The Effect of Ghrelin Agonist, Exercise, and Nicotine on Catalepsy in an Animal Model of Parkinson's Disease

Ramesh Ahmadi*, Leila Sohrabian

Department of Physiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

Article Info:

Received: **3 Feb 2016** ***Revised:*** **27 Jul 2016** ***Accepted:*** **3 Oct 2016**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative disorders. The progressive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta (SNPC) is the principal cause of symptoms of PD. It has been suggested that ghrelin, a peptide transgenic arc, may play an important role in protecting neurons in SNPC. Furthermore, exercise improves the brain function and upregulates the expression of neurotrophic factor in the striatum. Nicotine affects different types of nicotinic receptors within the nigrostriatal-dopaminergic pathway. The aim of the present study was to evaluate the effect of ghrelin, exercise, and nicotine on catalepsy in reserpine-induced PD model in rats. ***Materials and Methods:*** 114 Wistar rats were divided into 19 groups. To induce PD model, reserpine (1mg/Kg; dissolved in glacial acetic acid solvent 0.03 ml) was injected intrapritoneally (i.p.) and catalepsy was assessed by test bars. Rats in exercise group were forced to have treadmill exercise (5 days a week for 20 minutes at a speed of 24 meters per minute at zero slope). Ghrelin was injected (i.p., 0.1 mg/Kg) for 21 days and nicotine (i.p., 0.002 mg / kg) was injected for 21 days. ***Results:*** The catalepsy was significantly reduced in PD rats treated with ghrelin, exercise, and nicotine. ***Conclusion:*** A combined treatment with ghrelin, exercise, and nicotine could be a potential treatment for catalepsy in patient with PD.

Key words:

1. Ghrelin
2. Exercise
3. Nicotine
4. Catalepsy
5. Parkinson Disease

***Corresponding Author:** Ramesh Ahmadi

E-mail: *ramahmd@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]

اثر آگونیست گرلین، ورزش و نیکوتین بر کاتالپسی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

رامش احمدی*، لیلا سهرابیان

گروه فیزیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱۴ بهمن ۱۳۹۴ اصلاحیه: ۶ مرداد ۱۳۹۵ تاریخ پذیرش: ۱۲ مهر ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یکی از رایج‌ترین اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی است. از دست رفتن تدریجی نورون‌های دوپامینرژیک در قسمت متراکم جسم سیاه علت اصلی علایم بیماری پارکینسون است. پیشنهاد شده است که گرلین، یک پپتید ترانسژنیک arc، ممکن است نقش مهمی را در حفاظت از نورون‌ها در قسمت متراکم جسم سیاه بازی کند. علاوه بر این ورزش عملکرد مغز را بهبود می‌بخشد و بیان عامل نوروتروفیک در جسم مخطط را افزایش می‌دهد. نیکوتین بر انواع مختلف گیرنده‌های نیکوتین در مسیر دوپامینرژیک جسم سیاه تأثیر می‌گذارد. هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی تأثیر گرلین، ورزش و نیکوتین بر کاتالپسی در مدل بیماری پارکینسون القاء شده توسط رزرپین در موش‌های صحرایی بود. **مواد و روش‌ها:** ۱۱۴ موش صحرایی نژاد ویستار به ۱۹ گروه تقسیم شدند. به‌منظور القاء مدل بیماری پارکینسون، رزرپین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول در حلال اسید استیک گلاسیال ۰/۰۳ میلی‌لیتر) داخل صفاقی تزریق شد و کاتالپسی توسط آزمون میله ارزیابی شد. موش‌های صحرایی در گروه ورزش مجبور به تمرین تردمیل (۵ روز در هفته به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه در شیب صفر) بودند. گرلین به مدت ۲۱ روز (داخل صفاقی، ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق شد و نیکوتین (داخل صفاقی، ۰/۰۰۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۲۱ روز تزریق شد. **یافته‌ها:** کاتالپسی به طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی پارکینسونی درمان شده با گرلین، ورزش و نیکوتین کاهش یافت. **نتیجه‌گیری:** درمان ترکیبی با گرلین، ورزش و نیکوتین می‌تواند یک درمان بالقوه برای کاتالپسی در بیمار مبتلا به پارکینسون باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. گرلین
۲. ورزش
۳. نیکوتین
۴. کاتالپسی
۵. بیماری پارکینسون

* **نویسنده مسئول:** رامش احمدی
آدرس الکترونیکی: *ramahmd@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]

مقدمه

بیماری پارکینسون برای اولین بار به‌عنوان یک سندرم توسط جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ توصیف شد (۱). بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده همراه با لرزش، سفتی و کندی و همچنین علایمی از جمله اختلالات اتونوم، اختلال در بویایی، اختلال در خواب، افسردگی و زوال عقل است. اگرچه اصلی‌ترین عامل عصبی از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک نیگروستریاتال است، اما انتقال دهنده‌های عصبی[1]متعددی در این بیماری دستخوش تغییرات می‌شوند (۲). بر اساس تحقیقات Rusmussen.K جمود عضلات[2] در طی یک بیماری عصبی مانند پارکینسون ایجاد می‌شود و باعث سفتی و ثبات عضلانی و همچنین کاهش حساسیت به درد می‌شود (۳).

گرلین هورمون معده است که باعث تحریک ترشح هورمون رشد (GH)[3] و مصرف مواد غذایی برای تنظیم هموستاز انرژی و وزن بدن از طریق اتصال به گیرنده‌اش (GHSR۱a)[4] می‌شود. امروزه شواهد نقش فیزیولوژیکی گستردهٔ گرلین را در محافظت نورونی نشان می‌دهد. یافته‌های اخیر نشان از اثر بالقوهٔ گرلین به‌عنوان یک عامل درمانی نوآورانه در بیماری‌های عصبی از جمله آلزایمر و بیماری پارکینسون دارد (۴). در دههٔ گذشته، تعداد قابل توجهی از مقالات نشان داده است که ورزش در بهبود عملکرد حرکتی در بیماری پارکینسون مؤثر است. به طور خاص، مطالعات اخیر درمورد اثر ورزش در دستیابی به نتایج مطلوب توانبخشی بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون متمرکز شده است. اثرات ورزش در تکثیر و تمایز سلولهای عصبی مدل‌های حیوانی بررسی شده است که این اثرات نورو پلاستیک احتمالا مربوط به افزایش بیان عوامل مختلف نوروتروفیک می باشد. (۵).

گزارشات Taub و همکارانش نشان می‌دهد که ورزش، شکل‌پذیری سیناپسی و پس از آن ساخت و ساز دوبارهٔ شبکهٔ عصبی قشر مغز را افزایش می‌دهد و با افزایش عملکرد سلول‌های عصبی باقی مانده باعث نجات سلول‌های در حال مرگ و فعال شدن پیدایش درونی نورون‌ها می‌شود (۶). مطالعات اپیدمیولوژیک یک رابطهٔ معکوس را بین استعداد ابتلاء به بیماری پارکینسون و مدت مصرف دخانیات افراد نشان می‌دهد. مطالعات مدل حیوانی نشان می‌دهد که نیکوتین به‌عنوان یک عامل محافظت نورونی و گیرندهٔ استیل کولین نیکوتین (nAChRs)[5] به‌عنوان هدف برای این حفاظت نورونی است (۷). در این مطالعه ما اثر همزمان گرلین، ورزش و نیکوتین بر جمود عضلات را در موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسونی توسط رزرپین مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات: ۱۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۵۰±۲۰۰ مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در محدودهٔ دمایی ۲۴-۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵-۴۰ درصد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های پلاستیکی پوشیده شده با خاک ارّه در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی قم نگهداری شدند.

حیوانات به طور تصادفی به ۱۹ گروه تقسیم شدند (در هر گروه n=۶):

۱- گروه کنترل ۲- گروه DMSO ۳- گروه نرمال سالین ۴- گروه اسید استیک ۵- گروه گرلین ۶- گروه ورزش ۷- گروه نیکوتین ۸- گروه پارکینسون ۹- گروه گرلین و ورزش ۱۰- گروه گرلین و نیکوتین ۱۱- گروه گرلین و پارکینسون ۱۲- گروه ورزش و نیکوتین ۱۳- گروه ورزش و پارکینسون ۱۴- گروه نیکوتین و پارکینسون ۱۵- گروه گرلین، ورزش و نیکوتین ۱۶- گروه گرلین، ورزش و پارکینسون ۱۷- گروه گرلین، نیکوتین و پارکینسون ۱۸- گروه نیکوتین، ورزش و پارکینسون ۱۹- گروه گرلین، ورزش، نیکوتین و پارکینسون.

قبل از تزریق، حیوانات توسط ترازوی مخصوص توزین موش‌های صحرایی به‌منظور مشخص کردن میزان داروی لازم برای تزریق، وزن شدند.

روش آماده‌سازی داروی گرلین

ابتدا ۱ میلی‌گرم دارو در ۱۰۰ سی‌سی محلول (۱۰ سی‌سی DMSO + ۹۰ سی‌سی نرمال سالین) حل شد سپس به هر حیوان میزان ۰/۱ سی‌سی از محلول تهیه شده به صورت داخل صفاقی و به مدت ۲۱ روز متوالی تزریق شد.

روش آماده‌سازی نیکوتین

۰/۰۰۲ میلی‌گرم پودر نیکوتین در ۰/۱ سی‌سی محلول نرمال سالین حل شد. به ازاء هر حیوان با وزن تقریبی ۲۰۰ گرم حدود ۰/۱ سی‌سی از محلول تهیه شده به صورت داخل صفاقی و به مدت ۲۱ روز تزریق شد.

القای پارکینسون

بیماری پارکینسون به وسیلهٔ تزریق رزرپین (sigma-R۰۸۷۵) با دوز ۱ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن طی دو روز متوالی به صورت داخل صفاقی ایجاد شد.

[1] Neurotransmitters
[2] Catalepsy
[3] Growth hormone
[4] Growth hormone secretagogue receptor
[5] Nicotine acetyl choline receptor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]

روش آماده‌سازی داروی رزرپین

جهت آماده‌سازی رزرپین به ترتیب ذیل عمل شد. ابتدا مقدار مورد نظر از رزرپین در ۰/۰۳ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل شد و سپس محلول با استفاده از آب مقطر به حجم رسانده شد.

آزمون میله

برای ارزیابی جمود عضلات از آزمون میله[6] استفاده شد. این آزمون در جوندگانی که در آن‌ها پارکینسونیسم تجربی توسط هالوپریدول، متی روزین و رزرپین ایجاد شده است، برای ارزیابی جمود عضلات به کار می‌رود. وسیلهٔ مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس دارای یک سکوی چوبی بود. ارتفاع بارفیکس از سکو ۹ سانتی‌متر و قطر میله ۰/۹ سانتی‌متر بود. برای انجام آزمایش حیوان بر روی سکو قرار داده شد و دو دست آن به آرامی روی میلهٔ بارفیکس قرار داده شد. مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار می‌گرفت ثبت گردید. زمان قطع آزمون موقعی بود که حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله بر می‌داشت و یا سر خود را به صورت جستجوگرایانه حرکت می‌داد (۸). بدیهی است هرچه جمود عضلات حیوان شدیدتر باشد مدت زمان بیشتری را در وضعیت اعمال شده سپری می‌کند.

پروتکل ورزشی

موش‌های صحرایی در گروه‌های ورزش، ۵ روز در هفته به مدت ۲۵-۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر در دقیقه، در طول ۳ الی ۴ هفته توسط دستگاه تردمیل در شیب صفر درجه ورزش داده شدند. به‌منظور سازگاری حیوانات، سرعت دستگاه به‌تدریج از ۱۰ متر به ۲۴ متر در دقیقه و زمان دویدن از ۱۰ به ۲۵-۲۰ دقیقه در طول هفتهٔ اول رسانده شد. جهت اجبار حیوانات به دویدن از شوک الکتریکی توسط یک صفحهٔ میله‌ای در پشت دستگاه استفاده شد (۹). از هفتهٔ دوم حیوانات توسط دستگاه تردمیل به طور تدریجی با سرعت از ۱۰ تا ۲۴ متر در دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه تحت ورزش اجباری قرار گرفتند.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۵ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش داده شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. از نظر آماری مقادیر $P\leq ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

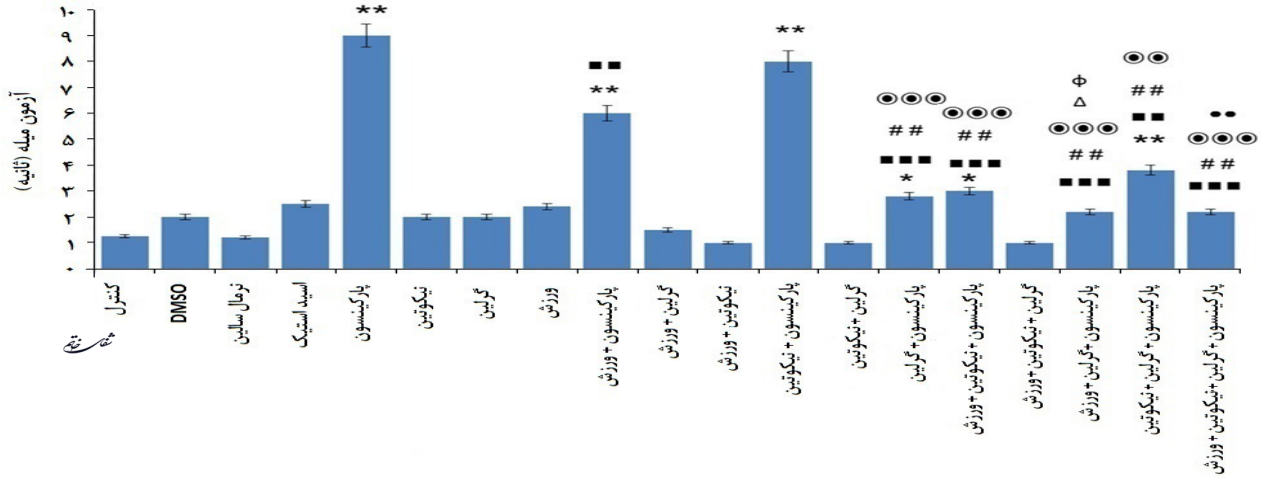
در مطالعهٔ حاضر تمامی گروه‌های پارکینسونی در نمودار نسبت به گروه کنترل سالم (C) در زمان آزمون میله افزایش معنی‌داری داشت که نشانهٔ اثر رزرپین در ایجاد جمود عضلات بود. پس از بیست و یکمین روز آزمایش، گروه پارکینسون -گرلین -ورزش -نیکوتین (۲/۲±۲/۰ ثانیه) نسبت به گروه پارکینسون (۶/۳±۳/۱)، کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله را نشان داد ($P<۰/۰۰۱$). لازم به ذکر است در یک نگاه کلی به نمودار، میزان اثر گرلین در زمان آزمون میله نسبت به دو فاکتور ورزش و نیکوتین بیشتر بوده و کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله در مقایسه با گروه پارکینسون ایجاد کرده است. در روز بیست و یکم، در مقایسهٔ بین زمان آزمون میلهٔ گروه گرلین -پارکینسون (۸/۲±۲/۰ ثانیه) نسبت به گروه پارکینسون -نیکوتین (۲/۱±۹/۳) کاهش معنی‌داری دیده شد ($P<۰/۰۰۱$). همچنین مقایسه در زمان آزمون میلهٔ گروه پارکینسون -گرلین -نیکوتین -ورزش (۰/۲±۲/۲ ثانیه) نسبت به گروه پارکینسون -ورزش (۱/۷±۶/۰ ثانیه) کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P<۰/۰۱$) و گروه پارکینسون -گرلین -ورزش (۰/۲±۲/۲ ثانیه) نسبت به گروه پارکینسون -ورزش -نیکوتین (۶/۳±۳/۰ ثانیه) کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله در روز بیست و یکم داشت ($P<۰/۰۵$). در مقایسهٔ گروه پارکینسون -گرلین -نیکوتین -ورزش (۸/۲±۲/۰) نسبت به گروه پارکینسون -گرلین -نیکوتین (۶±۳/۱ ثانیه) در روز بیست و یکم نیز کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله وجود داشت ($P<۰/۰۱$).

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری پارکینسون یک اختلال حرکتی پیچیده است که تظاهرات بالینی از جمله لرزش، کندی حرکات، سفتی عضلات و بی ثباتی وضعی را شامل می‌شود. که این علایم بالینی با از دست رفتن نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه مشخص می‌شود. لویی بادی (LBs)[7] و لویی نوریت (LNs)[8] که هر دو توسط آلفا سینوکلین[9] ساخته می‌شوند کلید اصلی پارکینسون هستند و می‌توانند جسم سیاه و سایر مناطق مغز را تحت تأثیر قرار دهند (۱۰). یکی از صفات بارز پاتولوژی بیماری پارکینسون تجمع اجزاء آلفا سینوکلین مثبت در نورون‌های دوپامینرژیک است. آلفا سینوکلین یک پروتئین پیش سیناپسی است که مستعد تاخوردگی، تجمع و به شکل لویی بادی در آمدن در نورون‌های دوپامینرژیک است (۱۱). جهش‌های ژن منجر به تولید بیش از حد آلفا سینوکلین و در نتیجه شروع زودرس پارکینسون می‌شود (۱۲). یکسری تحقیقات جدید از ارتباط مستقیم بین

[6] Bar-test
[7] Lewy bodies
[8] Lewy neurites
[9] α-Synuclein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]



نمودار ۱- مقایسهٔ اثر ورزش، نیکوتین و گرلین در موش‌های پارکینسونی در روز بیست و یکم.
$^{**}P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل است.
$^{••}P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون است.
$^{•••}P<۰/۰۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسونی است.
$^{\#\#}P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسونی -ورزش است.
$^{••}P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون -گرلین -نیکوتین است.
$^{◎◎}P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون -نیکوتین است.
$^{◎◎◎}P<۰/۰۰۱$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون -نیکوتین است.
$^{\Delta}P<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسونی -ورزش -نیکوتین است.
$^{\Phi}P<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه پارکینسون -گرلین است.
ستون‌ها بیانگر Mean±SEM است (n=۶).

اختلال عملکرد دستگاه گوارش و بیماری پارکینسون وجود دارد در فرضیهٔ باراک آمده است که آلفا سینوکلین از معده سرچشمه می‌گیرد و از طریق سیستم عصبی روده به مغز مهاجرت کرده و در نهایت در نورون‌های دوپامینی قسمت متراکم جسم سیاه ساکن می‌شود (۱۳). تجویز رزرپین به جوندگان بر اساس اثر این عامل تخلیه کنندهٔ مونوآمینی بر فعالیت موتور، به‌عنوان یک مدل فارماکولوژیکی بیماری پارکینسون پیشنهاد شده است (۱۴). رزرپین یک مهار کنندهٔ برگشت ناپذیر انتقال دهندهٔ مونوآمین وزیکولی (VMAT2)[10] است. جلوگیری از جذب وزیکولی دوپامین (DA)[11] منتج به تجمع محصولات نوروتوکسیک اکسیداسیون دوپامین می‌شود. دوپامین با اکسیژن مولکولی برای ایجاد دوپامین -کوئینون واکنش می‌دهد که می‌تواند گلوتاتیون آنتی اکسیدانی را تخلیه کرده و رادیکال‌های مشتق شده از اکسیژن (ROS)[12] را در طول این فرایند ایجاد کند. علاوه بر این، شکست و از کار افتادگی آنزیمی متابولیک دوپامین از طریق مونوآمین اکسیداز تشکیل این رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد. زمانی که تولید رادیکال‌های آزاد مشتق شده از اکسیژن بیش از توان سیستم آنتی اکسیدانی برای از بین بردن آن‌ها باشد، آسیب اکسیداتیو رخ می‌دهد (۱۵). در مطالعهٔ حاضر نیز از رزرپین برای ایجاد مدل پارکینسون در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با دوز یک میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به وسیلهٔ تزریق درون صفاقی طی دو روز متوالی استفاده شد.

همان‌طور که در نمودار مشخص شده، پس از تزریق رزرپین، در گروه پارکینسون نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار در زمان آزمون میله وجود داشت. بنابراین رزرپین باعث ایجاد جمود عضلات در گروه‌های پارکینسونی در مطالعهٔ حاضر شده است. یافته‌ها نشان می‌دهد که گرلین نقش مهمی در حفاظت نورون‌ها در بیماری پارکینسون و آلزایمر دارد و همچنین از جسم مخطط در برابر کاهش دوپامین حفاظت به عمل می‌آورد. (۱۶). شواهد اخیر نشان می‌دهد که تولید گرلین در بیماران پارکینسونی کاهش می‌یابد (۱۷). بر اساس مطالعات، گرلین به واسطهٔ خاصیت حفاظتیش ممکن است در صورت کاهش به آسیب‌پذیری نورون‌های دوپامینرژیک کمک کند (۱۸). گرلین همچنین می‌تواند آپوپتوز نورونی هیپوتالاموس و هیپوکامپ را مهار کند (۱۹) و با کاهش میکروگلیال، خواص محافظت نورونی ایجاد می‌کند (۲۰). در نمودار مشاهده شد که گروه پارکینسون -گرلین کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله نسبت به گروه پارکینسون دارد. بنابراین بر اساس تحقیقات انجام شده و همچنین طبق نتایج این آزمون می‌توان اثرات مفید گرلین در بیماری پارکینسون را تأیید کرد. گروه پارکینسون -گرلین در مقایسه با گروه پارکینسون -ورزش در روزهای آزمایش کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله داشته است. در نتیجه می‌توان گفت گرلین نسبت به ورزش در بیماری پارکینسون اثرات بیشتری دارد که البته نیاز به تحقیقات بیشتری است. گروه پارکینسون -گرلین در روز بیست و یکم نسبت به گروه نیکوتین -پارکینسون نیز کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله داشت.

[10] Visicular monoamine transporter 2
[11] Dopamine
[12] Reactive oxygen speciesj

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]

احتمالاً این نتیجه نیز می‌تواند به علت اثر بیشتر گرلین نسبت به نیکوتین باشد که نیاز به بررسی بیشتر دارد. طبق مطالعات انجام شده روی مغز حیوانات، ورزش هم در میزان دوپامین و هم در میزان سلول‌های عصبی تأثیری ندارد. اما در آن‌هایی که ورزش کرده بودند، سلول‌های مغزی به طور مؤثرتری از دوپامین استفاده کرده بود و ورزش باعث بهره‌وری بهتر مناطقی از مغز که سیگنال‌های دوپامین را دریافت می‌کنند، شده بود (از جمله جسم سیاه و گانگلیون بازال). بر اساس مطالعات مولکولی، اولین چیزی که محققین متوجه شدند این بود که حیواناتی که ورزش کرده بودند از ناقل دوپامین کمتر استفاده کردند، در نتیجه دوپامین در سیناپس‌های خود طولانیتر مانده و سیگنال‌های آن طولانی‌تر شده بود. در مرحلهٔ دوم، سلول‌های دریافت کنندهٔ سیگنال دوپامین فضای بیشتری برای اتصال دوپامین داشتند بنابراین می‌توانند سیگنال قوی‌تری ایجاد کنند (۲۱). اگرچه خیلی از نشانه‌های بیماری پارکینسون به اختلال نورون‌های مسیر دوپامینرژیک نیگروستریاتال مربوط است اما سیستم‌های ناقل عصبی[13] دیگری در این بیماری، مانند سیستم کولینرژیک -نیکوتینی درگیر است. مطالعات متعددی برای حمایت از نقش نیکوتین در محافظت در برابر پارکینسون وجود دارد (۲۲). همچنین بین تحریک گیرنده‌های نیکوتین و آزاد شدن دوپامین در جسم مخطط رابطهٔ مستقیم وجود دارد (۲۳).

جالب توجه است، مطالعات اخیر در بیماران پارکینسونی و مدل‌های آزمایشی نشان می‌دهد که چگالی گیرنده‌های نیکوتینی در مغز به‌ویژه در سیستم دوپامینرژیک نیگروستریاتال کاهش یافته است (۲۴). بر همین اساس و نتایج به دست آمده در این پژوهش در نمودار مشخص شد که گروه نیکوتین -پارکینسون در مقایسه با گروه پارکینسون کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله داشته است. همچنین در روز ۲۱ آزمایش در نمودار مشخص شد که این گروه نسبت به گروه پارکینسون کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله داشته است. گروه پارکینسون -نیکوتین در نمودار نسبت به گروه پارکینسون -ورزش نیز در زمان آزمون میله کاهش معنی‌داری داشته است. این گروه در تمام روزهای آزمایش نسبت به گروه کنترل در زمان آزمون میله افزایش معنی‌داری داشته است. این نتایج با این ایده که نیکوتین ممکن است با تحریک بیان عوامل سیگنالینگ محافظت نورونی در مغز از پارکینسون جلوگیری کند، هماهنگ است. به طور کلی این مطالعه نشان داد که دریافت گرلین درموش های صحرایی نر مدل پارکینسون تحت ورزش تردمیل توانسته سبب بهبود جمود عضلات و کاهش مدت زمان آزمون میله شود و شاید دلیل آن خاصیت حفاظتی گرلین در مقابل آسیب‌پذیری نورون‌های دوپامینرژیک باشد. از طرفی ورزش نیز از طریق مکانیسم‌های نوروپلاستی سیتی و اصلاح نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی می‌تواند در بهبود علایم بیماری پارکینسون مؤثر باشد.

منابع

1. Sperling SA, Geneser AC, Manning CA. Parkinson's disease dementia and dementia with lewy bodies. Lichtenberg PA, Mast BT. Carpenter BD, Loebach WJ. APA handbook of clinical geropsychology. 2015. p. 227-45.

2.Quik M, Bordia T, Zhang D, Perez XA. Nicotine and nicotinic receptor drugs: potential for Parkinson's disease and drug-induced movement disorders. Int Rev Neurobiol. 2015; 124: 247-71.

3. Rasmussen K, Hsu MA, Noone S, Johnson BG, Thompson LK, Hemrick-Luecke SK. The orexin-1 antagonist SB-334876 blocks antipsychotic treatment emergent catalepsy: implication for the treatment of extrapyramidal symptoms. Schizophr Bull. 2007; 33(6): 1291-7.

4. Dos Santos VV, Rodrigues AL, De Lima TC, de Barioglio SR, Raisman-Vozari R, Prediger RD. Ghrelin as a neuroprotective and palliative agent in Alzheimer's and Parkinson's disease. Curr Pharm Des. 2013; 19(38): 6773-90.

5. Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. Am J Phys Med Rehabil. 2013; 92(6): 523-32.

6. Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research. Nat Rev Neurosci. 2002; 3(3): 228-36.

7. Srinivasan R, Henley BM, Henderson BJ, Indersmitten T, Cohen BN, Kim CH, et al. Smoking-relevant nicotine concentration attenuates the unfolded protein response in dopaminergic neurons. J Neurosci. 2016; 36(1): 65-79.

8. Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Walsh JP, Hoffman MV, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2014; 63: 201-9.

9. Singh A, Naidu PS, Kulkarni SK. FK506 as effective

[13] Neurotransmitter systems

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]

adjunct to L-dopa in reserpine-induced catalepsy in rats. Indian J Exp Biol. 2003; 41(11): 1264-8.

10. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20: 35-8.

11. Uversky VN. Neuropathology, biochemistry, and biophysics of alpha-synuclein aggregation. J Neurochem. 2007; 103(1): 17-37.

12. Xilouri M, Brekk oR, Stefanis L. Autophagy and alpha synuclein: relevance to Parkinson's disease and related synucleopathies. 2016; 31(2): 178-92.

13. Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. Neurosci Lett. 2006; 396(1): 67-72.

14. de Freitas CM, Busanello A, Schaffer LF, Ricardo Peroza L, Nunes Krum B, Queiroz Leal C, et al. Behavioral and neurochemical effects induced by reserpine in mice. Psychopharmacology. 2016; 233(3): 457-67.

15. Fernandes VS, Santos JR, LEãO AH, Medeiros AM, Melo TG, Izídio GS, et al. Repeated treatment with a low dose of reserpine as a progressive model of Parkinson's disease. Behav Brain Res. 2012; 231(1): 154-63.

16. Andrews ZB. The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function. Trends Neurosci. 2010; 34(1): 31-40.

17.Unger MM, Moller JC, Mankel K, Eggert KM, Bohne K, Bodden M, et al. Postprandial ghrelin response is reduced in patients with Parkinson's disease and idiopathic REM sleep behavior disorder: a peripheral biomarker for early Parkinson's disease? J Neurol. 2011; 258(6): 982-90.

18. Bayliss JA, Lemus M, Santos VV, Deo M, Elsworth JD, Andrews ZB. Acylated but not des-acyl ghrelin is neuroprotective in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. J Neurochem. 2016; 137(3): 460-71.

19. Jiang H, Li LJ, Wang J, Xie JX. Ghrelin antagonizes MPTP-induced neurotoxicity to the dopaminergic neurons in mouse substantia nigra. Exp Neurol. 2008; 212(2): 532-7.

20. Moon M, Choi JG, Nam DW, Hong HS, Choi YJ, Oh MS, et al. Ghrelin ameliorates cognitive dysfunction and neurodegeneration in intrahippocampal amyloid-beta1-42 oligomer-injected mice. J Alzheimer Dis. 2011; 23(1): 147-59.

21. Giselle M, Petzinger MD. Does exercise impact Parkinson's. Parkinson's Disease Foundation. 2009; 800: 457-6676.

22. Elbaz A, Moisan F. Parkinson's disease: is there a strong environmental contribution. Rev Neural (Paris). 2010; 166(10): 757-63.

23. Pistillo F, Clementi F, Zoli M, Gotti C. Nicotinic, glutamatergic and dopaminergic synaptic transmission and plasticity in the mesocorticolimbic system: focus on nicotine effects. Prog Neurobiol. 2015; 124: 1-27.

24. Quik M, Campos C, Bordia T, Strachan JP, Zhang J, McIntosh JM, et al. α4β2 nicotinic receptors play a role in the nAChR-mediated decline in l-dopa-induced dyskinesias in parkinsonian rats. 2013; 71: 191-203.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.3.28]