The Effect of Exercise on Parkinson's Disease

Zeinab Rezaee[1], Sayed Mohammad Marandi[1*], Hojjatallah Alaei[2], Fahimeh Esfarjani[1]

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[2]Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article Info:

Received: **2 Sep 2020** ***Revised:*** **23 Nov 2020** ***Accepted:*** **12 Dec 2020**

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of early symptoms of Parkinson's disease, even in middle age and adolescence, has caused widespread concern. Physical activity is known as one of the non-pharmacological methods to reduce behavioral, motor, biochemical, cardiovascular, and mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease. Although the basis of such biological and molecular benefits is unknown, the antioxidant and anti-inflammatory properties of physical activity may improve the symptoms of Parkinson's disease. ***Conclusion:*** Although there is no definitive cure for Parkinson's disease, the use of medications along with adjunctive therapies, such as exercise, can be resulted in promising improvements. However, more research is required to achieve an exercise program that provides optimal benefits to patients' quality of life and reduces mortality.

Keywords:

1. Exercise
2. Parkinson Disease
3. Neuroprotection

***Corresponding Author:** Sayed Mohammad Marandi

E-mail: *s.m.marandi@spr.ui.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

تأثیر ورزش در بیماری پارکینسون

زینب رضایی[۱]، سید محمد مرندی[۱]*، حجت الله علایی[۲]، فهیمه اسفرجانی[۱]

[۱]گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۲ شهریور ۱۳۹۹ **اصلاحیه:** ۳ آذر ۱۳۹۹ **پذیرش:** ۲۲ آذر ۱۳۹۹

چـــــکیده

مقدمه: رواج علائم اولیهٔ بیماری پارکینسون، حتی در سنین میانسالی و جوانی، سبب بروز نگرانیهای گسترده‌ای شده است. فعالیت بدنی، به عنوان یکی از روشهای غیردارویی برای کاهش اختلالات رفتاری، حرکتی، بیوشیمیایی، قلبی عروقی و میتوکندریایی در بیماری پارکینسون شناخته شده است. علیرغم اینکه اساس چنین فواید بیولوژیکی و مولکولی ناشناخته است اما، ویژگیهای آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی فعالیت بدنی ممکن است علائم بیماری پارکینسون را بهبود بخشد. ***نتیجه‌گیری:*** اگرچه درمان قطعی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد، اما استفاده از داروها به همراه درمان‌های کمکی، مانند فعالیت ورزشی، می‌تواند پیشرفت‌های امیدبخشی ایجاد کند. با این‌حال برای دستیابی به برنامهٔ تمرینی که فواید بهینه‌ای در کیفیت زندگی بیماران ایجاد کند و مرگ و میر را کاهش دهد، تحقیقات بیشتری مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی:

۱. ورزش
۲. بیماری پارکینسون
۳. محافظت نورونی

***نویسنده مسئول:** سید محمد مرندی

پست الکترونیک: *s.m.marandi@spr.ui.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

مقدمه

با افزایش سن، احتمال ابتلا به اختلالات شناختی در بیماران پارکینسونی به ۶ برابر افراد سالم افزایش می‌یابد (۱). همچنین، زندگی بدون فعالیت یا انجام فعالیت ناکافی می‌تواند سبب بروز علائم بیماری در بخش‌های حرکتی و پیش‌حرکتی مغز، ایجاد پیری زودرس در سنین جوانی و بروز بیماری‌های با منشأ عصبی در سنین پایین شود (۲). اختلالات تخریب نورونی سبب کاهش پیشرونده ساختار و یا عملکرد نورونی، نقص میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی نورون‌ها می‌شود. اما، دلیل اصلی ایجاد این اختلالات هنوز ناشناخته باقی مانده است (۳). درباره علت بروز بیماری پارکینسون پژوهش‌های متعددی انجام شده که نشان می‌دهد اختلالات ژنتیکی با محرک‌های محیطی همراه می‌شوند و پارکینسون را ایجاد می‌کنند (۴). جسم سیاه پارس کامپکتا[1] یک ناحیه از مغز است که نسبت به نواحی دیگر آن حاوی میکروگلیای بیشتر و استروسیت‌های کمتر می‌باشد و بیشتر در معرض التهاب نورونی قرار دارد. به همین دلیل در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی آسیب بیشتری می‌بینند (۵). مسیر دوپامینرژیک، یکی از چهار مسیر اصلی نورونی در مغز و مسئول اصلی ایجاد حرکت در بدن است که از طریق آن ترانسمیتر دوپامین از یک طرف مغز به طرف دیگر حرکت می‌کند (۶). مهم‌ترین علامت پاتولوژیکی بیماری پارکینسون، کاهش نورون‌های دوپامینرژیک و بروز انکلوزین‌های[2] سیتوپلاسمیک است که لوی‌بادی[3] (LBs) نامیده می‌شوند (۷). این بیماری دو مشخصه پاتولوژیکی اصلی دارد: ۱) آپوپتوز نورون‌های دوپامین ناشی از استرس اکسیداتیو و تولید گونه های فعال اکسیژن[4] (ROS)، که سختی و کندی حرکات و ناتوانی در حفظ قامت را ایجاد می‌کند. ۲) تشکیل لوی‌بادی‌ها که حاوی پروتئین آلفا -سینوکلئین[5] می‌باشند (۸). در واقع، سیستم دوپامینرژیکی نقش بسیار مهمی در سازماندهی عملکردی عقده‌های قاعده‌ای[6] مغز و برنامه‌ریزی و کنترل طرح‌های پیچیده حرکات عضلانی دارد، که در بیماری پارکینسون آسیب می‌بینند. با توجه به ترشح گیرنده‌های دوپامین، D1 (تحریکی) و D2 (مهاری)، دو مسیر برای عقده‌های قاعده‌ای تعریف می‌شود: مسیر مستقیم (حاوی گیرنده‌های D1)، که سبب تسهیل حرکت می‌شوند و مسیر غیر مستقیم (حاوی گیرنده‌های D2)، که نقش مهاری در انجام حرکات دارد (۹). آزادسازی دوپامین از پایانه‌های دوپامینرژیک استریاتوم، سبب تحریک مسیر مستقیم و مهار مسیر غیرمستقیم می‌شود. روشن است که در اثر آسیب سیستم دوپامینرژیک و کاهش تأثیر برگیرنده‌های دوپامین، به تدریج انجام حرکت سخت و کندتر شده، به نحوی که بیمار در راه رفتن و تعادل نیز دچار مشکل می‌شود (۱۰). داروهای در دسترس برای درمان بیماری پارکینسون، تنها به صورت موقتی سبب بهبود علائم بیماری می‌شوند و روش‌های درمانی که پیشرفت بیماری را متوقف کنند، هنوز ضعیف هستند (۱۱). به‌علاوه، چون نورون‌های دوپامینرژیک باقیمانده در مراحل ابتدایی بیماری، کاهش دوپامین را جبران می‌کند، اغلب علائم بیماری زمانی آشکار می‌شوند که تقریبا ۶۰ درصد نورون‌های جسم سیاه از بین رفته باشد و روش‌های درمانی بعداز این مرحله به کار می‌رود. اما، اغلب به دلیل شدت یافتن بیماری، بهبود شرایط به کندی و سخت صورت می‌گیرد. به‌علاوه، بروز مقاومت دارویی سبب پیشرفت بیشتر بیماری می‌شود و نتایج ناشی از درمان را محدود می‌کند (۱۲).از طرفی، فعالیت بدنی سبب افزایش اندوژنز سیستم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش سطوح آسیب اکسیداتیو در مغز می‌شود. تأثیر تمرین در بازیابی رفتاری، میتوکندریایی و بیوشیمیایی ناشی از بیماری پارکینسون به عوامل زیادی از جمله نوع، شدت و مدت برنامه تمرین بستگی دارد (۱۳). تمرین شدید می‌تواند سبب افزایش استرس اکسیداتیو در مغز شود اما تمرین با شدت پایین ممکن است از مغز در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت کند (۱۴). بنابراین، تلاش برای رسیدن به شدت بهینه تمرین از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۶-۱۵). در این مطالعه مروری، تغییرات ناشی از بیماری پارکینسون بر برخی فاکتورهای مؤثر در عملکرد میتوکندریایی، بیوشیمیایی و شناختی و تأثیر فعالیت بدنی بر این تغییرات بررسی می‌گردد. ضمن اینکه تمرکز ویژه‌ای بر القای بیماری و بررسی مطالعات انجام شده در نمونه‌های حیوانی صورت می‌گیرد. برخی فاکتورهای مؤثر در بیوژنز میتوکندریایی و محافظت نورونیAMPK[7]، تنظیم‌کننده مهم تعادل انرژی در کل بدن می‌باشد. در عضله اسکلتی، AMPK بعد از فعالسازی سبب تنظیم اکسیداسیون اسیدهای چرب به وسیله فسفوریلاسیون استیل‌کوآکربوکسیلاز[8] و افزایش بیوژنز میتوکندریایی می‌شود. AMPK، این عمل را از طریق بیان پروتئین‌های حیاتی در عملکرد میتوکندریایی مانند، سیترات سنتتاز[9] (CS) و سوکسینات دهیدروژناز[10] (SDH) انجام می‌دهد. به علاوه AMPK، از طریق افزایش سطوح کواکتیویتور آلفای گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم گاما[11] (PGC-1α) و دیگر پروتئین‌های میتوکندریایی هم سبب پیشرفت بیوژنز میتوکندریایی می‌شود (۱۷). بر اساس مطالعات، فعال کننده تکثیر پراکسی زوم گاما[12] (PPARγ)، فاکتور دیگری است که روی عملکرد میتوکندریایی اثر دارد. با افزایش پتانسیل غشای میتوکندریایی از سلول‌ها

[1] Substantia Nigra Pars Compacta
[2] Inclusion
[3] Lewy Bodies; LBs
[4] Reactive oxygen species; ROS
[5] α-Sinuclein
[6] Basal Ganglia
[7] Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase
[8] Acetyl-CoA carboxylase
[9] Citrate Synthase; CS
[10] Succinate Dehydrogenase; SDH
[11] Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha
[12] Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

در برابر آپوپتوز محافظت می‌کند و سبب بازسازی سطوح ATP مغز می‌شود (۱۸). PGC1α، علاوه بر عمل کردن به‌عنوان فعال‌کننده نسخه برداری از PPARγ، می‌تواند برای سایر فاکتورهای نسخه برداری مانند گیرنده‌های فاکتور ۱ و ۲ تنفس هسته‌ای[13] (NRF-1 & 2) و فاکتور A نسخه برداری میتوکندریایی[14] (TFAM)، نیز باشد. TFAM، یک فاکتور نسخه برداری ضروری برای تنظیم نسخه برداری از ژن میتوکندریایی و تکثیر DNA می‌باشد (۱۸). همچنین، PGC-1α بیان آنزیم‌های پاک کننده ROS را تحریک می‌کند و سبب حفاظت از سلول‌های نورونی در برابر استرس اکسیداتیو و کاهش مرگ سلولی می‌شود. با این حال، اخیرا پژوهش‌هایی نشان داده‌اند که افزایش زیاد در بیان PGC-1α سبب فعالیت بالای میتوکندریایی و افزایش تولید ROS می‌شود. به این ترتیب، مرگ سلولی در نورون‌های دوپامینرژیک افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد در مطالعات مرتبط با نقش PGC-1α در پارکینسون نتایج متناقضی وجود دارد (۱۸). با افزایش سن، بیان PGC-1α و ژن‌های بالادست و پائین دست آن کاهش می‌یابد. در میان ژن‌های بالادست و فاکتورهای نسخه برداری شناخته شده که بیان PGC-1α را کنترل می‌کنند AMPK و پروتئین سیرتوین ۱[15] (SIRT1)به روشنی تحت تأثیر فرایند سالمندی قرار گرفته و بیانشان کاهش می‌یابد (۱۹). با این حال، رزنیک[16] و همکاران (۲۰۰۷)، عدم تغییر در بیان AMPK را در طول زندگی بیان کردند (۲۰). اخیرا یک میوکاین[17] وابسته به PGC-1α، به نام FNDC5[18] کشف شده است، که در طی فعالیت بدنی، از عضله رها می‌شود و بعضی فواید متابولیکی ناشی از تمرین را تحریک می‌کند (۲۱). در واقع آیریزین، مایوکاین جدیدی است که از FNDC5 ترشح شده و با تبدیل بافت چربی سفید به قهوه‌ای و ایجاد خاصیت گرمازایی بر چاقی و تنظیم وزن، متابولیسم و هموستاز گلوکز تأثیر می گذارد (۲۳-۲۲). به همین دلیل تنظیم ترشح آن در بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت، بیماری‌های قلبی -عروقی و حتی بیماری‌های با منشأ تخریب نورونی مانند پارکینسون و آلزایمر بسیار حائز اهمیت است (۲۵, ۲۴, ۲۱). همچنین، عامل عصبی تغذیه‌ای مشتق از مغز[19] (BDNF)، مهم‌ترین نوروتروفین[20](NT) می‌باشد که به‌عنوان ژن پایین دست PGC-1α شناخته شده و بر رشد، بقا، سلامت انواع گونه‌های نورونی، انتقال سیناپسی و تحریک پذیری نورونی اثر می‌گذارد و مولکول اصلی درگیر در حافظه و یادگیری می‌باشد (۲۶). علاوه بر تأثیر اصلی FNDC5 روی بافت چربی، پژوهش‌های تکمیلی حاکی از آنست که افزایش بیان آن، سبب راه‌اندازی مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF در هیپوکمپ[21] و استریاتوم، که ساختارهای مهمی برای عملکردهای شناختی به ویژه یادگیری و حافظه می‌باشند صورت می‌گیرد (۲۷، ۲۵، ۲۱). با توجه به تأثیرات محافظتی BDNF روی نورون‌ها، به‌ویژه در بیماری‌های ناشی از اختلالات نورونی و شناختی مانند پارکینسون، آلزایمر، صرع و افسردگی، هر روشی که بتواند سبب افزایش بیان این ژن گردد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲۹-۲۸). هر چند، ممکن است افزایش بیش از حد بیان آن عامل اصلی بروز بیماری‌های با اختلالات نورونی باشد (۳۰). با این حال، فعالیت بدنی، با تنظیم BDNF ممکن است روی بهبود و سلامت ذهن موثر باشد و سبب پیشرفت عملکرد شناختی شود (۳۲-۳۱). بر اساس مطالعات، تمرین استقامتی در نمونه‌های انسانی و حیوانی سبب افزایش بیان BDNF در خون، بعضی نواحی مغز و بافت‌های عضلانی شده است. به‌ویژه به دنبال تمرین استقامتی، بهبود یادگیری، حافظه فضایی و افزایش محافظت نورونی در نمونه‌های حیوانی پارکینسون گزارش شده است (۳۵-۳۳). هر چند، به دلیل استفاده از برنامه‌های تمرینی مختلف، بعضی از مطالعات چنین ارتباطی را گزارش نکرده‌اند (۱۵). از طرفی، لندرز[22] و همکاران (۲۰۱۳)، تأثیرات مخرب ناشی از استرس فعالیت ورزشی را بر محافظت نورونی و یادگیری نشان دادند (۳۶). تناقض‌های موجود، اهمیت دستیابی به شدت، مدت و نوع فعالیت ورزشی مناسب که اثرات مفیدی را ایجاد کند و تحقیق بیشتر در این زمینه را مشخص می‌نماید. SIRT1 نیز، به‌عنوان تنظیم‌کننده کارآمد تأثیرات مفید ناشی از تمرین شناخته شده است. این پروتئین، بیوژنز میتوکندریایی و تنظیم متابولیسم را از طریق توانایی آن برای داستیلاسیون و فعال کردن PGC-1α تعدیل می‌کند. سیرتوین‌ها به انرژی سلول و موقعیت ردوکس سلول حساس هستند که به آن‌ها نقش سنسورهای متابولیک می‌دهد. از آنجا که نقص میتوکندریایی با افزایش تولید ROS به‌ویژه در مغز مرتبط است (۳۷)، با افزایش سن، به علت کاهش پروتئین SIRT1 یا افزایش p53، بیان PGC-1α و تأثیرات مفید ناشی از آن کاهش و فاکتورهای تخریبی و التهابی افزایش می‌یابد (۱۹-۱۸).

فعالیت بدنی و بیوژنز میتوکندریایی

از سال ۱۹۲۶ مشخص شد که بین محتوای میتوکندریایی و فعالیت بدنی ارتباطی وجود دارد. مطالعات بعدی نشان داد بافت‌هایی که فعالیت مداوم دارند مانند قلب و مغز محتوای میتوکندریایی بیشتری دارند و فعالیت آنزیم‌های کلیدی میتوکندریایی در این بافت‌ها زیاد می‌باشد. اما، مکانیسم فاکتورهای تنظیم‌کننده بیوژنز میتوکندری در هنگام ایجاد تحریک مانند فعالیت بدنی

[13] Nuclear Respiratory Factor-1; 2 & NRF-1
[14] Mitochondrial Transcription Factor A; TFAM
[15] Silent Mating Type Information Regulation 2 Homolog; SIRT1
[16] Reznick
[17] Myokine
[18] Fibronectin Type Iii Domain-Containing Protein 5
[19] Brain Derived Neurotrophic Factor; BDNF
[20] Neurotrophin; NT
[21] Hippocampus
[22] Landers

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

هنوز ناشناخته است (۳۸، ۲۰). مغز، یک ارگان متابولیک است که برای تأمین نیاز به انرژی هنگام انجام فعالیت، میتوکندری‌های فراوانی دارد و همچنین به خستگی مرکزی بسیار حساس می‌باشد. به دنبال خستگی مرکزی آسیب در اکسیژناسیون، تغییر در نوروترانسمیترها و آسیب در حرکت‌های رفتاری مشاهده می‌شود (۴۰-۳۹). هر چند، این توافق کلی وجود دارد که تمرین، تحریک کننده قدرتمندی برای افزایش ظرفیت میتوکندریایی است. با این حال، هنوز پژوهش‌ها برای یافتن سطح بهینه تمرین که روی بیوژنز میتوکندریایی مؤثر باشد، ادامه دارد (۳۸، ۳۲). تأثیر شدت‌های مختلف تمرینی روی تغییرات مولکولی نامشخص باقی مانده است (۱۷). در این میان، فعالیت استقامتی یک روش قدرتمند برای بهبود سلامتی و عملکرد است. یکی از مهم‌ترین سازگاری‌های ناشی از تمرین استقامتی، افزایش عملکرد و محتوای میتوکندریایی در عضلات تمرین کرده می‌باشد. با این حال، تأثیر فعالیت استقامتی روی عملکرد میتوکندریایی مغز مخصوصا در انواع بیماری‌های تحلیل برنده عصبی کمتر مورد توجه قرار گرفته است (۳۸). به طور کلی، فعالیت بدنی در بیماری‌های تحلیل برنده عصبی مختلف، خاصیت محافظت نورونی دارد. اخیرا دو فرضیه درباره بیماری پارکینسون مطرح شده است: یکی اینکه فعالیت بدنی، از نورون‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و فرضیه دوم اینکه ورزش بیان فاکتورهای تروفیک مانند BDNF و دیگر فاکتورهایی که در بقا و عملکرد نورونی مؤثر هستند را بهبود می‌بخشد (۳). فعالیت بدنی حاد سبب افزایش در تولید ROS و استرس اکسیداتیو می‌شود و فعالیت منظم منجر به تحریک تولید آنتی اکسیدان‌ها و بازسازی DNA می‌گردد و بیان گیرنده‌های گلوتامات، که سبب ایجاد سمیت نورونی می‌شوند را کاهش می‌دهد (۴۱). علاوه بر اینکه افزایش در سطوح BDNF، یکی از مکانیسم‌های مهم ناشی از فعالیت در افزایش یادگیری است، امکان دارد تمرین، فاکتورهای دیگری که باعث فراگیری اطلاعات جدید می‌شوند را تعدیل کند (۱۷). برای مثال، پس از فعالیت استقامتی، افزایش نوروژنز در هیپوکمپ سبب پیشرفت در عملکرد حافظه فضایی و افزایش تسلط حیوان به محیط پیرامون می‌شود. تعدیل فرایندهای مرکزی به وسیله فعالیت بدنی نه تنها برای یادگیری مهم است، بلکه در حفظ پیچیدگی آناتومیکی CNS هم تاثیر دارد (۹). فعالیت بدنی، از طریق تحریک PGC-1α و فعالسازی ERRα، سبب افزایش بیان FNDC5 و افزایش سطوح BDNF می‌شود. به طور جالب، BDNF همچنین می‌تواند از طریق فیدبک منفی سیگنال‌هایی برای کاهش بیان FNDC5 جهت ایجاد هموستاز داشته باشد (۲۱). در سال ۲۰۱۳، ران[23] و همکاران گزارش کردند در اثر ۳۰ روز فعالیت استقامتی روی چرخ گردان، بیان BDNF از طریق مسیر سیگنالینگ PGC-1α/FNDC5/BDNF در هیپوکمپ موش‌های صحرایی- نه سایر قسمت‌های مغز -افزایش می‌یابد (۲۱)، در حالیکه، استینر[24] و همکاران (۲۰۱۱)، با استفاده از یک برنامه تمرینی طولانی‌تر و شدیدتر، بیش تنظیمی بیان PGC-1α در بخش‌های دیگر مغز علاوه بر هیپوکمپ را گزارش کردند و این اهمیت شدت برنامه تمرینی را روی فاکتورهای مختلف فیزیولوژیکی و شناختی بیان می‌کند (۴۲).

القای بیماری پارکینسون در مدل‌های حیوانی

مدل‌های آزمایشگاهی به‌عنوان روش‌هایی برای بررسی علت بیماری و روش‌های درمانی در انواع اختلالات مطرح می‌شوند. در این مطالعات، از تزریق مواد نوروتوکسین به درون نواحی خاصی از مغز حیوانات، برای ایجاد مدل حیوانی پارکینسون استفاده می‌شود (۴۳). مطالعات ژنتیکی تاکنون، فهم مسیرهای مولکولی مهم در پاتوژنز بیماری پارکینسون را بهبود بخشیده است. در میان موادی که سمیت را در نورون‌ها ایجاد می‌کنند 6-OHDA[25]، MPTP[26]، پاراکوات[27] و روتنون[28] برای ایجاد مدل پارکینسون کاربرد دارند(۷). حدود سال ۱۹۷۰، اولین مدل حیوانی پارکینسون با مرگ نورونی دوپامینرژیک، از طریق تحریک 6-OHDA ایجاد شد. تجمع این ماده در سیتوزول، سبب تولید ROS، غیرفعال شدن ماکرومولکول‌های بیولوژیکی، تخریب کمپلکس I میتوکندریایی و سرانجام کاهش فزاینده نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود. چون 6-OHDA از سد خونی -مغزی عبور نمی‌کند، القای آن از طریق دستگاه استریوتاکس[29] به جسم سیاه، دسته میانی مغز جلویی[30] (MFB) یا استریاتوم، صورت می‌گیرد (۴۴). در مقابل، سه ماده سمی دیگر، با مکانیسم های متفاوت از سد خونی مغزی عبور می کنند، اما، به طور مشابه از طریق مهار کمپلکس I میتوکندریایی و افزایش ROS سبب تخریب نورون‌های دوپامین می‌شوند (۷). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت نورون‌های دوپامینرژیک به مهار کمپلکس I میتوکندریایی واکنش ویژه نشان داده و تخریب می‌شوند (۲۴).

فعالیت بدنی در مدل‌های حیوانی بیماری پارکینسون

مطالعات در این زمینه روی نمونه‌های حیوانی، بیشتر به دو دسته فعالیت اجباری روی نوارگردان و فعالیت اختیاری روی چرخ گردان، تقسیم می‌شوند. نوارگردان، حیوان را مجبور می‌کند تا طبق برنامه مشخصی فعالیت کند، ولی مدت و زمان استفاده از چرخ گردان برای حیوان آزاد است. هر کدام مزایا و معایبی دارند؛ نوارگردان، بیشتر به فعالیت‌های ورزشی در انسان شباهت دارد اما، استرس ناشی از آن می‌تواند روی یافته‌ها مؤثر باشد (۴۵، ۳۶). چرخ گردان، معمولا در دوره تاریکی انجام

[23] Wrann
[24] Steiner
[25] 6-hydroxydopamine
[26] 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine
[27] Paraquate
[28] Rotenone
[29] Stereotaxy
[30] Medial Forebrain Bundle; MFB

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

می‌شود، و نوارگردان برای راحتی انجام مطالعه در دوره روشنایی، که زمان استرحت حیوان است، اجرا می‌گردد و این می‌تواند سبب افزایش استرس بر حیوان شود (۳۶). در مورد بیماری پارکینسون، اکثر مطالعات روی دوره پس از ابتلا متمرکز شده‌اند، و به نقش پیشگیرانه ورزش قبل از بروز بیماری کمتر توجه شده است (۴۷-۴۳، ۳۸، ۲۴). تأثیر تمرین روی بیوژنز میتوکندریایی نیاز به پژوهش‌های گسترده‌ای دارد و فواید ناشی از آن در این بیماری کاملا مشخص نیست، هر چند، به طور نسبی به‌عنوان یک روش برای جلوگیری یا کاهش اختلالات ناشی از سالمندی شناخته شده است (۴۸). در سال ۲۰۰۱ دیان[31] و همکاران شواهد کافی برای حمایت یا تکذیب اثرات سودمند ناشی از تمرین در بیماران پارکینسونی دریافت نکردند (۴۹). با این حال مطالعات بسیاری نشان دادند که تمرین با افزایش سرعت، قدرت، تعادل و بهبود کیفیت زندگی مرتبط با سلامت می‌تواند در بیماری پارکینسون مؤثر باشد (۴۵، ۲۴).برنامه تمرینی می‌تواند با افزایش فعالیت SIRT1 و کارآمدی سیستم آنتی اکسیدانی در بهبود اختلالات ناشی از بیماری پارکینسون مؤثر باشد. احتمال دارد پاکسازی ROS به دلیل تحریک و افزایش بیان SIRT1 پس از تمرین باشد (۳۷, ۵۱). نحوه اجرای برنامه تمرینی از عوامل مؤثر در بیان SIRT1 می‌باشد، زیرا فعالسازی مسیرهای بیوژنز میتوکندریایی به شدت و مدت فعالیت تمرینی وابسته است (۳۷). هر چند براساس مطالعات، فعالیت تمرینی با شدت متوسط، که بیش از یک ماه ادامه داشته باشد، نسبت به فعالیت بیشینه تأثیر بیشتری در افزایش بیان ژن‌های مؤثر در بیوژنز میتوکندریایی دارد (۵۲). پولتون و موير[32] (۲۰۰۵)، گزارش کردند در صورتی که تمرین در زمان کوتاهی پس از تخریب با 6-OHDA، آغاز شود سبب بازسازی نوروشیمیایی دوپامین می‌شود، اما ریکاوری حرکتی صورت نمی‌گیرد (۵۳). گزارش گرک[33] و همکاران (۲۰۱۰)، نشان داد که سه ماه دویدن قبل از تزریق MPTP روی محافظت نورونی اثر دارد، ولی اگر نوارگردان برای موش حاوی استرس باشد، حتی تمرین هم می‌تواند سبب کاهش بیان تیروزین هیدروکسیلاز[34] و کاهش نورون‌های دوپامین شود (۱۲). لندرز و همکاران در سال ۲۰۱۳ و رئال[35] و همکاران در سال ۲۰۱۷، نیز نشان دادند استرس ناشی از دویدن روی نوارگردان سبب تخریب حافظه فضایی و یادگیری در موش‌های صحرایی پارکینسونی تمرین کرده نسبت به موش‌های صحرایی مشابه بدون تمرین می‌شود (۵۴, ۳۶). در مقابل، در تحقیقی که توسط رضایی و همکاران در سال ۲۰۱۹ انجام شد، نشان داده شد تمرین استقامتی زیربیشینه، سبب کاهش اختلالات رفتاری، شناختی و تخریب نورونی در موش‌های صحرایی پارکینسونی مدل 6-OHDA می‌شود (۲۵). همچنین، در مطالعه دیگری توسط همین نویسندگان مشاهده شد تخریب ناشی از تزریق 6-OHDA سبب افزایش جبرانی در بیان برخی فاکتورهای متابولیکی و میتوکندریایی، مانند PGC-1α و SIRT1 می‌شود (۱۳). همسو با این پژوهش، پاتکی و لاو[36] (۲۰۱۱)، نیز افزیش جبرانی در بیان PGC-1α را به دنبال القای بیماری پارکینسون در رت ها گزارش کردند (۵۵). نکته قابل توجه اینست که این پاسخ جبرانی نمی‌تواند به طور چشمگیری اختلالات رفتاری و بیوشیمیایی در موش‌های صحرایی بیمار را کاهش دهد. اما، تمرین استقامتی سبب راه اندازی مسیرهای سیگنالینگی می‌شود که با افزایش بیان ژن‌های میتوکندریایی، این اختلالات را کاهش می‌دهد. به نحوی که بر اساس مطالعات، موش‌های صحرایی پارکینسونی تمرین کرده نسبت به بدون تمرین به طور معناداری در تست‌های رفتاری مربوط به یادگیری، حافظه فضایی، تعادل در راه رفتن، بازیابی وزن و بیان فاکتورهای میتوکندریایی نتایج بهتری نشان دادند (۵۷، ۵۶، ۴۶). بنابراین، افزایش جبرانی بیان برخی فاکتورها در اثر تخریب ناشی از ماده سمی و القای بیماری پارکینسون به تنهایی نمی‌تواند مانع مرگ میتوکندریایی و آپوپتوز نورونی شود (۵۵). با این حال، پتاکس[37] و همکاران (۲۰۰۹)، گزارش کردند تمرین استقامتی اختلالات رفتاری و حرکتی ناشی از بیماری پارکینسون را کاهش می‌دهد، اما روی بیان تیروزین هیدروکسیلاز، به‌عنوان یک شاخص از بازسازی نورون‌های دوپامین، تأثیری ندارد (۴۷). به طور کلی، با توجه به پیچیده بودن مکانیسم‌های درگیر در بیماری پارکینسون و همچنین عملکرد میتوکندری‌ها در این بیماری، رسیدن به برنامه تمرینی مناسب برای دریافت نتیجه مطلوب و رفع تناقض در یافته‌ها نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد(۵۸).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد بیماری پارکینسون در دهه‌های آینده گسترش بیشتری بیابد و این مسأله، تلاش برای ارزیابی روش‌های پیشگیرانه و پیامدهای ناشی از بیماری را ضروری می‌کند (۶). هر چند، درمان قطعی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد و روش‌های موجود، با هدف کاهش علائم بیماری انجام می‌شوند، با این حال، پژوهشگران تلاش می‌کنند تا استراتژی‌های مناسب برای محافظت از نورون‌ها و بازسازی نورون‌های آسیب دیده را بیابند (۴۷). به طور کلی، تمرینات قلبی عروقی که سبب افزایش ضربان قلب و مصرف اکسیژن می‌شود به نظر می‌رسد که فوایدی در بیماری پارکینسون داشته باشد که بعضی از این فواید بلافاصله پس از یک جلسه فعالیت نمایان می‌شود و علائمی مانند لرزش، کندی

[31] Deane
[32] Poulton and Muir
[33] Gereck
[34] Tyrosine Hydroxyls
[35] Real
[36] Patki & Lau
[37] Pothakos

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

حرکات و خستگی کاهش می‌یابد. همچنین، بعد از چند هفته تمرین روی نوارگردان علائمی مانند بهبود تعادل، گام برداشتن و پیشرفت کیفیت زندگی گزارش شده است (۵۹). کاهش در تعداد میتوکندری‌ها در سالمندی و در بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند اختلالات تخریب نورونی، سرطان و دیابت، تأثیرات مخرب زیادی ایجاد می‌کند (۶۰). بر اساس مطالعات، پس از بروز آسیب‌های مغزی، خود بافت مغز فعالیت‌های جبرانی برای کاهش نقایص ایجاد شده آغاز می‌کند، اما کافی نیست و برای رسیدن به شرایط مطلوب نیازمند محرکی مانند فعالیت تمرینی می‌باشد. این نکته با مقایسه نتایج مربوط به موش‌های صحرایی پارکینسونی تمرین کرده و بدون تمرین تائید می‌شود (۶۱، ۵۵، ۱۳). هر چند در مراحل پیشرفته بیماری، تأثیرات مثبت تمرین یا هر روش دیگری روی بازسازی نورون‌های دوپامین گزارش نشده است. با این حال، این نکته اهمیت دارد که حتی در حالت پیشرفته بیماری نیز، تمرین روی الگوی راه رفتن، تعادل، اختلالات حرکتی و رفتاری تأثیر مثبتی داشته است (۴۷). به تازگی مطالعه‌ای گزارش کرده که تأثیر مخرب ناشی از تزریق ماده نوروتوکسین در ایجاد اختلالات رفتاری، کاهش وزن و نقص در بیان فاکتورهای بیوشیمیایی در موش‌های صحرایی پارکینسونی سالمند بیشتر از موش‌های صحرایی جوان است، که این نتیجه اثر تخریب نورونی ناشی از القای بیماری را وابسته به سن نشان می‌دهد (۵۶). قابل توجه است که هر چند بیماری پارکینسون مربوط به دوره سالمندی است، اما متاسفانه اکثر تحقیقات در این زمینه، روی موش‌های صحرایی جوان انجام شده است. از دلایل کمبود مطالعات در زمینه موش‌های صحرایی پارکینسونی سالمند، اثر احتمالی بیهوشی ناشی از جراحی روی افزایش مرگ و میر حیوانات و از طرفی عدم تمایل حیوانات سالمند به انجام تمرینات ورزشی، افزایش هزینه و افزایش زمان رسیدن به نتیجه مطلوب می‌باشد. اما، با این حال تحقیقات روی موش‌های صحرایی سالمند ضروری به نظر می‌رسد (۶۲). ضمن اینکه هیچ تحقیقی تاکنون اثر همزمان سن و فعالیت ورزشی را بر موش‌های صحرایی پارکینسونی بررسی نکرده است، که به نظر می‌رسد موضوع تحقیق جالبی برای آینده باشد. بنابراین، قابل توجه است که انجام تمرین منظم در سال‌های جوانی می‌تواند نقش محافظت نورونی بیشتری داشته باشد و بروز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی در سالمندی را کاهش دهد. نکته دیگر در انجام این تحقیقات توجه به تمرین پیشگیرانه، قبل از ابتلا به بیماری، و یا تمرین درمانی، پس از ابتلاست. در این باره نیز در زمینه تمرینات پیشگیرانه، تحقیقات محدود می‌باشد و اکثر نتایج مربوط به بررسی شرایط بیماری و تأثیر فعالیت ورزشی پس از ابتلا به بیماری است. توجه به این نکته نیز در کسب نتایج متفاوت و ارزیابی آن‌ها حائز اهمیت است. به‌ویژه، با توجه به مطالعه گارسیا[38] و همکاران در سال ۲۰۱۷ و تأثیر زمان نمونه‌گیری روی بازسازی نورون‌های دوپامین پس از القای بیماری پارکینسون، به نظر می‌رسد بررسی تأثیر زمان آغاز فعالیت تمرینی و اثر بخشی مدت‌های مختلف تمرین، در روند بازسازی اختلالات ناشی از بیماری اهمیت ویژه‌ای در مطالعات آتی داشته باشد (۵۲). به‌علاوه، محل تزریق ماده نورتوکسین در مغز مدل‌های حیوانی نیز، می‌تواند از دیگر دلایل تناقض در نتایج تحقیقات باشد. تزریق در MFB، سبب تخریب سریع و انتخابی نورون‌های دوپامین در ترمینال‌های منتهی به استریاتوم و جسم سیاه می‌شود و نقص‌های شناختی طولانی مدت ایجاد می‌شود. یک اشکالی که در این زمینه وجود دارد این است که به سرعت حجم بالایی از نورون‌های دوپامین تخریب می‌شوند و کمی از شرایط بالینی ایجاد بیماری متفاوت می‌شود. همچنین، زمان بیشتری لازم است تا روش‌های مختلف درمانی که سبب بازسازی نورون‌های دوپامینرژیک می‌شوند، نتایج مثبت را ایجاد کنند (۴۵). با این حال، یکی از بهترین روش‌های ایجاد بیماری پارکینسون در مدل‌های حیوانی، از طریق تزریق یک طرفه ماده سمی در MFB می‌باشد (۶۳). روش دیگر برای ایجاد مدل بیماری پارکینسون، تزریق ماده سمی به ناحیه استریاتوم می‌باشد، که نسبت به MFB مرگ سلولی کندتر و پیشرونده‌ای را ایجاد می‌کند. مزیت اصلی تخریب این ناحیه، آسیب اختصاصی به نورون‌های دوپامینرژیک می‌باشد که شرایط را برای بررسی استراتژی‌های محافظت نورونی مهیا می‌کند، اما، مشکل اصلی این روش این است که آسیب اختصاصی به نورون‌های دوپامین سبب اختلالات رفتاری پیچیده‌تری می‌شود و بررسی شرایط مشکل‌تر می‌باشد (۲۴). با این حال، مطالعات حیوانی در این زمینه، بیشتر روی تزریق 6-OHDA و MPTP به نواحی MFB و استریاتوم تمرکز دارد. بنابراین، با توجه به مکانیسم‌های ناشی از نوع ماده سمی و محل تخریب، نتایج تحقیقات می‌تواند متفاوت و متناقض باشد. به طور کلی، با توجه به اینکه میزان تزریق ماده نوروتوکسین برای ایجاد بیماری پارکینسون، زمان تزریق، سن و گونه حیوانات، نوع و شدت برنامه تمرینی و زمان آغاز دوره تمرینی در بازسازی شرایط بیوشیمیایی و رفتاری به دنبال تمرین مؤثر است (۶۴)، نتایج مطالعات در این زمینه متناقض است و شناسایی مکانیسم‌های زیربنایی و دستیابی به بهترین برنامه تمرینی نیاز به پژوهش‌های بیشتری دارد (۶۱، ۵۹). به طور کلی، بیماری پارکینسون اختلالات بیوشیمیایی و میتوکندریایی مختلفی را ایجاد می‌کند، که به مرور زمان سبب بروز نواقص کلی و سرانجام مرگ بیمار

[38] Garcia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]
[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

می‌شود. تا کنون دارویی برای درمان قطعی این بیماری شناخته نشده است، اما، روش‌های کمکی مانند استفاده از انواع فعالیت‌های بدنی نتایج امید بخشی در این زمینه داشته است. هر چند برای تشخیص مکانیسم‌های زیربنایی هنوز تحقیقات گسترده‌ای مورد نیاز است. پژوهش‌ها در این زمینه از حساسیت بالایی برخوردار است و اطلاعات محدود در دسترس، ضرورت پژوهش‌های گسترده‌تر را نمایان می‌کند (۶۲، ۵۶). نتایج پژوهش‌ها حاکی از آن است که فعالیت بدنی تحریک‌کننده مهم بیوژنز میتوکندریایی است و یک روش درمانی امیدوارکننده برای بیماری‌های با نقص میتوکندریایی محسوب می‌شود (۶۵، ۵۲، ۴۴، ۱۰).

منابع

1. Smith BA, Goldberg NR, Meshul CK. 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 Res 2011; 1386: 70-80.

2. Lau Y-S, Patki G, Das-Panja K, Le W-D, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Eur J Neurosci 2011; 33(7): 1264-74.

3. Farshbaf MJ, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Faradonbeh MS, Vaziri P, et al. Does PGC1α/FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? Neuromol Med 2016; 18(1): 1-15.

4. Murray, D.K .The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. Transl. Neurodegener 2014. 3(1): 5-11.

5. Fujita KA, Ostaszewski M, Matsuoka Y, Ghosh S, Glaab E, Trefois C, et al. Integrating pathways of Parkinson's disease in a molecular interaction map. Mol neurobiol 2014; 49(1): 88-102.

6. LaHue SC, Comella CL, Tanner CM. The best medicine? The influence of physical activity and inactivity on Parkinson's disease. Mov Disorder 2016; 31(10): 1444-54.

7. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron 2003; 39(6): 889-909.

8. Subramaniam SR, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. Prog. Neurobiol 2013; 106: 17-32.

9. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. Pharmacol Rev 2012; 64(2): 238-58.

10. Hou L, Chen W, Liu X, Qiao D, Zhou F-M. Exercise-Induced Neuroprotection of the Nigrostriatal Dopamine System in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci 2017; 9(358).

11. Carta AR, Pisanu A, Carboni E. Do PPAR-Gamma Agonists Have a Future in Parkinson's Disease Therapy? Parkinson's Dis 2011; 2011: 689181.

12. Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice. Brain Res 2010; 1341: 72-83.

13. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F, Feizollahzadeh S. Effects of Preventive Treadmill Exercise on the Recovery of Metabolic and Mitochondrial Factors in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease. Neurotox Res 2019; 35(4): 908-17.

14. Rezaee Z, Marandi S-M, Ghaedi K, Esfarjani F. Molecular Mechanisms of Neurotrophins Actions on Diseases of Nervous System. Genetics in the Third Millennium 2015; 12(4): 3778-93 (in persian).

15. Aguiar AS, Castro AA, Moreira EL, Glaser V, Santos AR, Tasca CI, et al. Short bouts of mild-intensity physical exercise improve spatial learning and memory in aging rats: involvement of hippocampal plasticity via AKT, CREB and BDNF signaling. Mech Ageing Dev 2011; 132(11): 560-7.

16. Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, Abreu RNDC, Chaves EMC, Vale OC, et al. Oxidative Stress and Epilepsy: Literature Review. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2012; 2012.

17. Oliveira NR, Marques SO, Luciano TF, Pauli JR, Moura LP, Caperuto E, et al. Treadmill Training Increases SIRT-1 and PGC-1α Protein Levels and AMPK Phosphorylation in Quadriceps of Middle-Aged Rats in an Intensity-Dependent Manner. Mediators Inflamm 2014; 2014.

18. Corona J, Duchen M. PPARγ and PGC-1α as

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

Therapeutic Targets in Parkinson's. Neurochem Res 2016: 1-9.

19. Kang C, Chung E, Diffee G, Ji LL. Exercise training attenuates aging-associated mitochondrial dysfunction in rat skeletal muscle: Role of PGC-1α. Exp Gerontol 2013; 48(11): 1343-50.

20. Richard M. Reznick HZ, Ji Li, Katsutaro Morino, Irene K. Moore, Hannah J. Yu, Zhen-Xiang Liu, Jianying Dong, Kirsty J. Mustard, Simon A. Hawley, Douglas Befroy, Marc Pypaert, D. Grahame Hardie, Lawrence H. Young, Gerald I. Shulman. Aging-Associated Reductions in AMP-Activated Protein Kinase Activity and Mitochondrial Biogenesis. Cell Metab 2007; 5(2): 151-6.

21. Wrann Christiane D, White James P, Salogiannnis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise Induces Hippocampal BDNF through a PGC-1α/FNDC5 Pathway. Cell Metab 2013: 18(5): 649-59.

22. Huh JY, Mantzoros CS. Irisin physiology, oxidative stress, and thyroid dysfunction: What next? Metabolism. 2015; 64(7): 765-7.

23. Jafari M, Farzanegi P. Changes in FNDC5 Expression in Heart Tissue of Old Rats Following a Course of Mandatory Exercise. Int. Res. J. 2015; 9(6): 793-94.

24. Cohen AD. Role of Exercise and GDNF in an Animal Model of Parkinson's Disease: Implications for Neuroprotection: University of Pittsburgh; 2006.

25. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. The effect of preventive exercise on the neuroprotection in 6-hydroxydopamine-lesioned rat brain. Appl Physiol Nutr Metab 2019; 44(12): 1267-75.

26. Mooren F. Molecular and cellular exercise physiology. Human Kinetics; 2005.

27. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. The effect of short endurance training on PGC-1α/FNDC5/ BDNF signalling pathway in 6-OHDA-induced Parkinson's rats. Journal of applied exercise physiology 2019; 15(29): 15-26 (in Persian).

28. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Haidar EA, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β-hydroxybutyrate. Elife 2016; 5: e15092.

29. Rezaee Z, Marandi SM, Ghaedi K, Esfarjani F. A review on the function and molecular structure of neurotrophins. Genetics in the Third Millennium 2015; 12(4): 3806-22.

30. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? Trends Neurosci 2001; 24(1): 47-53.

31. McGough E, Kirk-Sanchez N. Exercise Interventions Targeting Neuroplasticity and Neuroprotection in Adults with Neurodegenerative Diseases. Neurodegener Dis 2012.

32. Salamon A, Torok R, Sumegi E, Boros F, Pesei ZG, Fort Molnar M, et al. The effect of physical stimuli on the expression level of key elements in mitochondrial biogenesis. Neurosci. Let. 2019; 698: 13-8.

33. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. Mol. Neurobil. 2019; 56(5): 3295-312.

34. Snow W.M. Morris Water Maze Training in Mice Elevates Hippocampal Levels of Transcription Factors Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-like 2 and Nuclear Factor Kappa B p65. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2015 8(70).

35. Yang X, Martin TA, Jiang WG. Biological influence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on colon cancer cells. Exp Ther Med 2013; 6(6): 1475.

36. Landers MR, Kinney JW, Allen DN, van Breukelen F. A comparison of voluntary and forced exercise in protecting against behavioral asymmetry in a juvenile hemiparkinsonian rat model. Behav Brain Res 2013; 248(0): 121-8.

37. Bayod S, Del Valle J, Lalanza J, Sanchez-Roige S, de Luxan-Delgado B, Coto-Montes A, et al. Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. Exp Gerontol 2012; 47(12): 925-35.

38. Psilander N. The effect of different exercise regimens on mitochondrial biogenesis and performance. 2014.

39. Dimatelis J, Hendricks S, Hsieh J, Vlok N, Bugarith

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

K, Daniels W, et al. Exercise partly reverses the effect of maternal separation on hippocampal proteins in 6-OHDA-lesioned rat brain. Exp Physiol 2013; 98(1): 233-44.

40. Islam MR, Young MF, Wrann CD. The Role of FNDC5/Irisin in the Nervous System and as a Mediator for Beneficial Effects of Exercise on the Brain. Hormones, Metabolism and the Benefits of Exercise 2017: 93-102.

41. Yoon M-C, Shin M-S, Kim T-S, Kim B-K, Ko I-G, Sung Y-H, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. Neurosci Lett 2007; 423(1): 12-7.

42. Steiner JL, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Davis JM. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. J Appl Physiol 2011; 111(4): 1066-71.

43. Tuon T, Valvassori SS, Dal Pont GC, Paganini CS, Pozzi BG, Luciano TF, et al. Physical training prevents depressive symptoms and a decrease in brain-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. Brain Res Bull 2014; 108: 106-12.

44. Aguiar Jr AS, Duzzioni M, Remor AP, Tristão FSM, Matheus FC, Raisman-Vozari R, et al. Moderate-Intensity Physical Exercise Protects Against Experimental 6-Hydroxydopamine-Induced Hemiparkinsonism Through Nrf2-Antioxidant Response Element Pathway. Neurochem Res 2016; 41: 1-9.

45. Mabandla M, Kellaway L, Gibson ASC, Russell VA. Voluntary running provides neuroprotection in rats after 6-hydroxydopamine injection into the medial forebrain bundle. Metab Brain Dis 2004; 19(1-2): 43-50.

46. Tuon T, Souza PS, Santos MF, Pereira FT, Pedroso GS, Luciano TF, et al. Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease. Oxid Med Cell Longev 2015; 2015.

47. Pothakos K, Kurz MJ, Lau Y-S. Restorative effect of endurance exercise on behavioral deficits in the chronic mouse model of Parkinson's disease with severe neurodegeneration. BMC Neurosci 2009; 10(1): 6.

48. Fu Y, Zhang Y, Yuan Q, editors. Aerobic exercise ameliorates learning and memory deficits of aging rats induced by D-galactose via promoting SYP and BNDF expression in hippocampus. BIO web conf 2017; 8.

49. Deane KH JD, Ellis-Hill C, Clarke CE, Playford ED, Ben-Shlomo Y. A comparison of physiotherapy techniques for patients with Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2001; 1.

50. Cho H-S, Shin M-S, Song W, Jun T-W, Lim B-V, Kim Y-P, et al. Treadmill exercise alleviates short-term memory impairment in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. J Exerc Rehabil 2013; 9(3): 354.

51. Winklhofer KF, Haass C. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. BBA-MOL BASIS DIS 2010; 1802(1): 29-44.

52. Garcia PC, Real CC, Britto LR. The Impact of Short and Long-Term Exercise on the Expression of Arc and AMPARs During Evolution of the 6-Hydroxy-Dopamine Animal Model of Parkinson's Disease. J. Mol Neurosci 2017; 61(4): 542-52.

53. Poulton NP, Muir GD. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavioral deficits in hemi-Parkinsonian rats. Experimental neurology. 2005; 193(1): 181-97.

54. Real CC, Garcia PC, Britto LRG. Treadmill Exercise Prevents Increase of Neuroinflammation Markers Involved in the Dopaminergic Damage of the 6-OHDA Parkinson's Disease Model. J Mol Neurosci 2017; 63(1):36-49.

55. Patki G, Lau Y-S. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. Neurosci let 2011; 505(3): 268-72.

56. Barata-Antunes S, Teixeira FG, Mendes-Pinheiro B, Domingues AV, Vilaça-Faria H, Marote A, et al. Impact of Aging on the 6-OHDA-Induced Rat Model of Parkinson's Disease. Int. J. Mol. Sci 2020; 21(10): 3459.

57. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. Biochem Biophys Res Commun 2007; 358(4): 961-7.

58. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]

for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. Front Cell Neurosci 2019; 13(363).

59. Salgado S, Williams N, Kotian R, Salgado M. An Evidence-Based Exercise Regimen for Patients with Mild to Moderate Parkinson's Disease. Brain Sci 2013; 3(1): 87-100.

60. Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. The effect of endurance training on gene expression of PGC-1α, BDNF and learning disorders in the hippocampus of aging rats. Sport physiology. 2019; 11(43): 91-104 (in Persian).

61. Fredriksson A, Stigsdotter IM, Hurtig A, Ewalds-Kvist B, Archer T. Running wheel activity restores MPTP-induced functional deficits. J Neural Transm 2011; 118(3): 407-20.

62. Pang SY-Y, Ho PW-L, Liu H-F, Leung C-T, Li L, Chang EES, et al. The interplay of aging, genetics and environmental factors in the pathogenesis of Parkinson's disease. Transl. neurodegen 2019; 8(11): 23.

63. Carvalho MM, Campos FL, Coimbra B, Pêgo JM, Rodrigues C, Lima R, et al. Behavioral characterization of the 6-hydroxidopamine model of Parkinson's disease and pharmacological rescuing of non-motor deficits. Mol. neurodegener 2013; 8(1): 14.

64. Castren E, Pitkanen M, Sirvio J, Parsadanian A, Lindholm D, Thoenen H, et al. The induction of LTP increases BDNF and NGF mRNA but decreases NT-3 mRNA in the dentate gyrus. Neuroreport. 1993; 4(7): 895-8.

65. Chen MJ, Russo-Neustadt AA. Exercise activates the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Mol Brain Res 2005; 135(1): 181-93.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-05]

[DOI: 10.52547/shefa.9.1.189]