, C. J., & Bishop, C. \(2008\). Striatal 5-HT1A receptor stimulation reduces D1 receptor-induced dyskinesia and improves movement in the hemiparkinsonian rat. *Neuropharmacology*, 55\(8\), 1321-1328. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.08.031>](#)
- [Fallahmohammadi, Z., Hajizadehmoghadam, A., Aghasi, M. O. H. A. M. M. A. D., & Esmaeili, A. \(2013\). Neuroprotective effects of voluntary exercise and hydroalcoholic extraction of *Eriobotrya Japonica* on dopamine and tyrosine hydroxylase in the striatum of Parkinsonian rats. *Koomesh*, 15\(1\). \(In Persian\)](#)
- [Gorton, L. M., Vuckovic, M. G., Vertelkina, N., Petzinger, G. M., Jakowec, M. W., & Wood, R. I. \(2010\). Exercise effects on motor and affective behavior and catecholamine neurochemistry in the MPTP-lesioned mouse. *Behavioural brain research*, 213\(2\), 253-262. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.05.009>](#)
- [Hirsch MA, Toole T, Maitland CG, Rider RA. \(2003\). The effects of balance training and high-intensity resistance training on persons with idiopathic Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil*, 84\(8\): 1109-17. \[https://doi.org/10.1016/s0003-9993\\(03\\)00046-7\]\(https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(03\)00046-7\)](#)
- [Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. \(Eds.\). \(2000\). *Principles of neural science* \(Vol. 4, pp. 1227-1246\). New York: McGraw-hill.](#)
- [Kerr, G. K., Worringham, C. J., Cole, M. H., Lacherez, P. F., Wood, J. M., & Silburn, P. A. \(2010\). Predictors of future falls in Parkinson disease. *Neurology*, 75\(2\), 116-124. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e7b688>](#)
- [Matsubara, K., Shimizu, K., Suno, M., Ogawa, K., Awaya, T., Yamada, T., ... & Shiono, H. \(2006\). Tandospirone, a 5-HT1A agonist, ameliorates movement disorder via non-dopaminergic systems in rats with unilateral 6-hydroxydopamine-generated lesions. *Brain research*, 1112\(1\), 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.07.003>](#)
- [Nayebi, A. M., Rad, S. R., Saberian, M., Azimzadeh, S., & Samini, M. \(2010\). Buspirone improves 6-hydroxydopamine-induced catalepsy through stimulation of nigral 5-HT1A receptors in rats. *Pharmacological reports*, 62\(2\), 258-264. \[https://doi.org/10.1016/S1734-1140\\(10\\)70264-4\]\(https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(10\)70264-4\)](#)
- [Park JH, Kang YJ, Horak FB. \(2015\). What is wrong with balance in Parkinson's disease? *Journal of movement disorders*, 8\(3\), 109-114. <https://doi.org/10.14802/jmd.15018>](#)
- [Pickering, R. M., Grimbergen, Y. A., Rigney, U., Ashburn, A., Mazibrada, G., Wood, B., ... & Bloem, B. R. \(2007\). A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 22\(13\), 1892-1900. <https://doi.org/10.1002/mds.21598>](#)
- [Qutubuddin, A., Reis, T., Alramadhani, R., Cifu, D. X., Towne, A., & Carne, W. \(2013\). Parkinson's disease and forced exercise: a preliminary study. *Rehabilitation research and practice*, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/375267>](#)
- [Rafie, F, Shahbazi, M, Sheikh, M, Naghdi, N, & Sheibani, V. \(2017\). Effects of Voluntary Exercise on Motor Function in Parkinson's disease Model of Rats. *Annals of Applied Sport Science*, 5\(2\), 81-86. <https://doi.org/10.18869/acadpub.aassjournal.5.2.81>](#)
- [Rahman, S., Griffin, H. J., Quinn, N. P., & Jahanshahi, M. \(2008\). Quality of life in Parkinson's disease: the relative importance of the symptoms. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 23\(10\), 1428-1434. <https://doi.org/10.1002/mds.21667>](#)

- Ridgel, A. L., Vitek, J. L., & Alberts, J. L. (2009). Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23(6), 600-608. <https://doi.org/10.1177/1545968308328726>
- Rosenthal, L. S., & Dorsey, E. R. (2013). The benefits of exercise in Parkinson disease. *JAMA neurology*, 70(2), 156-157. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.772>
- Samadi, P., Grégoire, L., Rouillard, C., Bédard, P. J., Di Paolo, T., & Lévesque, D. (2006). Docosahexaenoic acid reduces levodopa-induced dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine monkeys. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 59(2), 282-288. <https://doi.org/10.1002/ana.20738>
- Scholtissen B. Verhey F.R.J. Steinbusch H.W.M. Leentjens A.F.G (2006). Serotonergic mechanisms in Parkinson's Disease: opposing results from preclinical and clinical data. *Journal of Neural Transmission*, 113, 59-73. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0368-3>
- Sheibani, V. Rafie, F. Shahbazi, M. Naghdi, N. & Sheikh, M. (2017). Comparison of voluntary and forced exercise effects on motor behavior in 6-hydroxydopamine-lesion rat model of Parkinson's disease. *Sport Sciences for Health*, 13(1), 203-211. <https://doi.org/10.1007/s11332-017-0354-9>
- Shin MS, Kim TW, Lee JM, Sung YH, Lim BV. (2017). Treadmill exercise alleviates depressive symptoms in rotenone-induced Parkinson disease rats. *Journal of exercise rehabilitation*, 13(2), 124. <https://doi.org/10.12965/jer.1734966.483>
- Smania, N., Corato, E., Tinazzi, M., Stanzani, C., Fiaschi, A., Girardi, P., & Gandolfi, M. (2010). Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabilitation and neural repair*, 24(9), 826-834. <https://doi.org/10.1177/1545968310376057>
- Smith, B. A., Goldberg, N. R., & Meshul, C. K. (2011). Effects of treadmill exercise on behavioral recovery and neural changes in the substantia nigra and striatum of the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-lesioned mouse. *Brain research*, 1386, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.003>
- Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. (2004). Falls in frequent neurological diseases- prevalence, risk factors and aetiology. *Journal of neurology*, 251, 79-84. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0276-8>
- Taheri, H., Pejhan, A., Taherzadeh, J., Seyedahmadi, M., & Keavanloo, F. (2011). Effect of a physical therapy program based on balance and gait in patients with Parkinson. *Journal of Isfahan Medical School*, 29(153), 1277-1285. (In Persian)
- Tajiri, N., Yasuhara, T., Shingo, T., Kondo, A., Yuan, W., Kadota, T., ... & Date, I. (2010). Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain research*, 1310, 200-207. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.10.075>
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. (2003). Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*, 119(1), 293-308. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00095-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00095-2)
- Tillerson, J.L. Caudle, W.M. Reveron, M.E. Miller, G.W. (2003). Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 119(3), 899-911. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00096-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00096-4)
- Torabi, F., Ebrahim, R., & Hemayattalab, R. (2016). The effect of high intensity interval training on serum serotonin and perceptual-motor skills in boys' student with attention deficit hyperactivity disorder. *Pajoohandeh Journal*, 21(3), 167-173. (In Persian)

- [Wigal, S. B., Nemet, D., Swanson, J. M., Regino, R., Trampush, J., Ziegler, M. G., & Cooper, D. M. \(2003\). Catecholamine response to exercise in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatric research*, 53\(5\), 756-761. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000061750.71168.23>](#)
- [Williams, D. R., Watt, H. C., & Lees, A. J. \(2006\). Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 77\(4\), 468-473. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074070>](#)

