

Effects of aerobic exercise with simultaneous cerebrolysin drug administration on spatial memory in adult male rat model of Parkinson's disease

Athari, S.Z.¹, Nourazar, M.A.^{2*}, Mohajeri, D.³

1- Ph.D. Student of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

3- Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Correspondence authors email: noura347@yahoo.com.

(Received: 2022/4/12 Accepted:2022/7/19)

Abstract

Memory impairment is a complication of Parkinson's disease (PD). Cerebrolysin has neurotrophic effects and stimulates neuronal growth. Exercise also increases brain growth factors and improves spatial memory. This study aimed to evaluate the effect of aerobic exercise and concomitant use of cerebrolysin on spatial memory in male rat model of PD. For this purpose, 36 male Wistar rats weighing 250 ± 20 gr were randomly divided into 6 equal groups: surgical sham, PD (6-hydroxydopamine unilateral single injection in Substantia Nigra-12.5 $\mu\text{g/ml}$), positive control (levodopa, 12 mg/kg-orally, 21 days), cerebrolysin (538 mg/kg-intraperitoneal, 21days), treadmill exercise (daily for 30 minutes, 60% VO_2 max, 21 days) and cerebrolysin (538 mg/kg-intraperitoneal, 21days) with exercise (daily for 30 minutes, 60% VO_2 max, 21 days). Finally, a spatial memory test with Morris water maze was performed in the studied groups, and after euthanasia, brain tissue was sampled to study the pathological changes in hippocampus. Data were analyzed by ANOVA test and Tukey post-hoc at the level of $p < 0.05$ by Graphpad software. PD induction reduced spatial memory indices. Cerebrolysin increased spatial memory factors ($p < 0.05$). Aerobic exercise improved spatial memory parameters such as cerebrolysin ($p < 0.05$). Statistically, exercise with cerebrolysin had the best effect on improving spatial memory indices. The pathological results were consistent with the results of spatial memory. This study states that aerobic exercise and cerebrolysin treatment simultaneously improved spatial memory and pathological changes in the hippocampus in PD rats.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Aerobic exercise, Cerebrolysin, Parkinson's disease, Rat, Spatial memory.

تاثیر ورزش هوازی و مصرف هم‌زمان داروی سربرولایزین (Cerebrolysin) بر حافظه^۱ فضائی موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسون

سیدزانیار اطهری^۱، میرعلیرضا نورآذر^{۲*}، داریوش مهاجری^۳

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- استادیار فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

۳- استاد پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: Noura347@yahoo.com

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۱/۲۳ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۴/۲۸)

چکیده

اختلال در حافظه، یکی از عوارض بیماری پارکینسون است. سربرولایزین دارای اثرات نوروتروفیک و تحریک رشد نورونی می‌باشد. ورزش نیز باعث افزایش فاکتورهای رشد مغز و بهبود حافظه فضائی می‌شود. هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی تاثیر ورزش هوازی و مصرف هم‌زمان داروی سربرولایزین بر حافظه فضائی موش‌های صحرایی نر مدل پارکینسون بود. بدین منظور ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن 20 ± 250 گرم به‌طور تصادفی به ۶ گروه مساوی شامل شش جراحی، پارکینسونی (تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین، تک‌دوز یک‌طرفه داخل جسم سیاه مغز به میزان $12/5 \mu\text{g/ml}$)، کنترل مثبت (لوودوپا، به میزان 12 mg/kg آخوراکی، به مدت ۲۱ روز)، تیمار سربرولایزین (به میزان 538 mg/kg تزریق داخل صفاقی، به مدت ۲۱ روز)، ورزش تردمیل (روزانه به مدت ۳۰ دقیقه، ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به مدت ۲۱ روز) و تیمار سربرولایزین (به میزان 538 mg/kg تزریق داخل صفاقی، به مدت ۲۱ روز) توأم با ورزش (روزانه به مدت ۳۰ دقیقه، ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی، به مدت ۲۱ روز) تقسیم شدند. در پایان، آزمایش حافظه فضائی با ماز آبی موریس در گروه‌های مورد مطالعه انجام شده و پس از آسان‌کشی، از بافت مغز موش‌ها جهت مطالعه آسیب‌شناختی ناحیه هیپوکامپ نمونه‌برداری شد. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و توکی (Tukey) در سطح $p < 0/05$ ، توسط نرم‌افزار گراف‌پد (Graphpad) تحلیل گردید. القاء پارکینسون باعث کاهش شاخص‌های حافظه فضائی و سربرولایزین باعث افزایش فاکتورهای حافظه فضائی گردید ($p < 0/05$). همچنین ورزش هوازی پارامترهای مربوط به حافظه فضائی را همانند سربرولایزین بهبود بخشید ($p < 0/05$). ورزش هوازی توأم با سربرولایزین هم بهترین تاثیر را در بهبود شاخص‌های حافظه فضائی داشت. نتایج آسیب‌شناسی نیز همسو با نتایج حافظه فضائی بود. به نظر می‌رسد که ورزش هوازی و داروی سربرولایزین به‌طور هم‌زمان، منجر به بهبود حافظه فضائی و تغییرات آسیب‌شناختی هیپوکامپ در موش‌های صحرایی مدل پارکینسون می‌شود.

کلیدواژه‌ها: پارکینسون، ورزش هوازی، سربرولایزین، موش صحرایی، حافظه فضائی.

مقدمه

(and Lang, 2015). استفاده طولانی مدت داروهای رایج باعث برخی از عوارض جانبی مانند دیسارتیریا، دیسفاژی، زوال عقل، توهم، خواب‌آلودگی در روز و بی‌اختیاری ادرار می‌شود (Balestrino and Schapira, 2020). به‌طور کلی، در حال حاضر داروهای موجود جهت درمان PD باعث جلوگیری از تخریب عصبی نمی‌شوند و به‌صورت علامتی درمان می‌کنند. اگرچه در مراحل اولیه بیماری، داروها می‌توانند علائم را به‌خوبی کنترل کنند، اما در مراحل بعدی بیماری اثر بخش نبوده و منجر به بروز PD پیشرفته می‌شود. بنابراین بررسی درمان جایگزین با اثربخشی مناسب در این بیماری امری ضروری است (Athari et al., 2022).

سربرولایزین (Cerebrolysin) یک پپتید مشتق شده از مغز خوک است که مانند عوامل نوروتروفیک درون‌زاد عمل می‌کند (Plosker and Gauthier, 2009). مطالعات فارماکودینامیک مختلف نشان داده‌اند که سربرولایزین دارای اثرات عصبی مشابه با فاکتورهای عصبی درون‌زاد است که نقش مهمی در حفظ عملکرد عصبی دارند. این اثرات فارماکودینامیکی سربرولایزین شامل بقاء عصبی (Plosker and Gauthier, 2009)، محافظت عصبی (Álvarez et al., 2000; Veinbergs et al., 2000; Rockenstein et al., 2006; Ubhi et al., 2009)، نوروپلاستیسیته و نوروژنز (Hutter-Paier and Windisch, 2001) می‌باشد. در طی پژوهشی، بیان شده که این دارو تأثیر درمانی مناسبی بر موش‌های صحرایی مدل پارکینسون القاء شده توسط 6-Hydroxydopamine; 6- (Noor et al., 2016) دارد. در مطالعه‌ای هم مشخص شده که داروی سربرولایزین تأثیر بهبود دهنده‌ای بر حافظه موش‌های مدل ameliorates

بیماری پارکینسون (parkinson's disease; PD) دومین بیماری شایع عصبی در دنیا است که از علائم پاتولوژیک آن می‌توان به از بین رفتن سلول‌های عصبی دوپامینرژیک در قسمت متراکم ماده سیاه (substantia nigra pars compacta; SNpc) و بخش شکمی تگمنتوم مغز میانی (Ventral Tegmental Area; VTA) و همچنین تجمع آلفاسینوکلئین اشاره کرد (Wright et al., 2010; Balestrino and Schapira, 2020). نورون‌های دوپامینرژیک میانجی عصبی دوپامین را ترشح می‌کنند که یک سوبسترای بالقوه برای شکل‌پذیری سیناپسی و مکانیسم‌های حافظه می‌باشد (Jay et al., 2003). گیرنده‌های دوپامین در دو دسته کلی شبه-D₁ شامل D₁ و D₅ و شبه-D₂ شامل D₂، D₃ و D₄ می‌باشند. گروهی از گیرنده‌های مذکور در هیپوکامپ قرار دارند که شامل D₁ و D₅ می‌باشد و در عملکرد حافظه و یادگیری نقش دارند (Lemon and Manahan-Vaughan, 2006; Aarsland et al., 2010; Wurtman, 2013; Kempadoo et al., 2016). در مراحل پیشرفته بیماری پارکینسون که با تخریب VTA که در سمت داخلی SNpc قرار دارد، همراه است و با توجه به این که خروجی‌هایی از مناطق SNpc و VTA به هیپوکامپ فرستاده می‌شود، دوپامین ترشح‌شده از این مسیر در منطقه هیپوکامپ، روی یادگیری و حافظه، مخصوصاً حافظه موقعیتی-یابی فضایی (spatial memory) تأثیر می‌گذارد (Da Cunha et al., 2002; Bethus, Tse and Morris, 2010; Hamilton et al., 2010; Hansen and Manahan-Vaughan, 2014). استراتژی درمانی بیماری پارکینسون بر اساس آنالوگ‌های دوپامین یا مهارکننده‌های آنزیم تجزیه‌کننده دوپامین است (Kalia

مطالعات دیگری هم نشان داده‌اند که ورزش منجر به افزایش فاکتورهای نوروزن و بدن‌بال آن بهبود حافظه در مغز می‌شود (Marcelino *et al.*, 2013).

با توجه به اینکه مطابق مطالب ذکرشده، داروی سربرولایزین دارای اثرات مثبتی در بیماری پارکینسون و اختلالات حافظه بوده و ورزش نیز منجر به بهبود حافظه و عملکرد رفتاری در بدن می‌شود و نیز بر اساس این‌که تاکنون تحقیقی در خصوص تاثیر داروی سربرولایزین به همراه ورزش در موش‌های صحرایی مدل پارکینسون انجام نشده‌است، مطالعه حاضر طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی می‌باشد که در طی انجام آن، کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی، براساس موازین مورد تایید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی بوده‌است (IR.IAU.TABRIZ.REC.1401.082). این مطالعه در آزمایشگاه فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تبریز هر روز رأس ساعت ۸ صبح الی ۱۲ ظهر انجام شد. برای انجام تحقیق حاضر، از تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی 250 ± 20 گرم، استفاده شد. شرایط تغذیه و نگهداری برای تمام موش‌ها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دما 21 ± 2 درجه سلسیوس بود. جیره غذایی یکسان و آب نیز به طور آزاد در دسترس قرار گرفته و پس از یک

neuronal atrophy داشته‌است (Solis-Gaspar *et al.*, 2016). همچنین بیان شده که داروی سربرولایزین در موش‌های مدل استرس پس از تروما، با کاهش استرس اکسیداتیو، منجر به بهبود حافظه کوتاه مدت و بلند مدت می‌شود (Alzoubi, Al-ibbini and Nuseir, 2018). در مطالعه‌ای دیگر نیز بیان کرده‌اند که داروی سربرولایزین می‌تواند منجر به بهبود حافظه فضایی موش‌های مورد مطالعه شود (Francis-Turner, 1998).

گزارش شده که ورزش می‌تواند یک نوع مداخله درمانی بهبودبخش غیرتهاجمی برای به حداقل رساندن تخریب عصبی در مغز با عارضه پارکینسون باشد (Yau *et al.*, 2014). فعالیت فیزیکی می‌تواند با افزایش حجم جریان خون مغزی، افزایش اتصالات عصبی در هیپوکامپ و تاثیر بر الگوهای شناختی، در مغز اثر بگذارد (Sayal, 2015). مطالعات نشان می‌دهد که ورزش تا حد زیادی بر فرآیندهای کنترل مدیریتی که شامل برنامه‌ریزی، انجام چند وظیفه همزمان و مقابله با حواس‌پرتی است، می‌تواند تاثیرگذار باشد (Kramer *and Erickson*, 2007). طی تحقیقاتی که بر روی جواندگان انجام شده، بیان کرده‌اند که ورزش موجب افزایش یادگیری و نوروزن در هیپوکامپ می‌شود (van Praag, 2005). فعالیت‌های ورزشی می‌توانند به عنوان یک عامل تنظیم‌کننده در نوروزن هیپوکامپ باشد (Pereira *et al.*, 2007). همچنین می‌تواند موجب تقویت عملکردهای قلبی-عروقی و متابولیسم بدن و افزایش عوامل نوروتروفیک شود که بر نورون‌های هیپوکامپ تاثیر می‌گذارد و در نتیجه یادگیری و حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد (Cassilhas *et al.*, 2012).

ورزش تردمیل را به مدت ۲۱ روز، هر روز به مدت ۳۰ دقیقه با میزان ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2 max) انجام دادند.

لازم به ذکر است که در تحقیق حاضر جهت ایجاد مدل پارکینسون در گروه‌های پارکینسونی، کنترل مثبت، تیمار با سربرولایزین، تیمار با ورزش و گروه تیمار با سربرولایزین و ورزش، از روش روغنی و همکاران که به صورت تزریق تک‌دوز 6-OHDA که به میزان کلی $0.12g/5\mu$ در 51μ محلول حاوی اسید آسکوربیک $0.2/0$ درصد (Sigma Aldrich, USA St. Louic, MO) در حیوانات بود، استفاده شد (Roghani *et al.*, 2002). بدین منظور ابتدا موش‌های مورد نظر توسط تزریق داخل صفاقی 90 mg/kg کتامین (Bremer, Germany) و 10 mg/kg زایلایزین (Alfasan, Holland) بی‌هوش شدند. سپس سر موش در داخل دستگاه استریوتاکسی (شرکت استولتینگ، آمریکا) ثابت شده به صورت قرینه و سطح جمجمه، تمیز شد. بر اساس مختصات به دست آمده از اطلس پاکسینوس ($AP=-5.5\text{mm}$ ، $DV=-7.3\text{ mm}$ ، $ML=-2.6\text{ mm}$)، تزریق در جسم سیاه سمت چپ انجام گرفت (Paxinos and Watson, 2014). پس از ۵ دقیقه از انجام تزریق، سرسوزن (شماره ۲۷) از محل خارج شد. تجویز سالیان و ۶-OHDA به صورت آهسته و با سرعت یک میکرولیتر در دقیقه بود. در گروه شم جراحی نیز به همان میزان نرمال سالیان به همراه آسکوربیک اسید تزریق شد. چهار هفته بعد از القاء بیماری، پروتکل درمان مطابق گروه‌بندی آغاز شد. سپس جهت ارزیابی درمان، ۲۴ ساعت پس از روز آخر تیمار، آزمون سنجش حافظه فضایی با ماز آبی موریس انجام گرفت. در ادامه موش‌ها با تزریق داخل

هفته عادت کردن موش‌ها به شرایط جدید، آزمایش شروع شد.

در شروع انجام تحقیق، ابتدا موش‌ها به‌طور تصادفی به ۶ گروه مساوی تقسیم شدند که شامل:

۱- گروه شم یا کنترل جراحی (Sh) که حیوانات این گروه روزانه به میزان 1 ml/kg نرمال سالیان (داروسازی شهیدقاسمی، ایران) را به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

۲- گروه پارکینسون (PD) که به موش‌های این گروه به صورت یکطرفه ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) (Sigma Aldrich, USA St. Louic, MO) داخل جسم سیاه سمت چپ تزریق شد.

۳- گروه پارکینسون+کنترل مثبت (PC) که حیوانات این گروه به مدت ۲۱ روز با دوز 12 mg/kg به صورت خوراکی دو بار در روز داروی لوودوپا (داروسازی جالینوس، ایران) را دریافت کردند (Carvalho *et al.*, 2017).

۴- گروه پارکینسون+تیمار (CT) که موش‌های این گروه با استفاده از سربرولایزین (Nero Pharma، اتریش) و با دوز 538 mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز تیمار شدند (Noor *et al.*, 2016).

۵- گروه پارکینسون+تیمار با ورزش (ET) که حیوانات این گروه طی مدت ۲۱ روز، هر روز به مدت ۳۰ دقیقه با میزان ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2 max) تمرین کردند (Belotto *et al.*, 2010).

۶- گروه تیمار با سربرولایزین و ورزش (CET) به طور مشابه داروی سربرولایزین با دوز 538 mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز و

تعیین شده توسط نرم‌افزار، از یکی از جهات شمال، جنوب، شرق یا غرب به داخل آب رها می‌شد تا سکوی پنهان در زیر آب را پیدا کند. موش صحرایی که در عرض یک دقیقه موفق به یافتن سکو نمی‌شد، با دست بر روی سکو هدایت می‌شد تا ناحیه را شناسایی کرده و پس از استقرار بر روی سکو، به مدت ۲۰ ثانیه روی آن استراحت کند. به منظور یادگیری فضایی، آموزش حیوانات در ماز آبی طی ۴ روز و هر روز با ۴ آموزش انجام گرفت و عملکرد حیوان در ماز از طریق یک دوربین به رایانه منتقل و ضبط شد. نحوه عملکرد حافظه ۲۴ ساعت پس از اجرای مراحل آموزش با اجرای آزمون به خاطر آوری به مدت ۶۰ ثانیه ارزیابی شد. در این مرحله، پس از برداشتن سکو، حیوان از ناحیه مخالف سکو در آب رها گردید تا محل سکو را پیدا کند. شاخص‌های مدت‌زمان طی شده در ناحیه هدف (Q_2)، مسافت طی شده کل و مسافت طی شده در ناحیه هدف (Q_2) برای یافتن سکو در روز پنجم آزمون، ارزیابی شد (Giralt et al., 2011).

- نحوه بررسی آسیب‌شناختی از بافت هیپوکامپ: آسیب‌شناسی بافت هیپوکامپ موش‌های مورد آزمایش با رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین انجام شد. بدین منظور ابتدا بافت مغز موش‌های همه گروه‌های تحقیق در فرمالین بافری ۱۰ درصد (مجللی، ایران) پایدار شد. در ادامه از نمونه‌های پایدار شده در فرمالین با استفاده از شیوه‌های رایج پاساژ بافت و تهیه مقاطع هیستولوژی، برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون تهیه و سپس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین - اتوزین استفاده شد. برای مقایسه آسیب‌های پاتولوژیک مشاهده شده در لام‌های تهیه شده از ناحیه هیپوکامپ، الگوی رتبه‌بندی آسیب بافتی

صفاقی 90 mg/kg کتامین و 10 mg/kg زایلازین بی‌هوش و سپس آسان‌کشی شدند و جهت مطالعه بافت‌شناسی از هیپوکامپ آن‌ها نمونه‌برداری انجام گرفت.

- نحوه اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی ($VO_2 \text{ max}$): تمامی حیوانات گروه‌های ورزش، تحت آزمایش $VO_2 \text{ max}$ قرار گرفتند. بدین منظور، سرعت اولیه تردمیل (شرکت تجهیز آزما، تبریز، ایران)، $0/3$ کیلومتر بر ساعت بود و در فواصل ۳ دقیقه‌ای، سرعت آن به میزان $0/3$ کیلومتر در ساعت افزایش می‌یافت. حداکثر سرعت، زمانی به دست می‌آمد که حیوان می‌توانست حداقل $1/3$ دقیقه با همان سرعت بدود و نمی‌توانست با سرعت بالاتر بدود. مقادیر $VO_2 \text{ max}$ حاصله برای تعریف برنامه تمرینی متوسط استفاده شد. به طور خلاصه، این برنامه شامل دویدن روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه در روز با شدت تقریباً ۶۰ درصد $VO_2 \text{ max}$ (ورزش هوازی با شدت متوسط)، ۶ روز در هفته به مدت ۳ هفته بود. در پایان هر هفته هم، حیوانات تحت آزمایش، برای تعیین $VO_2 \text{ max}$ و ورزش هوازی با شدت متوسط برای برنامه تمرینی هفته بعد قرار می‌گرفتند (Belotto et al., 2010).

- نحوه عملکرد ماز آبی موریس: برای سنجش حافظه فضایی از دستگاه ماز آبی با یک مخزن مدور فلزی مشکی به قطر ۱۲۰ و ارتفاع ۷۵ سانتی‌متر، استفاده شد. یک سکوی مدور به ارتفاع ۳۸ سانتی‌متر در مرکز ربع دوم (Q_2) ماز و ۳ سانتی‌متر زیر سطح آب $20 \pm 1^\circ \text{C}$ قرار داشت. برای شناسایی جهت و یادگیری فضایی، علائمی در چهار جهت ماز روی دیوارهای اتاق نصب گردید. هر حیوان در کنار دیواره ماز و به صورت تصادفی و

یافته‌ها

- نتایج مربوط به بررسی حافظه فضایی: مطابق نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱-۱، مشخص می‌گردد که میانگین زمان طی‌شده در ربع هدف در موش‌های گروه‌های Sh و ET تفاوت آماری معنی‌داری باهم نداشتند. اما زمان طی‌شده توسط حیوانات گروه PD به‌طور معنی‌داری کمتر از زمان طی‌شده توسط موش‌های سایر گروه‌های مورد آزمایش بود ($p < 0/05$). همچنین این زمان در مورد حیوانات گروه CT به‌طور معنی‌دار بیشتر از زمان طی‌شده توسط موش‌های گروه‌های Sh، PD و ET بود، درحالی‌که زمان مذکور، به‌طور معنی‌داری کمتر از مقدار حاصله در مورد حیوانات گروه‌های PC و CET، برآورد شد ($p < 0/05$). همچنین نتایج میانگین زمان طی‌شده در ربع هدف، توسط موش‌های گروه PC به‌طور معنی‌داری از زمان طی‌شده توسط حیوانات گروه CET کمتر بوده، درحالی‌که مقدار میانگین مذکور به‌طور معنی‌داری از میزان آن در مورد موش‌های سایر گروه‌ها بیشتر بود ($p < 0/05$). مقدار شاخص مذکور در خصوص موش‌های گروه CET هم از میزان آن در مورد حیوانات سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/05$).

از طرف دیگر، مطابق نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱-۲، مشاهده می‌گردد که میانگین مسافت طی‌شده کل توسط موش‌های گروه PD به‌طور معنی‌داری کمتر از مسافت طی‌شده توسط حیوانات سایر گروه‌های مورد مطالعه بود ($p < 0/05$). همچنین مقدار میانگین مذکور در مورد موش‌های گروه CT به‌طور معنی‌داری بیشتر از میزان آن در خصوص حیوانات گروه PD بوده، درحالی‌که مقدار شاخص فوق به‌طور معنی‌داری کمتر از

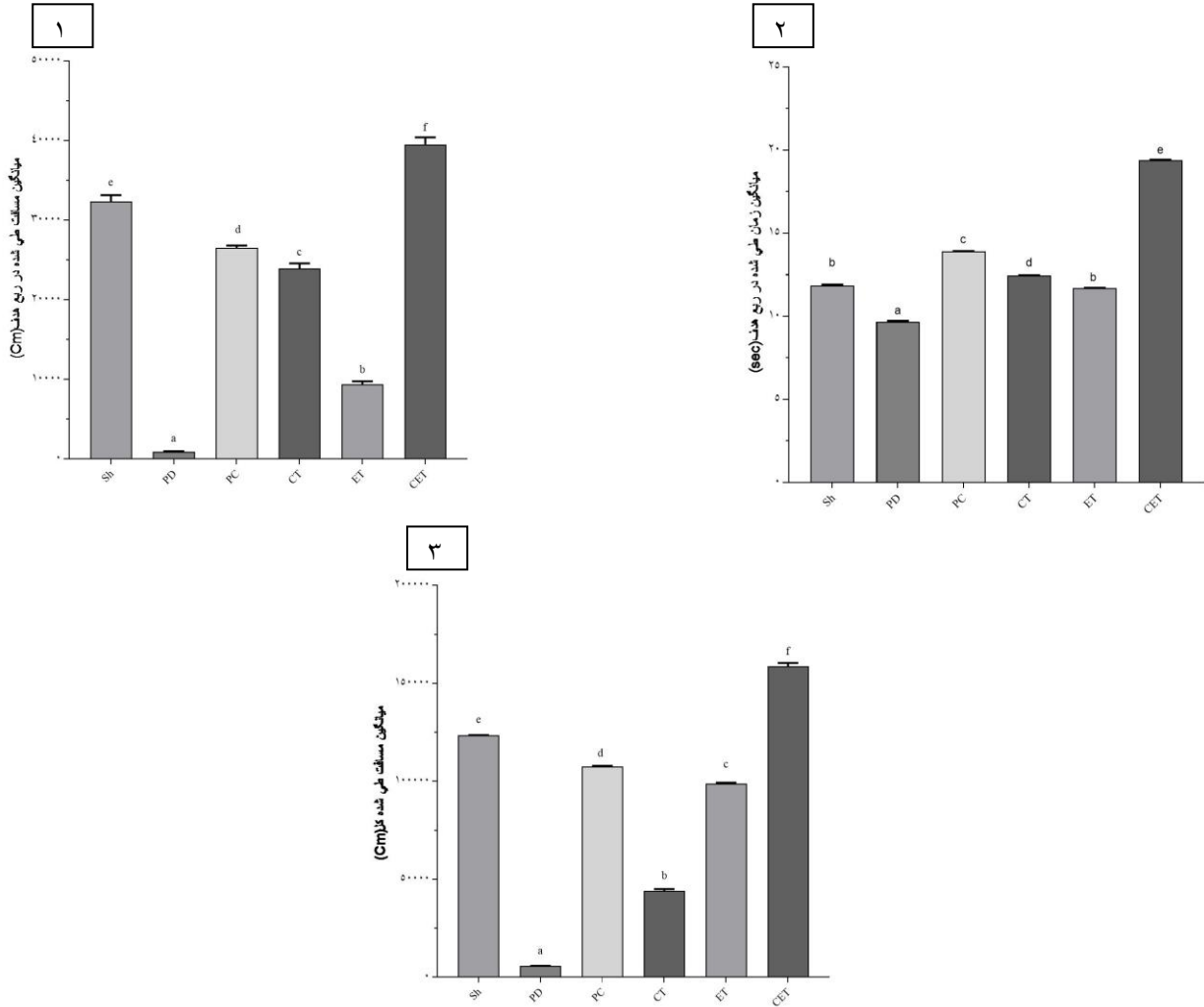
که شامل دژنراسیون سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ، نکروز سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ، دژنراسیون سلول‌های هرمی در هیپوکامپ و نکروز سلول‌های هرمی در هیپوکامپ بود، از صفر تا ۴ (صفر: بدون آسیب، ۱: کمتر از ۲۵ درصد پارانشیم دچار آسیب، ۲: بین ۲۶ تا ۵۰ درصد پارانشیم دچار آسیب، ۳: بین ۵۱ تا ۷۵ درصد پارانشیم دچار آسیب و ۴: بیش از ۷۶ درصد پارانشیم دچار آسیب) استفاده گردید. لازم به ذکر است که تمامی درجه‌بندی‌ها با بزرگنمایی $\times 100$ و در ۵ میدان میکروسکوپی از هر برش، به‌طور تصادفی و با استفاده از میکروسکوپ نوری مدل (ECLIPSE E200 Nikon; Japan) انجام شد.

- تحلیل آماری داده‌ها: برای تحلیل آماری داده‌های جمع‌آوری‌شده، از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم ۹ (Graphpad prism 9) استفاده شد. داده‌های به‌دست آمده کمی، به‌صورت میانگین \pm خطای استاندارد (mean \pm SEM) ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) مورد بررسی قرار گرفت. برای مقایسه درجات تغییرات پاتولوژیک مغز، از آزمون‌های ناپارامتری (Nonparametric) کروسکال والیس (The Kruskal Wallis Test) و آزمون تعقیبی دان (Dunn's Test) استفاده شد. اختلافات در سطح $p < 0/05$ معنی‌دار تلقی شدند.

میزان آن در سایر گروه‌های مورد مطالعه برآورد شد ($p < 0/05$). میانگین مسافت طی شده کل در مورد موش‌های گروه ET هم به‌طور معنی‌داری از مقدار آن در خصوص حیوانات گروه‌های PD و CT بیشتر بوده، درحالی‌که مقدار شاخص مذکور به‌طور معنی‌داری از مقدار مشاهده شده آن در سایر گروه‌های مورد مطالعه در تحقیق حاضر بود ($p < 0/05$). میانگین مسافت طی شده کل مربوط به حیوانات گروه CT هم به‌طور معنی‌داری از مقدار ثبت شده آن در مورد موش‌های گروه‌های PD و ET بیشتر بوده، درحالی‌که میزان شاخص مذکور به‌طور معنی‌داری از مقدار ثبت شده آن در مورد حیوانات گروه‌های Sh، PC و CET کمتر بود ($p < 0/05$). میانگین مسافت طی شده کل در خصوص موش‌های گروه PC نیز به‌طور معنی‌داری از مقدار مربوط به آن در مورد حیوانات گروه‌های Sh و CET کمتر بوده، درحالی‌که مقدار آن از میزان ثبت شده در مورد موش‌های سایر گروه‌های مورد مطالعه بیشتر بود ($p < 0/05$). البته مقدار میانگین فوق در مورد موش‌های گروه CET به‌طور معنی‌داری از میزان مشاهده شده آن در مورد همه گروه‌های مورد مطالعه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/05$).

میزان آن در سایر گروه‌های مورد مطالعه برآورد شد ($p < 0/05$). میانگین مسافت طی شده کل در مورد موش‌های گروه ET هم به‌طور معنی‌داری از مقدار آن در خصوص حیوانات گروه‌های PD و CT بیشتر بوده، درحالی‌که مقدار شاخص مذکور به‌طور معنی‌داری از میزان آن در گروه‌های Sh، PC و CET کمتر بود ($p < 0/05$). میانگین مسافت طی شده کل توسط حیوانات گروه PC نیز به‌طور معنی‌داری از میانگین مسافت طی شده کل توسط موش‌های گروه‌های Sh و CET کمتر بوده، درحالی‌که مقدار آن از میزان ثبت شده در مورد حیوانات سایر گروه‌های مورد مطالعه بیشتر بود ($p < 0/05$). البته مقدار میانگین مذکور در مورد موش‌های گروه CET به‌طور معنی‌داری از میزان مشاهده شده آن در تمامی گروه‌های مورد مطالعه به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/05$).

همچنین مطابق نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱-۳، ملاحظه می‌گردد که میانگین مسافت طی شده در ربع هدف توسط موش‌های گروه PD به‌طور معنی‌داری کمتر از مقدار آن در مورد حیوانات سایر گروه‌ها بود ($p < 0/05$). همچنین مقدار میانگین فوق در مورد



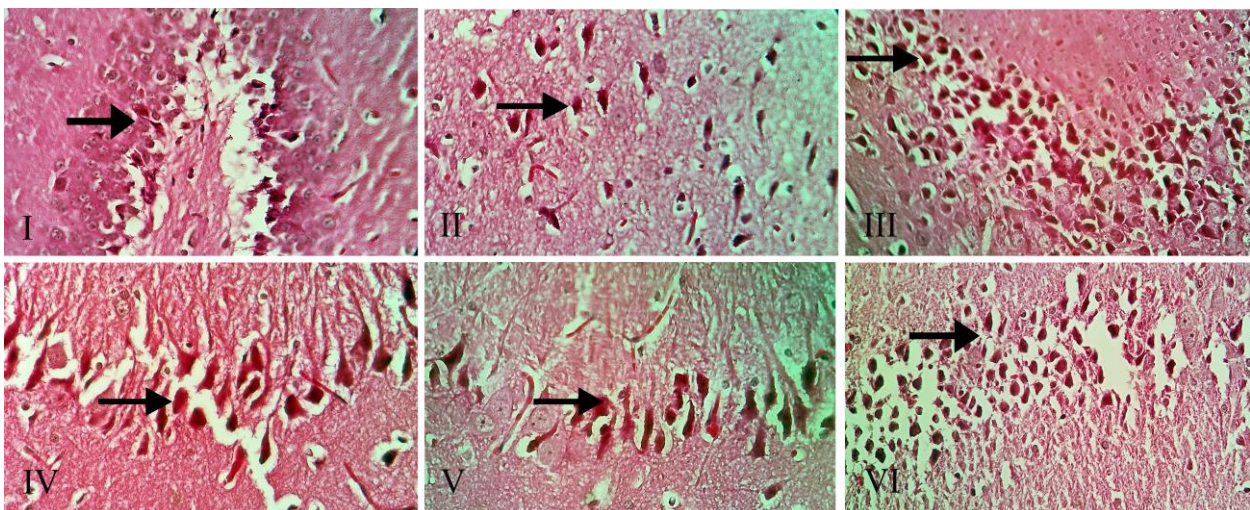
نمودار ۱- مقایسه تأثیر ورزش هوازی و استفاده از داروی سربرولایزین بر: (۱) میانگین مسافت طی شده در ربع هدف (Cm)، (۲) میانگین زمان طی شده در ربع هدف (Sec)، و (۳) میانگین مسافت طی شده کل (Cm) در بین موش‌های گروه‌های مورد مطالعه. # داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد، گزارش شده‌اند. حروف غیرمشابه در هر ستون نشان‌دهنده اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.05$). Sh: شم جراحی، PD: پارکینسون، PC: کنترل مثبت، CT: تیمار با سربرولایزین، ET: تیمار با ورزش، CET: تیمار با سربرولایزین و ورزش.

سلول‌های مذکور به شکل چروکیده بوده و در پیرامون آن‌ها فضای خالی وجود دارد (شکل ۱-II و نمودارهای ۱-۲ تا ۲-۴). همان‌طور که در شکل ۱-VI و نمودارهای ۱-۲ تا ۲-۴ نشان داده شده، در بافت مغز موش‌های گروه CET، تغییرات آسیب‌شناختی خفیفی

- نتایج مربوط به بررسی آسیب‌شناختی بافتی: در بررسی داده‌های به دست آمده از مطالعه آسیب‌شناختی بافت مغز موش‌های گروه PD، آسیب سلول‌های هیپوکامپ به صورت نکروز در لایه سلول‌های هرمی سیتوپلاسم ائوزینوفیل یکنواخت و هسته متراکم مشاهده شد که

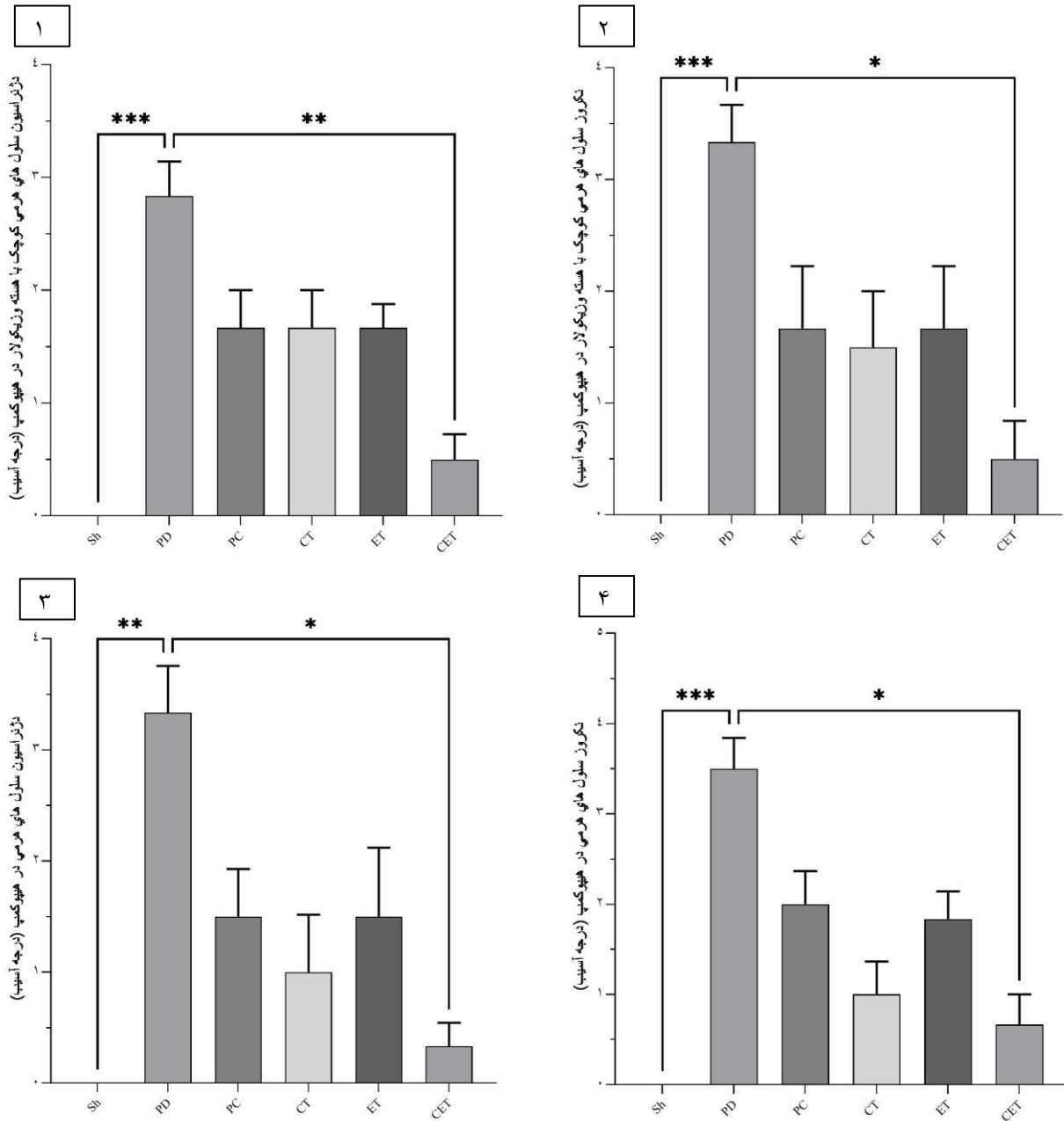
آزمایش در تحقیق حاضر کمتر بود ($p < 0/05$). البته در بین گروه‌های PD، PC، CT و ET تفاوت آماری معنی‌داری از لحاظ شاخص‌های آسیب‌شناسی دژنراسیون سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ، نکروز سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ، دژنراسیون سلول‌های هرمی در هیپوکامپ و نکروز سلول‌های هرمی در هیپوکامپ مشاهده نشد (اشکال ۱-II تا ۱-V و نمودارهای ۱-۲ تا ۲-۴).

در سلول‌های هیپوکامپ مشاهده می‌گردد که البته تفاوت آن با تغییرات آسیب‌شناختی بافتی مشاهده‌شده در مورد حیوانات گروه Sh معنی‌دار نبود، اما شاخص‌های دژنراسیون سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار، نکروز سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار، دژنراسیون سلول‌های هرمی و نکروز سلول‌های هرمی در هیپوکامپ بافت مغز موش‌های گروه CET به‌طور معنی‌داری از شاخص‌های مذکور مشاهده شده در مورد حیوانات سایر گروه‌های مورد



شکل ۱- تاثیر ورزش هوایی و داروی سربرولایزین بر میزان سلول‌های بافت هیپوکامپ موش‌های گروه‌های: I (Sh، II (PD، III (PC، IV (CT، V (ET و VI (CET (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی ۱۰۰×).

Sh: شم جراحی، PD: پارکینسون، PC: کنترل مثبت، CT: تیمار با سربرولایزین، ET: تیمار با ورزش، CET: تیمار با سربرولایزین و ورزش.



نمودار ۲- تاثیر ورزش هوازی و استفاده از داروی سربرولایزین بر آسیب‌های بافتی مشاهده‌شده در موش‌های مورد مطالعه شامل:

(۱) دژنراسیون سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ، (۲) نکروز سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار در هیپوکامپ،

(۳) دژنراسیون سلول‌های هرمی در هیپوکامپ، (۴) نکروز سلول‌های هرمی در هیپوکامپ.

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده‌اند.

*: $p < 0.05$ و **: $p < 0.01$

Sh: شام جراحی، PD: پارکینسون، PC: کنترل مثبت، CT: تیمار با سربرولایزین، ET: تیمار با ورزش، CET: تیمار با سربرولایزین و ورزش.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر القاء پارکینسون توسط ۶- OHDA هیدروکسی دوپامین (۶-OHDA) منجر به افزایش مدت زمان طی شده، مسافت طی شده و کاهش زمان طی شده در ربع هدف شد (نمودارهای ۱-۱ تا ۳-۱). همچنین شاخص‌های آسیب‌شناسی بافتی در ناحیه هیپوکامپ، دژنراسیون و نکروز سلول‌های هرمی کوچک با هسته وزیکولار و دژنراسیون و نکروز سلول‌های هرمی را نشان داد (نمودارهای ۱-۲ تا ۴-۲). طی گزارشی که دیومنز و همکاران در سال ۲۰۰۲ ارائه داده‌اند، تزریق یک طرفه ۶-OHDA منجر به یک رفتار حرکتی نامتقارن می‌شود که می‌تواند بیان‌کننده کیفیت ضایعه و همچنین شدت آسیب باشد (Deumens *et al.*, 2002). در این ارتباط مشخص شده که سم ۶-OHDA از طریق ایجاد اختلال در زنجیرهٔ تنفسی میتوکندری و القاء استرس اکسیداتیو باعث زوال نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (Duty and Jenner, 2011). علاوه بر این، ۶-OHDA به وسیله ماده سیتوتوکسیک H_2O_2 ، گونه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen species; ROS) و کینولون‌های کاتکول‌آمین که به گروه‌های داخل سلولی هسته‌ای حمله می‌کنند، منجر به تغییرات اکسیداتیو قوی می‌شوند (Noor *et al.*, 2016). در مطالعه‌ای بیان شد که القاء مدل پارکینسون توسط ۶-OHDA منجر به اختلال در روند یادگیری فضایی و تثبیت حافظه در حیوانات مورد مطالعه شده است که همسو با مطالعه حاضر بود، طوری که القاء پارکینسون منجر به افزایش مدت زمان طی شده، مسافت طی شده و کاهش زمان طی شده در ربع هدف شد (De Leonibus *et al.*, 2007).

همچنین در تحقیق حاضر مشخص گردید که استفاده از داروی سربرولایزین منجر به بهبود شاخص‌های مدت زمان طی شده، مسافت طی شده و زمان طی شده در ربع هدف شد (نمودارهای ۱-۱ تا ۳-۱). ورزش هوازی نیز اثرات مذکور را طبق الگوی اثرات سربرولایزین بهبود بخشید و البته ورزش هوازی به همراه داروی سربرولایزین منجر به بهترین اثر درمانی شد (نمودارهای ۱-۱ تا ۳-۱ و ۱-۲ تا ۴-۲). یکی از مکانیسم‌های بیان شده برای اثرات مفید سربرولایزین احتمالاً این است که باعث افزایش سطح یون‌های فرین در عقده‌های قاعده‌ای مورد مطالعه می‌شود که آن نیز به نوبه خود منجر به افزایش تبدیل پیش‌ساز فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (Pro-brain-derived neurotrophic factor; Pro-BDNF) به BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) می‌شود (Rockenstein *et al.*, 2015). از طرفی با توجه به مطالعات قبلی نشان داده شده که سربرولایزین ممکن است باعث ارتقاء سطح فاکتور رشد عصبی (neural growth factor; NGF) شود (Rockenstein *et al.*, 2015). سربرولایزین یکپارچگی مدارهای عصبی و همچنین عملکرد شناختی و رفتاری را با اعمال یک اثر محافظت‌کننده عصبی و ترویج تولید سیناپس‌های عملکردی جدید بهبود می‌بخشد (Flores and Atzori, 2014). این دارو ممکن است سطوح بالای نیتریک اکساید (NO) را کاهش و سطوح پایین گلوتامات را در هیپوکامپ افزایش داده و منجر به بهبود شناخت شود (Georgy *et al.*, 2013). واقف و همکاران نیز گزارش کرده‌اند که داروی سربرولایزین اختلال عملکرد حافظه ناشی از اتانول را از طریق مهار آسیب اکسیداتیو و

طولانی مدت و نورون‌ز تأثیر داشته و همچنین کاهش آپوپتوزیس می‌شود (Blum *et al.*, 2001; Devi and Kiran, 2004; Mocchetti *et al.*, 2007; Mattson, Gleichmann and Cheng, 2008). ورزش می‌تواند با جبران مقادیر دوپامین و متابولیت‌های آن مانند ۳،۴-dihydroxyphenylacetic acid و homovanillic acid و همچنین افزایش ساخت پروتئین‌های انتهایی سیناپسی منجر به بهبود علائم پارکینسون شود (Hattori *et al.*, 1994). مکانیسم‌های احتمالی دیگر مؤثر در بهبود علائم پارکینسون، شامل اصلاح عملکرد میتوکندریایی در مغز، افزایش BDGF (brain-derived growth factor) که یک فاکتور رشد بسیار قوی می‌باشد و در سلول‌های عضلانی صاف، استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های گلیال بسیار فعال است و فاکتور رشد مشتق از سلول‌های گلیال (glial cell derived neurotrophic factor; GDNF) که به عنوان یک فاکتور رشد مهم برای فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک شناخته شده است، می‌باشند (Soke *et al.*, 2021). گزارش شده که ورزش منجر به بهبود علائم پارکینسون شده و مکانیسم احتمالی آن را تنظیم مجدد فاکتورهای عصبی و کاهش گونه‌های رادیکال آزاد اکسیژن (Crowley, Nolan and Sullivan, 2019)، بهبود متابولیسم انرژی در میتوکندری، افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی (Dias, Junn and Mouradian, 2013)، بهبود اثرات ضدالتهابی (Tuon *et al.*, 2015)، پیشرفت در سیناپتوز، افزایش نوروپلاستیسیته (Crowley, Nolan and Sullivan, 2019) و افزایش گیرنده‌های دوپامین در ناحیه جسم سیاه دانسته‌اند (Real *et al.*, 2013; Tsai *et al.*, 2019). همچنین افزایش تکثیر سلولی و بقای سلول در عقده

کاهش آپوپتوزیس در هیپوکامپ بهبود می‌دهد (Vaghef *et al.*, 2019). همچنین در این ارتباط، در مطالعه‌ای رکیوجو و همکاران در سال ۲۰۱۸ بیان کردند که سربرولایزین در حیوانات مدل پارکینسون با کاهش فاکتورهای دخیل در آپوپتوزیس و همچنین افزایش فاکتورهای AKT (protein kinase B) و ERK (extracellular signal-regulated kinases) که از جمله شاخص‌های رشد سلولی، پرولیفراسیون و زنده ماندن آن‌ها هستند، از پیشرفت بیماری جلوگیری کرده و علائم رفتاری را نیز بهبود بخشیده است (Requejo *et al.*, 2018)، که این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر همسو می‌باشد (نمودارهای ۱-۱ تا ۱-۳). در مطالعه‌ای دیگر در حیوانات مسن هم نشان داده شده که سربرولایزین باعث افزایش تراکم نورون‌های هر می ناحیه CA1 و هسته دندان‌های هیپوکامپ می‌شود (Alcántara-González *et al.*, 2012) که این یافته هم همسو با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد (نمودارهای ۲-۱ تا ۲-۴). از طرف دیگر، همسو با یافته‌های بررسی حاضر، همسو و همکاران در سال ۲۰۱۸ طی مطالعه‌ای بیان کردند که ورزش اثرات محافظتی بر رفتارهای شبه افسردگی، شناختی و اختلالات راه رفتن ناشی از نوروتوکسین ۶-OHDA دارد. یکی از مسیرهای احتمالی اثرات مفید ورزش بر پارکینسون هم، افزایش بیان پروتئین‌های cytoplasmic tyrosine-protein kinase (BMX) و BDNF می‌باشد (Hsueh *et al.*, 2018). همچنین طی مطالعات انجام‌شده بر روی موش‌های مدل پارکینسون، مشخص شده که ورزش منجر به فعال کردن سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا، افزایش عملکرد BDNF که یک فاکتور رشد عصبی می‌باشد و در حافظه

OHDA، منجر به بهبود حافظه فضایی و تغییرات آسیب‌شناسی بافت مغز می‌شود. البته انجام بررسی تأثیر دوزهای مختلف دارو و مدل‌های مختلف ورزشی، در مطالعات آتی توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه دوره دکترای عمومی دامپزشکی سید زانیار اطهری با کد 1022913756704841398162280362 می‌باشد. نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تبریز و همچنین مسئولان و کارکنان آزمایشگاه‌های دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تبریز به ویژه کارشناس بخش فیزیولوژی، آقای مهندس علیرضا رسولی‌کوچه، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

دندانی (dentate gyrus) هیپوکامپ یکی از متداول‌ترین اثرات مشاهده‌شده از تمرین ورزشی است (Trejo et al., 2001). همسو با مطالعه ما، طی بررسی‌های انجام‌شده، ورزش تردمیل باعث بهبود عملکرد در آزمون ماز آبی موريس گردیده‌است. به‌عنوان یک مکانیسم ممکن گزارش شده که ورزش تردمیل در طی ۴ هفته به‌طور معنی‌داری عملکرد سیستم سرتونین را در هیپوکامپ و هسته آمیگدال تسهیل می‌کند (Hoveida et al., 2011). در طی مطالعه‌ای دیگر هم بیان شده که موش‌های پیری که تمرین دو استقامتی را انجام می‌دهند، تمرین نه‌تنها قدرت فراگیری را در ماز آبی موريس ارتقاء می‌بخشد، بلکه حضور نوروهای نوین را نیز در مغز را افزایش می‌دهد (van Praag et al., 1999). علاوه بر این تمرینات ورزشی باعث نوروزن در ناحیه هیپوکامپ مغز می‌شود (During and Cao, 2006).

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر، به‌نظر می‌رسد می‌توان نتیجه گرفت که انجام ورزش هوازی و مصرف هم‌زمان داروی سربرولایزین در موش‌های صحرائی مدل پارکینسون القاء شده با ۶-

منابع

- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., et al. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease: A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12): 1062-1069.
- Alcántara-González, F., Mendoza-Perez, C.R., Zaragoza, N., Juarez, I., Arroyo-García, L.E., Gamboa, C., et al. (2012). Combined administration of cerebrolysin and donepezil induces plastic changes in prefrontal cortex in aged mice. *Synapse*, 66(11): 938-949.
- Álvarez, X.A., Lombardi, V.R.M., Fernández-Novoa, L., García, M., Sampredo, C., Cagiao, A., et al. (2000). Cerebrolysin® reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection, in *Advances in Dementia Research*. Vienna: Springer Vienna, 281-292.

- Alzoubi, K.H., Al-ibbini, A.M. and Nuseir, K.Q. (2018). Prevention of memory impairment induced by post-traumatic stress disorder by cerebrolysin. *Psychiatry Research*, 270: 430-437.
- Athari, S.Z., Farajdokht, F., Sadigh-Eteghad, S., Mohajeri, D., Nourazar, M.A. and Mohaddes, G. (2022). Hydroxychloroquine attenuated motor impairment and oxidative stress in a rat 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. *International Journal of Neuroscience*, 1-13.
- Balestrino, R. and Schapira, A.H.V. (2020). Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 27(1): 27-42.
- Belotto, M.F., Magdalon, J., Rodrigues, H.G., Vinolo, M.A.R., Curi, R., Pithon-Curi, T.C., *et al.* (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*, 162(2): 237-243.
- Bethus, I., Tse, D. and Morris, R.G.M. (2010). Dopamine and Memory: Modulation of the Persistence of Memory for Novel Hippocampal NMDA Receptor-Dependent Paired Associates. *Journal of Neuroscience*, 30(5): 1610-1618.
- Blum, D., Torch, S., Lambeng, N., Nissou, M.F., Benabid, A.L., Sadoul, R., *et al.* (2001). Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*, 65(2): 135-172.
- Carvalho, M.M., Campos, F.L., Marques, M., Soares-Cunha, C., Kokras, N., Dalla, C., *et al.* (2017). Effect of Levodopa on Reward and Impulsivity in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11: 145.
- Cassilhas, R.C., Lee, K.S., Fernandes, J., Oliveira, M.G.M.D., Tufik, S., Meeusen, R., *et al.* (2012). Spatial memory is improved by aerobic and resistance exercise through divergent molecular mechanisms. *Neuroscience*, 202: 309-317.
- Crowley, E.K., Nolan, Y.M. and Sullivan, A.M. (2019). Exercise as a therapeutic intervention for motor and non-motor symptoms in Parkinson's disease: Evidence from rodent models. *Progress in Neurobiology*, 172: 2-22.
- Da Cunha, C., Angelucci, M.E.M., Canteras, N.S., Wonnacott, S. and Takahashi, R.N. (2002). The lesion of the rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons as a model for Parkinson's disease memory disabilities. *Cellular and molecular neurobiology*, 22(3): 227-37.
- De Leonibus, E., Pascucci, T., Lopez, S., Oliverio, A., Amalric, M. and Mele, A. (2007). Spatial deficits in a mouse model of Parkinson disease. *Psychopharmacology*, 194(4): 517-525.
- Deumens, R., Blokland, A. and Prickaerts, J. (2002). Modeling Parkinson's Disease in Rats: An Evaluation of 6-OHDA Lesions of the Nigrostriatal Pathway, *Experimental Neurology*, 175(2): 303-317.
- Devi, S.A. and Kiran, T.R. (2004). Regional responses in antioxidant system to exercise training and dietary Vitamin E in aging rat brain. *Neurobiology of Aging*, 25(4): 501-508.
- Dias, V., Junn, E. and Mouradian, M.M. (2013). The Role of Oxidative Stress in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, 3(4): 461-491.
- During, M. and Cao, L. (2006). VEGF, a Mediator of the Effect of Experience on Hippocampal Neurogenesis. *Current Alzheimer Research*, 3(1): 29-33.
- Duty, S. and Jenner, P. (2011). Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. *British Journal of Pharmacology*, 164(4): 1357-1391.
- Flores, G. and Atzori, M. (2014). The Potential of Cerebrolysin in the Treatment of Schizophrenia. *Pharmacology & Pharmacy*, 5(7): 691-704.
- Georgy, G.S., Nassar, N.N., Mansour, H.A. and Abdallah, D.M. (2013). Cerebrolysin Ameliorates Cognitive Deficits in Type III Diabetic Rats. *PLoS ONE*. Edited by Boraud, T., 8(6): e64847.
- Giralt, A., Saavedra, A., Carretón, O., Xifró, X., Alberch, J. and Pérez-Navarro, E. (2011). Increased PKA signaling disrupts recognition memory and spatial memory: role in Huntington's disease. *Human Molecular Genetics*, 20(21): 4232-4247.
- Hamilton, T.J., Wheatley, B.M., Sinclair, D.B., Bachmann, M., Larkum, M.E. and Colmers, W.F. (2010).

- Dopamine modulates synaptic plasticity in dendrites of rat and human dentate granule cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(42): 18185-18190.
- Hansen, N. and Manahan-Vaughan, D. (2014) Dopamine D1/D5 Receptors Mediate Informational Saliency that Promotes Persistent Hippocampal Long-Term Plasticity. *Cerebral Cortex*, 24(4): 845-858.
 - Hartbauer, M., Hutter-Paier, B. and Windisch, M. (2001). Effects of Cerebrolysin on the outgrowth and protection of processes of cultured brain neurons. *Journal of Neural Transmission*, 108(5): 581-592.
 - Hattori, S., Naoi, M. and Nishino, H. (1994). Striatal dopamine turnover during treadmill running in the rat: relation to the speed of running. *Brain Research Bulletin*, 35(1): 41-49.
 - Hoveida, R., Alaei, H., Oryan, S., Parivar, K. and Reisi, P. (2011). Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 216(1): 270-274.
 - Hsueh, S.C., Chen, K.Y., Lai, J.H., Wu, C.C., Yu, Y.W., Luo, Y., *et al.* (2018). Voluntary Physical Exercise Improves Subsequent Motor and Cognitive Impairments in a Rat Model of Parkinson's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2): 508.
 - Jay, T.M. (2003). Dopamine: a potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Progress in Neurobiology*, 69(6): 375-390.
 - Kalia, L. V. and Lang, A.E. (2015). Parkinson's disease. *The Lancet*, 386(9996): 896-912.
 - Kempadoo, K.A., Mosharov, E.V., Choi, S.J., Sulzer, D. and Kandel, E.R. (2016). Dopamine release from the locus coeruleus to the dorsal hippocampus promotes spatial learning and memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(51): 14835-14840.
 - Kramer, A.F. and Erickson, K.I. (2007). Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(8): 342-348.
 - Lemon, N. and Manahan-Vaughan, D. (2006). Dopamine D1/D5 Receptors Gate the Acquisition of Novel Information through Hippocampal Long-Term Potentiation and Long-Term Depression. *Journal of Neuroscience*, 26(29): 7723-7729.
 - Marcelino, T.B., Longoni, A., Kudo, K.Y., Stone, V., Rech, A., De Assis, A.M., *et al.* (2013). Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. *Neuroscience*, 246: 28-39.
 - Mattson, M.P., Gleichmann, M. and Cheng, A. (2008). Mitochondria in Neuroplasticity and Neurological Disorders. *Neuron*, 60(5): 748-766.
 - Mocchetti, I., Bachis, A., Nosheny, R.L. and Tanda, G. (2007). Brain-derived neurotrophic factor expression in the substantia nigra does not change after lesions of dopaminergic neurons. *Neurotoxicity Research*, 12(2): 135-143.
 - Noor, N.A., Mohammed, H.S., Mourad, I.M., Khadrawy, Y.A. and Ezz, H.S.A. (2016). A promising therapeutic potential of cerebrolysin in 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Life Sciences*, 155: 174-179.
 - Paxinos, G. and Watson, C. (2014). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 7th ed., Elsevier Academic Press, pp: 66-85.
 - Pereira, A.C., Huddleston, D.E., Brickman, A.M., Sosunov, A.A., Hen, R., McKhann, G.M., *et al.* (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(13): 5638-5643.
 - Plosker, G.L. and Gauthier, S. (2009). Cerebrolysin. *Drugs & Aging*, 26(11): 893-915.
 - Van Praag, H., Christie, B.R., Sejnowski, T.J. and Gage, F.H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(23): 13427-13431.
 - Van Praag, H. (2005). Exercise Enhances Learning and Hippocampal Neurogenesis in Aged Mice. *Journal of Neuroscience*, 25(38): 8680-8685.
 - Real, C.C., Ferreira, A.F.B., Chaves-Kirsten, G.P., Torrão, A.D.S., Pires, R.S. and Britto, L.R.G.D. (2013). BDNF receptor blockade hinders the beneficial effects of exercise in a rat model of

Parkinson's disease. *Neuroscience*, 237: 118-129.

- Requejo, C., Ruiz-Ortega, J.A., Cepeda, H., Sharma, A., Sharma, H.S., Ozkizilcik, A., *et al.* (2018). Nanodelivery of Cerebrolysin and Rearing in Enriched Environment Induce Neuroprotective Effects in a Preclinical Rat Model of Parkinson's Disease. *Molecular Neurobiology*, 55(1): 286-299.
- Rockenstein, E., Torrance, M., Mante, M., Adame, A., Paulino, A., Rose, J.B., *et al.* (2006). Cerebrolysin decreases amyloid- β production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease, *Journal of Neuroscience Research*, 83(7): 1252-1261.
- Rockenstein, E., Desplats, P., Ubhi, K., Mante, M., Florio, J., Adame, A., *et al.* (2015). Neuropeptide Treatment with Cerebrolysin Enhances the Survival of Grafted Neural Stem Cell in an α -Synuclein Transgenic Model of Parkinson's Disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 9(2): JEN.S25521.
- Roghani, M., Behzadi, G. and Baluchnejadmojarad, T. (2002). Efficacy of elevated body swing test in the early model of Parkinson's disease in rat. *Physiology & Behavior*, 76(4-5): 507-510.
- Sayal, N. (2015) Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Annals of Neurosciences*, 22(2): 107.
- Soke, F., Kocer, B., Fidan, I., Keskinoglu, P. and Guclu-Gunduz, A. (2021). Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: A randomized controlled study. *Experimental Gerontology*, 150: 111384.
- Solis-Gaspar, C., Vazquez-Roque, R.A., De Jesús Gómez-Villalobos, M. and Flores, G. (2016). Cerebrolysin improves memory and ameliorates neuronal atrophy in spontaneously hypertensive aged rats. *Synapse*, 70(9): 378-389.
- Trejo, J.L., Carro, E. and Torres-Alemán, I. (2001). Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates Exercise-Induced Increases in the Number of New Neurons in the Adult Hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 21(5): 1628-1634.
- Tsai, W.L., Chen, H.Y., Huang, Y.Z., Chen, Y.H., Kuo, C.W., Chen, K.Y., *et al.* (2019). Long-Term Voluntary Physical Exercise Exerts Neuroprotective Effects and Motor Disturbance Alleviation in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Behavioural Neurology*, 2019: 1-10.
- Tuon, T., Souza, P.S., Santos, M.F., Pereira, F.T., Pedroso, G.S., Luciano, T.F., *et al.* (2015). Physical Training Regulates Mitochondrial Parameters and Neuroinflammatory Mechanisms in an Experimental Model of Parkinson's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015: 1-10.
- Ubhi, K., Rockenstein, E., Doppler, E., Mante, M., Adame, A., Patrick, C., *et al.* (2009). Neurofibrillary and neurodegenerative pathology in APP-transgenic mice injected with AAV2-mutant TAU: neuroprotective effects of Cerebrolysin. *Acta Neuropathologica*, 117(6): 699-712.
- Vaghef, L., Farajdokht, F., Erfani, M., Majdi, A., Sadigh-Eteghad, S., Karimi, P., *et al.* (2019). Cerebrolysin attenuates ethanol-induced spatial memory impairments through inhibition of hippocampal oxidative stress and apoptotic cell death in rats. *Alcohol*, 79: 127-135.
- Valoušková, V. and Francis-Turner, L. (1998). Can Cerebrolysin® influence chronic deterioration of spatial learning and memory? *Journal of Neural Transmission Supplement*, 1998: 343-349.
- Veinbergs, I., Mante, M., Mallory, M. and Masliah, E. (2000). Neurotrophic effects of Cerebrolysin® in animal models of excitotoxicity, in *Advances in Dementia Research*. Vienna: Springer Vienna, 2000: 273-280.
- Willis, A.W., Evanoff, B.A., Lian, M., Criswell, S.R. and Racette, B.A. (2010). Geographic and Ethnic Variation in Parkinson Disease: A Population-Based Study of US Medicare Beneficiaries. *Neuroepidemiology*, 34(3): 143-151.
- Wurtman, R.J. (2013). Personalized medicine strategies for managing patients with Parkinsonism and cognitive deficits. *Metabolism*, 62: S27-S29.
- Yau, S.Y., Gil-Mohapel, J., Christie, B.R. and So, K.F. (2014). Physical Exercise-Induced Adult Neurogenesis: A Good Strategy to Prevent Cognitive Decline in Neurodegenerative Diseases? *BioMed Research International*, 1-20.