

## اثر پیش آماده‌سازی تمرین هوازی به همراه مصرف ویتامین D<sub>3</sub> بر سطوح VEGF موش‌های پارکینسونی شده با تزریق شش - هیدروکسی دوپامین

سید عبدالله هاشم‌ورزی<sup>۱</sup>، علی حیدریان‌پور<sup>۲</sup>

۱. استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری\*

۲. دانشیار دانشگاه بوعلی سینا همدان

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۷/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۴/۱۶

### چکیده

هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر پیش‌آماده‌سازی تمرین هوازی همراه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> بر سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) جسم مخطط موش‌های پارکینسونی شده با شش - هیدروکسی دوپامین می‌باشد. ۴۸ موش صحرایی نر هفت هفته‌ای با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم به صورت تصادفی به شش گروه کنترل سالم، کنترل پارکینسون، شش، تمرین - پارکینسون، ویتامین - پارکینسون و تمرین + ویتامین - پارکینسون تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته و هفته‌ای پنج روز به مدت ۳۰ دقیقه روی نوارگردان با سرعت ۱۵ متر در دقیقه با شیب صفر درجه به تمرین پرداختند. همچنین، گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین D<sub>3</sub>، به مدت چهار هفته، هفته‌ای دو روز و با دوز یک میکروگرم در کیلوگرم وزن بدن ویتامین دریافت نمودند. پس از چهار هفته تمرین و دریافت ویتامین، ایجاد مدل تجربی پارکینسون با استفاده از جراحی استریوتاکسی و تزریق شش - هیدروکسی دوپامین به داخل جسم مخطط انجام گرفت. سه هفته پس از تزریق شش - هیدروکسی، تست چرخشی آپومورفین به منظور تأیید پارکینسونی شدن موش‌ها انجام شد و پس از کشتار و استخراج جسم مخطط از مغز موش‌ها، سطوح VEGF به روش الیزا اندازه‌گیری گردید. یافته‌ها نشان می‌دهد که چهار هفته تمرین هوازی همراه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> پیش از القای شش - هیدروکسی دوپامین توانسته است به شکل معناداری سطوح VEGF جسم مخطط را افزایش دهد (P 0.005). به‌طور کلی، نتایج پژوهش بیانگر آن است که پیش - آماده‌سازی با استفاده از تمرین هوازی به همراه مصرف ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند با افزایش سطوح VEGF، سبب افزایش محافظت نرون‌های دوپامینرژیک در برابر تخریب ناشی از شش - هیدروکسی دوپامین گردد و نقشی حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون ایفا نماید.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، ویتامین D<sub>3</sub>، VEGF، شش - هیدروکسی دوپامین، پارکینسون

## مقدمه

یکی از بیماری‌هایی که به شکل عمده در افراد بالای ۵۰ سال بروز می‌نماید، بیماری پارکینسون است که یک انحطاط نورونی غیرقابل درمان مربوط به مشکلات حرکتی، احساسی و شناختی می‌باشد (۱). این بیماری با علائمی مانند کندی حرکت، سفتی و سختی عضلات، لرزش، اختلال تعادل و کاهش پیش‌رونده در عملکرد همراه است (۲).

تاکنون، علت این بیماری به درستی مشخص نشده است، 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 (۳). اگرچه، از دست دادن نرون‌ها در این بیماری باعث ایجاد اختلالات حرکتی و شناختی می‌شود، اما شروع اختلالات حرکتی تا زمانی که حدود ۸۰ درصد از پایانه‌های دوپامین جسم مخطط از بین برود چندان آشکار نمی‌باشد (۴). کاهش سطح دوپامین و به دنبال آن برهم خوردن سطح تعادلی دوپامین و استیل کولین که هر دو به عنوان انتقال‌دهنده‌های مهم بدن محسوب می‌شوند، علت اصلی این بیماری می‌باشد که اختلالات حرکتی مختلفی را به وجود می‌آورد (۵)؛ زیرا، دوپامین پیام عصبی را از مغز میانی به بخش دیگری از مغز به نام "جسم مخطط" انتقال می‌دهد. انتقال این پیام‌ها سبب 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 (۶). اگرچه، داروهایی وجود دارد که می‌تواند از پیشرفت علائم این بیماری تا یک دهه جلوگیری کند، اما هیچ درمانی نتوانسته است به شکل قابل توجهی مانع از پیشرفت این بیماری و یا معکوس کردن آسیب‌های به وجود آمده گردد (۷).

علاوه بر این، شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت ورزشی موجب کاهش نقایص بدنی و شناختی بیمارانی می‌شود که از اختلالات سیستم عصبی مرکزی شامل: پارکینسون، سکتۀ مغزی و آسیب نخاعی رنج می‌برند (۸-۱۰). مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی با نرون‌زایی و آنژیوژنز می‌تواند اثری حفاظتی بر دستگاه عصبی داشته باشد و از بروز بیماری‌های عصبی جلوگیری نماید (۱۱، ۱۲). آنژیوژنز، فرایند تشکیل رگ‌های خونی جدید می‌باشد که بدون تحریک رخ نمی‌دهد. از میان فاکتورهای آنژیوژنز، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) به عنوان قوی‌ترین میتوژن مخصوص سلول‌های اندوتلیال شناخته شده است (۱۳). براساس پژوهش‌ها، این احتمال وجود دارد که در بیماری پارکینسون، VEGF از طریق افزایش سلول‌های دوپامینرژیک، به شکل قابل توجهی سبب محافظت از سلول‌های عصبی شود؛ بنابراین، افزایش سطوح VEGF در مناطقی از مغز که در اثر بیماری پارکینسون بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند، یک اثر درمانی بالقوه دارد (۱۴). یاسوهارا<sup>۱</sup> گزارش

کرده است که علاوه بر نقش محافظتی VEGF، ممکن است نقش مهمی را در تولید سلول‌های عصبی نیز ایفا کند (۱۱). وی با استفاده از موش‌های پارکینسونی‌شده، نقش محافظتی VEGF را آزمایش کرد و دریافت در موش‌هایی که VEGF به داخل مغز آن‌ها تزریق شده بود، کاهش معناداری در آمفتامین ناشی از رفتار چرخشی به چشم می‌خورد (۱۱). از سوی دیگر، در مطالعات انجام‌شده روی مغز موش‌های پارکینسونی، افزایش آنژیوژنز در جسم مخطط موش‌های پارکینسونی تمرین‌کرده در مقایسه با موش‌های پارکینسونی بی‌تحرک گزارش گردید (۱۵). این نتایج نشان می‌دهند که VEGF از طریق افزایش آنژیوژنز ناشی از تمرین، نقش حفاظتی خود را به‌صورت غیرمستقیم ایفا می‌کند (۱۴).

همچنین، برخی از مطالعات اثر مثبت مصرف ویتامین D را در درمان و پیش‌گیری از بروز بیماری پارکینسون نشان داده‌اند (۱۶). طی ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته، پژوهش‌ها شواهد قانع‌کننده‌ای را در ارتباط با رژیم غذایی و ویتامین D در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده‌اند و بیان کرده‌اند که این ویتامین به‌عنوان یک هورمون برای هومئوستاز طبیعی مغز و توسعه آن مورد نیاز می‌باشد. این هورمون نقش مهمی در سیستم عصبی از جمله تمایز، تنظیم کلسیم، هومئوستاز، مدلاسیون، آزادکردن نروتروفین‌ها و فعالیت ژن‌های مغز و آنزیم‌های متابولیسم انتقال‌دهنده عصبی دارد (۱۷). اخیراً، گزارش شده است که ناکافی بودن ویتامین D، به پاتوژنز و پیشرفت پارکینسون کمک می‌کند. به‌نظر می‌رسد که توزیع گیرنده‌های ویتامین D، به‌شکل گسترده‌ای در این بیماری تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. همچنین، این ویتامین در تنظیم بیان ژن تیروزین هیدروکسیلاز (TH) و در نتیجه، بیوسنتز دوپامین دخالت دارد (۱۶). شایان‌ذکر است که اشکال گوناگونی از ویتامین D وجود دارد، اما ویتامین D<sub>3</sub>، شکل طبیعی در حیوانات و فرم مورد اشاره در مطالعات غدد می‌باشد (۱۸). نشان داده شده است که مغز موش تازه متولدشده که با کمبود ویتامین D<sub>3</sub> مواجه بوده است، دارای بطن‌های جانبی بزرگ‌تر و کاهش ضخامت قشری می‌باشد. این یافته‌ها، نقشی حفاظتی را برای ویتامین D در مغز قائل شده‌اند (۱۹).

این احتمال وجود دارد که شیوع بیماری پارکینسون با افزایش سن گسترش یابد؛ بنابراین، کشف شیوه‌های درمانی جدید به‌منظور جلوگیری از گسترش این بیماری و توقف تخریب‌های ناشی از آن اهمیت ویژه‌ای دارد (۲۰). با توجه به شواهد موجود به‌نظر می‌رسد ویتامین D<sub>3</sub> به‌عنوان یک هورمون مؤثر در کاهش اثرات بیماری پارکینسون در جسم مخطط و مغز و نیز انجام تمرین ورزشی، به‌واسطه تأثیر در افزایش سطوح عوامل رشدی مانند VEGF می‌تواند راهکار مناسبی جهت پیشگیری از بروز بیماری پارکینسون باشد؛ لذا، با توجه به وجود عوارض جانبی گزارش‌شده ناشی از مصرف دارو جهت کنترل و درمان بیماری پارکینسون (۲۱، ۲۲) و نیز آثار مثبت گزارش‌شده در خصوص انجام تمرینات

ورزشی و مصرف ویتامین D<sub>3</sub>، پژوهشگر در پی پاسخ به این سؤال می‌باشد که آیا چهار هفته تمرین هوازی دویدن روی نوارگردان همراه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند بر سطوح VEGF جسم مخطط موش‌های پارکینسونی اثرگذار باشد و یک نقش پیش‌آماده‌سازی و حفاظتی را در برابر بیماری پارکینسون ایفا نماید یا خیر؟

### روش پژوهش

در پژوهش حاضر که از نوع مطالعات تجربی بوده و توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد تأیید قرار گرفت، از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هفت هفته و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته و به منظور سازگاری با محیط جدید، به شکل گروه‌های چهارتایی در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذای حیوانات به صورت پلت و آب مورد نیاز نیز به شکل آزادانه و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد. حیوانات پس از یک هفته آشنایی با نوارگردان، به صورت تصادفی به شش گروه هشت‌تایی شامل: شم، کنترل سالم، کنترل پارکینسون، تمرین - پارکینسون، ویتامین - پارکینسون و تمرین + ویتامین - پارکینسون تقسیم شدند.

پس از تقسیم‌بندی موش‌ها در گروه‌های هشت‌گانه، گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته روی نوارگردان به تمرین پرداختند. برنامه تمرینی شامل انجام تمرین اجباری دویدن روی دستگاه نوارگردان با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه بود که به مدت چهار هفته و به شکل پنج روز در هر هفته و روزانه دو جلسه ۱۵ دقیقه‌ای که حداقل یک ساعت از هم فاصله داشتند انجام گردید (۲۰). این برنامه تمرینی از پژوهش لندرس<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۴) الگوبرداری شد (۲۴).

ویتامین D<sub>3</sub> از شرکت شیمیایی و دارویی سیگما تهیه گردید. سپس، هر یک سی‌سی ویتامین D<sub>3</sub> با ۱۰۰ سی‌سی سالی‌ن حل شد و با دوز یک میکروگرم در کیلوگرم وزن بدن، هر دو روز یک‌بار به صورت زیرصفاقی و به مدت چهار هفته با سرنگ انسولینی به موش‌های دریافت‌کننده ویتامین تزریق گشت (۱۹،۲۴).

پس از چهار هفته تمرین روی نوارگردان و تزریق ویتامین D<sub>3</sub>، به منظور ایجاد مدل پارکینسونی، تخریب جسم مخطط موش‌ها به جز گروه کنترل سالم و شم، از طریق تزریق محلول شش-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به صورت استریوتاکسی به داخل جسم مخطط (سمت راست) انجام گرفت

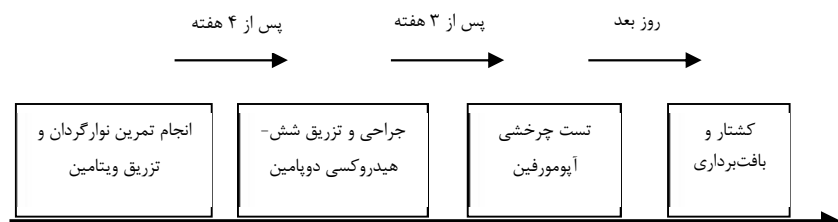
(شکل شماره یک)؛ بدین‌صورت که با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس<sup>۱</sup>، مکان مناسب برای عمل استریوتاکسی با مختصات (قدامی - خلفی ۰/۵)، (جانبی یک) و عمقی (۱/۵) مشخص گردید و کانال ۲۷ گیج دندان‌پزشکی داخل مجموعه موش‌ها قرار گرفت. سپس، از طریق این کانال و با استفاده از سرنگ همیلتون<sup>۲</sup>، مقدار پنج میکروگرم شش هیدروکسی دوپامین (با سرعت هر میکرولیتر محلول با سالیین در مدت ۳۰ ثانیه) به موش‌های گروه‌های پارکینسونی تزریق شد. پس از پایان تزریق، از فنر هشت میلی‌لیتری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده گشت و موش به‌مدت یک دقیقه ثابت نگه داشته شد. قابل‌ذکر است که گروه شم، تنها توسط جراحی استریوتاکسی سالیین دریافت کردند. علاوه‌براین، به‌منظور بررسی اثر تزریق شش هیدروکسی دوپامین و تأیید این موضوع که آیا با تزریق این ماده، موش‌ها پارکینسونی شدند یا خیر، سه هفته پس از تزریق، تست چرخشی آپومورفین مورد‌استفاده قرار گرفت (۲۵).

ابتدا، به‌منظور آشنایی با محیط انجام این تست، هر موش به‌مدت ۱۵ دقیقه در یک استوانه گرد (۲۲ سانتی‌متر قطر و ۲۶ سانتی‌متر ارتفاع) قرار گرفت. سپس، مقدار ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، هیدروکلراید آپومورفین محلول در سالیین به‌صورت زیرجلدی تزریق گردید و موش مجدداً در داخل استوانه قرار داده شد. همچنین، تعداد کل چرخش‌های کامل (۳۶۰ درجه) انجام‌شده در جهت موافق و مخالف سمت آسیب‌دیده جسم مخطط، طی یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای با استفاده از نوار ویدئویی ضبط شد و توسط پژوهشگر شمارش گردید. سپس، تعداد چرخش‌های سمت آسیب‌دیده از سمت مخالف تفریق شد که بیانگر تعداد چرخش خالص به‌سمت مخالف می‌باشد. شایان‌ذکر است که چرخش بیشتر، نشان‌دهنده شدت ضایعه به‌لحاظ ازدست‌دادن سلول‌های دوپامینرژیک است (۲۳، ۲۵).

پس از پایان پروتکل، بعد از بیهوشی کامل و با استفاده از گیوتین مخصوص، سر موش‌ها از بدن جدا گشت و مغز آن‌ها از مجموعه خارج گردید. سپس، جسم مخطط از سایر بخش‌های مغز جدا شد و در میکروتیوب مربوطه قرار گرفت. همچنین، به‌منظور منجمد کردن بافت، میکروتیوب در داخل نیتروژن مایع قرار داده شد و پس از خارج‌شدن از آن و به‌منظور اندازه‌گیری شاخص مورد نظر، در داخل یخچالی با دمای ۷۰- درجه نگهداری گردید. علاوه‌براین، جهت اندازه‌گیری مقادیر VEGF جسم مخطط از کیت ساخت شرکت کازابو<sup>۳</sup> چین به روش الایزا و با حساسیت ۰/۳۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر استفاده گشت.

- 
1. Watson and Paxinos Atlas
  2. Hamilton-Syringe
  3. Cusabio

پس از انجام آزمون کولموگروف - اسمیرنوف و تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های پارامتریک استفاده گردید. همچنین، به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های پژوهش از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد و در صورت مشاهده اختلاف معنادار، آزمون تعقیبی توکی به کار رفت. سطح معناداری برای تمامی آزمون‌ها  $P = 0.05$  در نظر گرفته شد.



شکل ۱- نمای شماتیک طرح تجربی

## نتایج

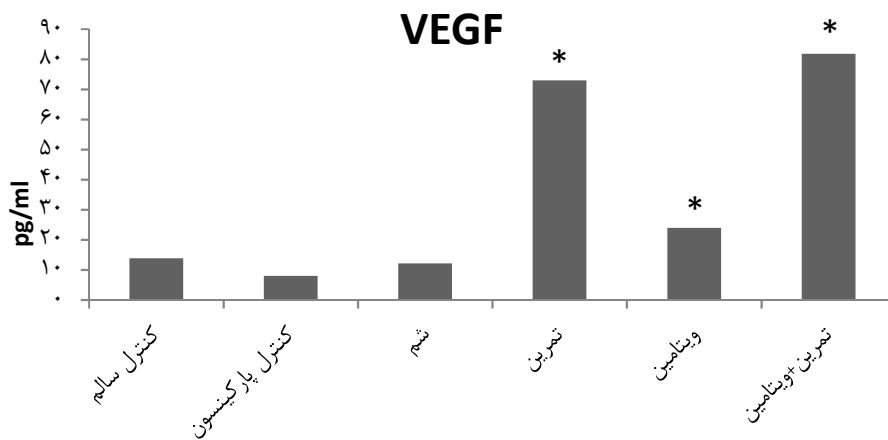
جدول شماره یک میانگین و انحراف استاندارد نتایج تست چرخشی آپومورفین و مقادیر VEGF جسم مخطط موش‌ها را در گروه‌های مورد مطالعه، پس از چهار هفته تمرین هوازی روی نوارگردان و مصرف ویتامین D<sub>3</sub> نشان می‌دهد. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نیز بیانگر این است که اختلاف معناداری بین تعداد چرخش‌های مشاهده شده در گروه‌های مختلف وجود دارد ( $P=0.000$ ). همچنین، نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که این اختلاف، بین گروه‌های تجربی (تمرین، ویتامین و تمرین + ویتامین) با گروه‌های کنترل (سالم و پارکینسونی) و شم می‌باشد. درحقیقت، انجام چهار هفته تمرین هوازی روی نوارگردان ( $P=0.000$ ) و مصرف ویتامین ( $P=0.004$ )، به‌ویژه ترکیب این دو متغیر ( $P=0.000$ ) سبب کاهش معنادار تعداد چرخش موش‌ها پس از تزریق آپومورفین درمقایسه با گروه کنترل پارکینسون گردید که دلالت بر اثر مثبت پیش‌درمان تمرین و ویتامین D<sub>3</sub> در برابر بیماری پارکینسون دارد (جدول شماره یک). ازسوی دیگر، یافته‌ها نشان می‌دهد که بین مقادیر VEGF گروه‌ها نیز اختلاف معناداری وجود دارد ( $P=0.000$ ) (این اختلاف بین گروه‌های تجربی با گروه‌های کنترل و شم بود). به‌عبارت دیگر، تمرین ( $P=0.000$ ) و مصرف ویتامین ( $P=0.002$ ) هر کدام به‌صورت جداگانه و به‌ویژه به‌صورت ترکیبی ( $P=0.000$ )، سبب افزایش مقادیر VEGF جسم مخطط موش‌ها درمقایسه با گروه کنترل پارکینسون گردید که می‌تواند نشانگر اثر پیش‌درمان تمرین و مصرف ویتامین D<sub>3</sub> در برابر بیماری پارکینسون ایجاد شده در اثر تزریق سم شش-هیدروکسی دوپامین باشد. البته، با مشاهده

جدول شماره یک و شکل شماره دو مشخص می‌شود که تمرین نسبت به ویتامین توانسته است اثر بیشتری بر سطوح VEGF جسم مخطط موش‌ها بگذارد. این موضوع در خصوص تعداد چرخش در تست آپومورفین (شکل شماره سه) نیز صادق می‌باشد؛ زیرا، تعداد چرخش در گروه تمرین نسبت به گروه ویتامین کمتر است.

جدول ۱- نتایج تست چرخشی آپومورفین و مقادیر VEGF پس از انجام تمرین و مصرف ویتامین (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد)

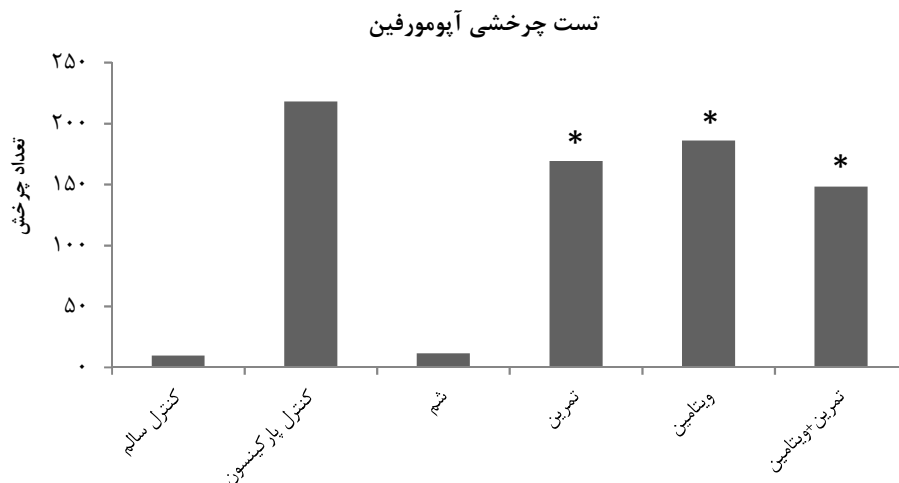
گروه	تعداد	تست چرخشی آپومورفین (تعداد چرخش)	VEGF (pg/ml)
کنترل سالم	۸	۹/۵۷ $\pm$ ۳/۵۹	۱۳/۷۹ $\pm$ ۵/۵۰
کنترل پارکینسونی شم	۸	۲۱۸/۰۰ $\pm$ ۲۶/۹۷	۷/۹۵ $\pm$ ۱/۸۲
تمرین	۸	۱۱/۵۷ $\pm$ ۲/۲۲	۱۲/۱۳ $\pm$ ۵/۶۳
ویتامین	۸	۱۶۹/۱۶ $\pm$ ۱۱/۴۹*	۷۲/۹۳ $\pm$ ۱۲/۵۳*
تمرین + ویتامین	۸	۱۸۵/۸۵ $\pm$ ۸/۱۵*	۲۳/۹۱ $\pm$ ۸/۶۵*
	۸	۱۴۸/۱۴ $\pm$ ۲۱/۲۵*	۸۱/۷۴ $\pm$ ۹/۴۳*

(\*): نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه‌های کنترل و شم



شکل ۲- مقادیر VEGF گروه‌های مورد مطالعه

\* نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه‌های کنترل و شم



شکل ۳- تعداد چرخش گروه‌های مورد مطالعه در تست چرخشی آپومورفین

\* نشانه اختلاف معنادار نسبت به گروه‌های کنترل و شم

## بحث و نتیجه‌گیری

پارکینسون، دومین اختلال عصبی شایع در جهان می‌باشد که معمولاً در دهه پنجم یا ششم حیات بروز می‌کند (۲۶). درمان‌های پزشکی بسیار زیادی برای کاهش روند این بیماری وجود دارد که رایج‌ترین آن‌ها دارودرمانی است، اما این داروها تنها برای یک دهه می‌توانند از بروز علائم این بیماری پیش‌گیری نمایند (۲۷، ۲۰۱۰)؛ بنابراین، بهتر است با انجام اقدامات پیش‌گیری‌کننده، از بروز این بیماری جلوگیری کرد. پژوهش حاضر با این فرضیه که شاید انجام چهار هفته تمرین نوارگردان همراه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> بتواند آثاری محافظتی در برابر بیماری پارکینسون داشته باشد، در نمونه‌های حیوانی انجام گرفت.

یافته‌ها نشان داد که انجام چهار هفته تمرین ورزشی روی نوارگردان به همراه مصرف ویتامین D<sub>3</sub>، دارای آثار حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون می‌باشد که سهم تمرین در مقایسه با ویتامین در کسب چنین نتیجه‌ای بسیار بارزتر است. این نتایج با یافته‌های بسیاری از پژوهشگران در خصوص اثر مثبت تمرین (۱۰-۷) و مصرف ویتامین D<sub>3</sub> (۱۶، ۱۸) هم‌سو می‌باشد. الجراح<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۰) اثر تمرین استقامتی بر میزان آنژیوژنز در مغز موش‌های پارکینسونی را مورد بررسی قرار دادند. در این پژوهش، گروه‌های تمرینی به مدت چهار هفته و به صورت پنج روز در هفته و هر جلسه ۴۰ دقیقه در روز، با



سرعت ۱۸ متر در دقیقه و شیب صفر درجه بر روی تردمیل به تمرین پرداختند. پژوهشگران دریافتند که چهار هفته تمرین به‌صورت معناداری مقادیر VEGF و به‌دنبال آن، آنژیوژنز را در جسم مخطط افزایش می‌دهد (۲۵). یافته‌های پژوهش تاجیری<sup>۱</sup> و همکاران (۲۰۱۰) نیز هم‌سو با نتایج کسب‌شده در پژوهش حاضر می‌باشد. آن‌ها اظهار داشتند که تمرین از طریق افزایش قدرت عضلانی و بهبود سرعت پاسخ به‌دنبال انجام تمرین می‌تواند آثار محافظتی و رشد عصبی در بیماران پارکینسونی داشته باشد (۲۴). در همین‌راستا، مورای<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که ورزش می‌تواند یک رویکرد کاملاً منطقی برای توسعه درمان‌های محافظتی و عصبی بیماری پارکینسون باشد. ورزش باعث افزایش تولید انرژی، تحریک دفاع آنتی‌اکسیدانی، کاهش التهاب، افزایش رگ‌زایی و استحکام سیناپسی می‌شود و از این طریق می‌تواند سبب ایجاد سازگاری‌های مهم فیزیکی و متعاقب آن، درمان اختلالات حرکتی بیماران پارکینسونی گردد (۲۸). پژوهشگران به‌شکل گسترده‌ای به توافق در زمینه اثرات ورزش در مقابل سم شش هیدروکسی دوپامین دست یافته‌اند. یافته‌ها در این زمینه بیانگر آن است که ورزش - چه از نوع چرخ دوار و چه تردمیل - در کاهش از دست‌رفتن سلول‌های دوپامین مؤثر می‌باشد. این نتایج با یافته‌های سایر مطالعات انجام‌شده در این زمینه هم‌سو می‌باشد (۴).

شایان‌ذکر است که عوامل مختلفی باعث عروقی‌شدن عضله اسکلتی و عضله قلبی (آنژیوژنز) هنگام فعالیت ورزشی می‌شود. مهم‌ترین این عوامل، هایپوکسی، نیروهای همودینامیکی، متابولیت‌ها، اتساع-کننده‌های عروقی، انقباض عضلانی، برخی از سایتوکاین‌ها و انواع کشش‌ها می‌باشند (۲۹،۳۰). نورشاهی و همکاران (۱۳۹۱) طی پژوهشی بیان کردند که حین فعالیت ورزشی، چندین محرک کنار هم قرار می‌گیرند و زمینه عروقی‌شدن بافت عضله اسکلتی را فراهم می‌سازند که عبارت هستند از: شرایط ایسکیمی و هایپوکسی عضله اسکلتی، افزایش جریان خون یا به‌عبارتی شیراسترس، اتساع‌کننده‌های عروقی ناشی از افزایش شیراسترس، کشش مکانیکی بافت و انقباض عضله اسکلتی و متابولیت‌های حاصل از آن (۳۰). با وجود پژوهش‌های وسیعی که تاکنون صورت گرفته است، هنوز مشخص نمی‌باشد که هرکدام از این عوامل چه سهمی را در فرایند عروقی‌شدن دارند (۳۰). با توجه به مبانی موجود، این احتمال در پژوهش حاضر وجود دارد که افزایش VEGF، از طریق افزایش سلول‌های دوپامینرژیک، به‌شکل قابل توجهی سبب محافظت از سلول‌های عصبی شده باشد. هم‌سو با

---

1. Tajiri  
2. Murray

این مکانیزم، کدت<sup>۱</sup> و همکاران (۱۹۹۱) نیز گزارش کردند که افزایش سطوح VEGF در مناطقی از مغز که در اثر بیماری پارکینسون بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند، اثر درمانی بالقوه‌ای دارد (۱۴). در زمینه تأثیر مصرف ویتامین D<sub>3</sub> بر بیماری پارکینسون، وانگ<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰۰۱) در پژوهشی به بررسی اثرات مصرف این ویتامین بر کاهش اثرات سمی ناشی از شش هیدروکسی دوپامین پرداختند و گزارش کردند که مصرف این ویتامین به مدت هشت روز متوالی و با دوز یک میلی‌گرم در کیلوگرم در گروه آسیب‌دیده با شش هیدروکسی دوپامین توانست به شکل قابل توجهی، رفتار حرکتی موش‌ها را بهبود بخشد. همچنین، آن‌ها عنوان کردند که میزان تیروزین هیدروکسیلاز در گروه دریافت‌کننده ویتامین نسبت به گروه سالین، کاهش کمتری را از خود نشان داده است (۳۱). پژوهش سانچز<sup>۳</sup> و همکاران (۲۰۰۹) نیز نشان داد که ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند منجر به پیش‌گیری از آسیب نورون‌های دوپامینرژیک شود (۱۹).

اگرچه، پژوهش حاضر نشان داد که ورزش در مقایسه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> اثر بیشتری بر سطوح VEGF جسم مخطط و به دنبال آن، آنژیوژنز و نیز بهبود رفتاری موش‌های پارکینسونی دارد، اما مهم‌ترین یافته این پژوهش، اثر پیش‌درمان ترکیب تمرین همراه با مصرف ویتامین بود که آن را نسبت به سایر پژوهش‌ها متمایز می‌کند؛ زیرا، نتایج آزمون توکی نشان داد که بین سطوح VEGF گروه ترکیبی با گروه ویتامین اختلاف معناداری وجود دارد (P=0.000). با توجه به مبانی نظری موجود به نظر می‌رسد که ورزش و مصرف ویتامین می‌توانند از طریق تأثیر افزایشی بر عوامل آنژیوژنز و نوروتروفیک، یک عامل حفاظت عصبی در برابر بیماری پارکینسون باشند (۱۶، ۱۰). علاوه بر این، یافته‌ها نشان داد که با افزایش سطوح عوامل نوروتروفیک، فعالیت تیروزین هیدروکسیلاز نیز افزایش می‌یابد که تأثیر مستقیم آن، افزایش تبدیل تیروزین به دوپامین می‌باشد (۳۲، ۳۳)؛ لذا، از این طریق می‌تواند از بروز بیماری پارکینسون جلوگیری نماید.

با توجه به مکانیسم‌های مطرح‌شده می‌توان بهبود حاصل‌شده در آزمون چرخشی آپومورفین و افزایش سطوح VEGF به عنوان مهم‌ترین فاکتور رشدی درگیر در فرایند آنژیوژنز (۳۰) و به دنبال آن، اثر محافظتی تمرین و ویتامین D<sub>3</sub> در برابر بیماری پارکینسون در پژوهش حاضر را احتمالاً ناشی از افزایش تعداد میتوکندری و عوامل آنژیوژنز و نوروتروفیک در مغز پس از انجام تمرین، بهبود قدرت عضلانی و افزایش سرعت ناشی از تمرین و نیز نقش ویتامین D<sub>3</sub> در آزاد کردن نوروتروفین‌ها و فعالیت ژن‌های مغز و آنزیم‌های متابولیسم انتقال‌دهنده عصبی دانست. به طور کلی، نتایج این پژوهش نشان داد که

- 
1. Cadet
  2. Wang
  3. Sanchez

چهار هفته تمرین هوازی روی نوارگردان و مصرف ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند نقش پیش‌درمان و پیش‌گیری‌کننده‌ای را در برابر بیماری پارکینسون ناشی از سم شش-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی نر ایفا نماید. بنابراین، به‌نظر می‌رسد از این طریق بتوان گام مهمی را در جهت پیشگیری از بروز بیماری پارکینسون در سال‌های آتی برداشت و از آن به‌عنوان یک روش محافظتی غیردارویی بهره برد.

**پیام مقاله:** به نظر می‌رسد انجام تمرینات هوازی همراه با مصرف ویتامین D<sub>3</sub> می‌تواند از بروز بیماری پارکینسون در سال‌های آتی جلوگیری نماید.

## منابع

1. Rivka R, Isidro F. Brain banks as key part of biochemical and molecular studies on cerebral cortex involvement in Parkinson's disease. *FEBS Journal*. 2012; 279(7): 1167-76.
2. Lewis S J, Barker R A. Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: Insights into disease heterogeneity. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2009; 16(5): 620-5.
3. Huang Z, Fuente-Fernández R D L, Stoessl A J. Etiology of Parkinson's disease. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2003; 30(4): 10-8.
4. Anstrom K K, Schallert T, Woodlee M T, 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. *Behavioural Brain Research*. 2007; 179(2): 183-91.
5. PengSun Z, Gong L, Huang SH, Geng Z, Cheng L, Chen ZY. Intracellular trafficking and secretion of cerebral dopamine neurotrophic factor in neurosecretory cells. *Journal of Neurochemistry*. 2011; 117(1): 121-32.
6. Jes P, Korah P, Kuruvilla J M, Peeyush K, Paulose C S. Dopamine D 1 and D 2 receptor subtypes functional regulation in cerebral cortex of unilateral rotenone lesioned Parkinson's rat model: Effect of serotonin, dopamine and norepinephrine. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2011; 17(4): 255-9.
7. Zigmond M J, Smeyne R J. Exercise: Is it a neuroprotective and if so, how does it work? *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014; 20(1): 123-7.
8. Radak Z, Kumagai Sh, Taylor A W, Naito H, Goto S. Effects of exercise on brain function: Role of freeradicals. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007; 32(5): 942-6.
9. Wu S Y, W. T. Running exercise protects the substantia dopaminergic neurons against inflammation via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain, Behavior and Immunity* 2011; 25(1): 135-46.
10. Choe M, Koo B S, An G J, Jeon S. Effects of treadmill exercise on the recovery of dopaminergic neuron loss and muscle atrophy in the 6-OHDA lesioned Parkinson's

- disease rat model. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2012; 16(5): 305-12.
11. Yasuhara T, Hara K, Maki M, Matsukawa N, Fujino H, Date I, et al. Lack of exercise, via hindlimb suspension, impedes endogenous neurogenesis. *Neuroscience*. 2007; 149(1): 182-91.
  12. Yasuhara T, Shingo T, Date I. The potential role of vascular endothelial growth factor in the central nervous system. *Rev Neurosci*. 2004; 15(4): 293-307.
  13. Martinez-Campos C, Lara-Padilla E, Bobadilla-Lugo R A, Kross R D, Villanueva C. Effects of exercise on oxidative stress in rats induced by ozone. *Scientific World Journal*. 2012; 13(5):1-5.
  14. Cadet J, Last R, Osticv K, Rezedborski P, Lewis V J. Long term behavioral and biochemical effect of 6-OHDA injection in. *Rat Caudate Putamen Bain Res Ball*. 1991; 26(2): 707-13.
  15. Al-Jarrah M. Exercise training and rehabilitation of brain in Parkinson's disease. *Clinical Medicine Research*. 2013; 2(2): 11-7.
  16. Chitsaz A, Maracy M, Basiri K, Izadi Boroujeni M, Tanhaei A P, Rahimi M, et al. 25-Hydroxyvitamin D and severity of Parkinson's disease. *International Journal of endocrinology*. 2013; 68(2): 1-4
  17. Kalueff A V, Minasyan A, Tuohimaa P. Anticonvulsant effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D in chemically induced seizures in mice. *Brain Research Bulletin*. 2005; 67(1): 156-60.
  18. 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. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2013; 34(1): 47-64.
  19. Sanchez B, Relova J L, 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. *Journal of Neuroscience Research*. 2009; 87(3): 723-32.
  20. Tao W, Yan-Yong L, Xin W, Nan Y, Hai-Bo Z, Ping-Ping Z. Protective effects of octacosanol on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats via regulation of ProNGF and NGF signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010; 31(7): 765-74.
  21. Mabandla M V, Russell V A. Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-hydroxydopamine in maternally separated rats. *Behavioural Brain Research*. 2010; 211(1): 16-22.
  22. Landers M R, Kinney J W, Breukelen F V. Forced exercise before or after induction of 6-OHDA-mediated nigrostriatal insult does not mitigate behavioral asymmetry in a hemiparkinsonian rat model. *Brain Research*. 2014; 15(43): 263-70.
  23. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson D R. A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1999; 42(11): 1308-13.
  24. 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 Research*. 2010; 13(10): 200-7.

25. Al-Jarrah M, Jamous M, Al-Zailaey K, O.Bweir S. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's disease. *Neuro Rehabilitation*. 2010; 26(4): 369-73.

فلاح محمدی ضیا، حاجی زاده مقدم اکبر، آقاسی محمد، اسماعیلی امیرحسین. اثر حفاظتی تمرین اختیاری همراه با عصاره هیدروالکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی بر سطح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش های پارکینسونی. نشریه علوم پزشکی سمنان. ۱۳۹۱؛ ۱۵ (۱): ۳۱-۸.

فلاح محمدی ضیا، محمدی راضیه، اصلانی جلیل. اثر پیش درمان عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی بر سطوح BDNF، SOD و MDA در هیپوکامپ موش های در معرض ۶ هیدروکسی دوپامین به دنبال ۱۲ هفته تمرین اختیاری. نشریه دانشکده پزشکی اصفهان. ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۴): ۱۲۰-۳۰.

28. Murray D K, Sacheli M A, Eng J J, Stoessl A J. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: A systematic review. *Translational Neurodegeneration*. 2014; 3(5): 1-13.

29. Villar-Cheda B, Sousa-Ribeiro D, Rodriguez-Pallares J, Rodriguez-Perez A I, Guerra M J, Labandeira-Garcia J L. Aging and sedentarism decrease vascularization and VEGF levels in the rat substantia nigra. Implications for Parkinson's disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2008; 29(2): 230-4.

طاهری چادرنشین حسین، نورشاهی مریم، رنجبر کمال. مقایسه پروتئازهای آنژیوژنیک مردان فعال و غیرفعال به دنبال فعالیت ورزشی زیربیشینه. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۰؛ ۳ (۱۰): ۱۴۳-۱۵۸.

31. Wang J Y, Wu J N, Cheng T L, Hoffer B J, Chen H H, Borlongan C V, et al. Vitamin D3 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Research*. 2001; 904(1): 67-75.

32. Dutra M F, Jaeger M, Ilha J, Kalil-Gaspar P I, Marcuzzo S, Achaval M. Exercise improves motor deficits and alters striatal GFAP expression in a 6-OHDA induced rat model of Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2012; 33(5): 1137-44.

33. Yue X, Hariri D J, Caballero B, Zhang S, Bartlett M J, Kaut O, et al. Comparative study of the neurotrophic effects elicited by vegf-B and gdnf in preclinical in vivo models of Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2014; 258(1): 385-400.

#### نحوه استناد دهی

هاشم ورزی سیدعبدالله، حیدریان پور علی. اثر پیش آماده سازی تمرین هوازی به همراه مصرف ویتامین D3 بر سطوح VEGF موش های پارکینسونی شده با تزریق شش - هیدروکسی دوپامین. فیزیولوژی ورزشی. تابستان ۱۳۹۵؛ ۸ (۳۰): ۱۲۹-۴۲.

Hashemvarzi, S. A, Heidarianpour. A. Preconditioning Effect of Aerobic Exercise with D3 Vitamin Consumption on VEGF Levels in the 6-OHDA Lesioned Parkinson's Disease Rat Model. *Sport Physiology*. Summer 2016; 8 (30): 129-42.

## Preconditioning Effect of Aerobic Exercise with D3 Vitamin Consumption on VEGF levels in the 6-OHDA Lesioned Parkinson's Disease Rat Model

S. A. Hashemvarzi<sup>1</sup>, A. Heidarianpour<sup>2</sup>

1. Islamic Azad University, Sari Branch\*
2. Associate Professor at Bu-Ali Sina University of Hamedan

Received Date: 2015/07/07

Accepted Date: 2014/10/18

---

### Abstract

The purpose of this study was the preconditioning effect of aerobic exercise with D3 vitamin consumption on VEGF levels in the 6-ohda lesioned Parkinson's disease rat model. 48 male rats with the age of 7 weeks and weight 250-300 gr, randomly divided to 6 groups: healthy control, Parkinson's control, sham, exercise -Parkinson, vitamin- Parkinson, exercise+ vitamin - Parkinson. The exercise groups, exercised for 4 weeks, 5 days per week for 30 minutes on treadmill at a speed of 15 meters per minute and with a slope of zero. The vitamin groups, received vitamin D3 for 4 weeks, 2 days per week and with a dose of 1 mg/kg of body weight. After 4 weeks of exercise and D3 vitamin consumption, was created an experimental model of Parkinson's disease using stereotactic surgery and injections of 6-hydroxy dopamine in the striatum. 3 weeks after this, Apo morphine rotational test was conducted in order to verify the parkinsonian rats and then were measured VGEF levels in the striatum by Elisa method after destruction and extraction of the striatum of the rats' brain. The results show that, 4 weeks' treadmill aerobic exercise with D3 vitamin consumption, before 6-hydroxy-dopamine induction, could significantly increase VGEF levels in the striatum (P 0.005). In general, the results of this study showed that preconditioning with aerobic exercise with D3 vitamin can be caused increasing of dopaminergic neurons protection against degradation resulting of 6-hydroxy dopamine by increasing the levels of VGEF and play a protective role in Parkinson's disease.

**Keywords:** Aerobic Exercise, D3 Vitamin, VEGF, 6-hydroxy-Dopamine, Parkinson.

---

---

\*Corresponding Author

E-mail: Hashemvarzi\_tkd@yahoo.com