فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۴۷، جلد ۱۲، شماره ۴، پائیز۹۸، صفحه ۱۳ تا ۲۲
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۱۷۳۵-۹۸۸۰

اثر چهار هفته تمرین شنا و مکمل دهی اولئوروپین بر اختلال حافظه و درد ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین در موش های صحرایی نر بالغ

سمیه قاسم زاده دهکردی[۱]، عبدالحسن دولاح [۲]، مریم رفیعی راد [۳]
۱-گروه آموزشی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران.
۲-گروه زیست شناسی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران.h_doulah@yahoo.com
۳- گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران.

تاریخ دریافت:۹۸/۶/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۸/۷/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری پارکینسون، یکی از بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی بوده که با اختلال یادگیری و حافظه همراه است. درد یکی از شکایت های بیماری پارکینسون می باشد که مکانیسم آن به طور کامل شناسایی نشده است. با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی اولئوروپین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر این ماده موثره و تمرین شنا بر اختلال حافظه و درد در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش به پنج گروه کنترل، پارکینسونی(۶-هیدروکسی دوپامین به ناحیه جسم مخطط به‌صورت یک‌طرفه)، ورزش پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه، دریافت کننده اولئوروپین را به مدت ٤ هفته(روزانه ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، توام تمرین شنا و اولئوروپین تقسیم شدند. پس از پایان طول تجویز، آستانه حس درد توسط تست Tail-flick و حافظه اجتنابی غیرفعال از تست شاتل باکس از موش‌ها به عمل آمد. از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد حافظه اجتنابی در گروه دریافت کننده اولئوروپین، تمرین شنا، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین به طور معنی داری بالاتر از گروه پارکینسونی بود($p<۰/۰۰۱$). آستانه درد در گروه تحت تیمار با اولئوروپین($p<۰/۰۱$)، تمرین شنا($p<۰/۰۱$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین ($p<۰/۰۰۱$) افزایش معنی داری در مقایسه با گروه پارکینسونی داشته است.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه اولئوروپین و تمرین شنا سبب بهبود درد و اختلالات حافظه ناشی از مدل پارکینسون می شود.

واژه های کلیدی: اولئوروپین، تمرین شنا، حافظه، درد، پارکینسون.

مقدمه

بیماری پارکینسون، دومین بیماری تحلیل نورونی پس از آلزایمر و شایع ترین علت زوال عقل پیری است(۲۶). از مشخصات این بیماری به کمبود حافظه و اختلال های شناختی می توان اشاره کرد(۹). اختلال در عملکرد شناختی، در اوایل بیماری پارکینسون رخ می دهد(۵). در این بیماری سازوکارهایی از قبیل سمیت حاصل از تحریک و استرس اکسیداتیو، به از میان رفتن نورون های دوپامینرژیک و اختلال های رفتاری و کاهش یادگیری منجر می شوند(۷). دوپامین به عنوان یک سوبسترای بالقوه در شکل پذیری سیناپسی و مکانیسم‌های حافظه معرفی شده است(۲۱). در مورد نقش دوپامین در حافظه و یادگیری، شواهد فارماکولوژیکی وجود دارد(۲۵). هر دو گیرنده در فرآیندهای مختلف یادگیری و حافظه D1، D2 دوپامینی نقش دارند(۲۸). مشخص شده است که گیرنده‌های دوپامینی موجب افزایش شناخت غیرفعال(۳) و بهبود کارآیی شناختی در موش ها می‌شوند و بر یادگیری تاثیری ندارند(۳۹). در سال های اخیر مطالعات زیادی اختلال عملکرد شناختی در بیماران پارکینسون را

شرح داده‌اند که به طور قابل توجهی با وضعیت ناتوانی آن‌ها در ارتباط می‌باشد. اختلال عملکرد شناختی ممکن است شامل از دست دادن حافظه، اختلال در تمرکز، کند شدن پردازش اطلاعات و مشکلاتی در تکلیف های شناختی مختلف باشد(۱۹). اختلال حافظه یکی از شایع-ترین اختلالات عملکرد شناختی در بیماری پارکینسون می‌باشد و در ۴۰ الی ۶۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود(۱۶). درد، از علایم غیرحرکتی شایع در بیماران پارکینسونی، کیفیت زندگی بیماران را به طور نامناسبی تحت تأثیر قرار می دهد و در ۷۰ تا ۸۰٪ از بیماران پارکینسونی گزارش شده است(۱۵). علائم درد در بیماران پارکینسونی شامل دردهای عضلات اسکلتی(۷۰٪)، درد دیستونیک(۴۰٪)، درد نوروپاتیک منتشر(۲۰٪) و درد نوروپاتی مرکزی(۱۰٪) می باشد(۲۳). در برخی بیماران پارکینسونی، درد به قدری شدید و مقاوم به درمان است که توانایی حرکتی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می دهد(۲). درد در بیماران پارکینسونی ممکن است پیش از بروز علایم حرکتی حادث گردد و علایم حرکتی در بیمارانی که درد دارند ممکن است شدیدتر باشد. علاوه بر این نشان داده شده که درمان اختلالات حرکتی توسط داروهای دوپامینرژیک علایم درد را کاهش می دهد(۲۰). در بررسی صورت گرفته توسط Cao و همکاران، گزارش گردید که از هفته اول پس از تزریق۶-هیدروکسی دوپامین آستانه تحمل درد حرارتی و مکانیکی در موش های پارکینسونی کاهش می یابد و تا هفته پنجم ادامه دارد(۴). یکی از راه‌هایی که اثر آن بر بهبود حافظه و افزایش فاکتورهای رشد عصبی در انسان و نمونه های حیوانی اثبات شده است، فعالیت بدنی است(۲۷). با افزایش فعالیت بدنی عملکرد شناختی افراد بهبود می‌یابد به طوری که در سطوح مولکولی، سلولی، سیستمی و رفتاری، فعالیت بدنی موجب بهبود یادگیری و حافظه می‌شود(۲۶). مطالعات نشان دهنده تاثیر فعالیت بدنی بر بروز سازگاری‌های(CNS) به خصوص در هیپوکامپ می‌باشد، به طوری که فعالیت بدنی منجر به نروژنز و هم‌چنین تغییر پلاستیسیته سیناپسی در شکنج دندانه دار از تشکیلات هیپوکامپ موش‌ها می‌گردد که این امر موجب بهبود عملکرد در آزمایشات رفتاری بویژه یادگیری و حافظه می‌شود(۳۷). ترکیب های فنولی موجود در گیاهان، متابولیت های ثانویه ای هستند که با مهار اکسیداسیون، سبب حذف رادیکال آزاد می شوند و مصرف این آنتی اکسیدان ها در رژیم غذایی، نقش مهم در پیشگیری از بیماری‌هایی مزمن دارند که به دلیل استرس اکسایشی اتفاق می افتند(۸). اولئوروپین مهم‌ترین ترکیب فنلی برگ زیتون است و عامل مزه تلخ خاص میوه زیتون می‌باشد که دارای خواص فارماکولوژیک متعددی است. تاکنون دیده شده است که این ترکیب دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، آنتی آتروژنیک، ضد میکروبی و ضد ویروسی است(۶). هم-چنین این ترکیب های پلی فنولی طبیعی، موجب فعال سازی آبشار سیگنالینگ پروتئین کیناز و لیپید کیناز می-باشند و به احتمال می توانند تاثیری قابل توجه، روی شکل پذیری سیناپسی و جریان خون عروق مغزی داشته باشند. توانایی ترکیب های فنولی با فعال سازی کیناز تنظیم کننده سیگنالینگ سلولی که عامل افزایش بیان نوروتروفین بوده، در تثبیت حافظه موثرند و از این طریق، سبب بهبود حافظه می شود(۲۲). اخیراً نیز مشخص شده است که عصاره برگ زیتون خاصیت ضد دردی نیز دارد(۱۲). لذا هدف از این مطالعه بررسی اثر چهار هفته تمرین شنا و مکمل دهی اولئوروپین بر اختلال حافظه و درد ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین در موش های صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار(در محدوده وزنی ۲۵۰ – ۲۰۰ گرم)،

تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز استفاده گردید. موش ها در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲ ± ۲۱ درجه سانتی گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی، درون قفس های انفرادی نگهداری شدند و به صورت تصادفی به پنج گروه(هرگروه ۸ سر موش) به شرح زیر تقسیم شدند: ۱-گروه کنترل؛ ۲-گروه پارکینسونی؛ ۳-گروه پارکینسونی با مصرف اولئوروپین؛ ۴-گروه پارکینسونی درمان شده با تمرین شنا؛ ۵- گروه پارکینسونی درمان شده با تمرین شنا و مصرف اولئوروپین.گروه های تمرین شنا و تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین به مدت ۴ هفته(پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه) در داخل وان شنا(ویژه شنای اجباری موش های صحرایی) شنا کردند(۴۰). و گروه های مصرف اولئوروپین و تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین، اولئوروپین را به مدت ۴ هفته(روزانه ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی دریافت کردند(۳۲). ابتدا حیوانات وزن شدند، سپس با تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید(دوز ۹۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین(دوز ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در ادامه، موش‌ها در دستگاه استرئوتکس قرار گرفتند و به‌وسیله قطعه دهانی و میله‌های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت مانده و موهای ناحیه پشتی جمجمه آن‌ها تراشیده شد، سپس به‌وسیله پنبه الکلی، پوست سر حیوان ضدعفونی و یک برش طولی از میان سطح پشتی سر بین دو چشم تا فاصله نقطه سطح پشتی میانی گوش‌ها ایجاد گردید. بافت‌های پیوندی روی سطح جمجمه زدوده شدند و نقطه برگما نمایان گردید. نقطه برگما و لامبدا در یک سطح برابر قرار گرفتند و نشانگر دستگاه بر روی آن‌ها تنظیم گردید، سپس با توجه به مختصات استخراج‌شده از اطلس جراحی مغز، مختصات MFB(قدامی خلفی=۴/۶، میانی جانبی=۱/۶ و پشتی شکمی= ۸/۲- میلی‌متر) مشخص گردید. در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون، از تزریق یک‌طرفه ۶- هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی - میانی مغز استفاده شد(۱) و ۶-هیدروکسی دوپامین(شرکت سیگما امریکا) نیز با غلظت ۸ میکروگرم در ۲ میکرولیتر نرمال‌سالین(دارای ۰/۰۱٪ اسید آسکوربیک) تهیه گردید. آپومورفین(شرکت سیگما، ساخت امریکا) در نرمال‌سالین ۰/۰۱٪ اسید آسکوربیک حل شد. این دارو با توجه به وزن حیوان با دوز ۰/۰۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیرجلدی تزریق شد(آپومورفین برای تأیید پارکینسونی‌شدن حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرد)، ۱۰-۵ دقیقه پس از تزریق آپومورفین، به مدت ۱۵ دقیقه تعداد چرخش‌های حیوان در سمت آسیب‌ندیده شمارش و ثبت گردید (۱۷).

تست حافظه اجتنابی غیرفعال (زمان تأخیر رفتن حیوان به جعبه تاریک) با استفاده از دستگاه shuttle-box

با استفاده از دستگاه شاتل باکس {(مدل ST-۵۵۰۰) شامل دو محفظه یکی تاریک و دیگری روشن که کف آن‌ها از مفتول‌های فلزی استیل با قطر ۲-۱ میلی‌لیتر و فواصل یک سانتی‌متر پوشیده شده است} به‌وسیله یک دستگاه تولید جریان الکتریکی، شوک خفیفی به میزان ۷۵ ولت، ۰/۳ میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه جریان متناوب در محفظه تاریک و تنها یک‌بار به کف پای موش‌ها وارد شد. برای انجام این عمل، ابتدا موش‌ها هرکدام برای مدت ۱۰دقیقه، به‌منظور آشنایی با دستگاه(آموزش) درون شاتل‌باکس با درب گیوتینی باز قرار داده شدند تا آزادانه در محفظه گردش کنند، سپس حیوان درون جعبه روشن قرار می‌گرفت و به محض ورود حیوان به محفظه تاریک، درب گیوتینی بسته و شوک الکتریکی به کف پای موش اعمال می‌شد. ۲۴ ساعت بعد، مدت زمان

تأخیر ورود موش‌ها به محفظه تاریک(که قبلاً شوک داشت، ولی این‌بار فاقد شوک بود) به‌عنوان حافظه اجتنابی غیرفعال برحسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شد. این عمل برای همه موش‌ها در تمام گروه‌های مورد تحقیق انجام گرفت(۲۹).

تست بررسی آستانه درد(پرش دم از حرارت) با استفاده از دستگاه Tail flick

بدین وسیله درد حیوانات در گروه های مختلف موردارزیابی قرارگرفت. در این روش که روشی استاندارد برای ارزیابی درد در مدل‌های حیوانی می‌باشد، با تاباندن گرمای ۵۵- ۵۰ درجه سانتی گراد روی نقطه‌ای در فاصله ۸ سانتی‌متری از نوک دم موش‌های صحرایی، مدت زمان تأخیر تکان دادن و یا دورکردن دم از کانون گرمایی ثبت گردید. زمان قطع گرما به منظور پیشگیری ازصدمه بافتی در دم روی ۱۰ ثانیه تنظیم و کنترل شد. درد با فواصل زمانی ۱۸۰ دقیقه ای، سه بار مورد ارزیابی قرار گرفته و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر برای هر موش اعلام گردید(۳۰).

تحلیل آماری

داده‌های این تحقیق به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. هم‌چنین داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای Excel، SPSS، آزمون واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان توکی(در هرگروه ۸ نفر) آنالیز گردیدند. سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

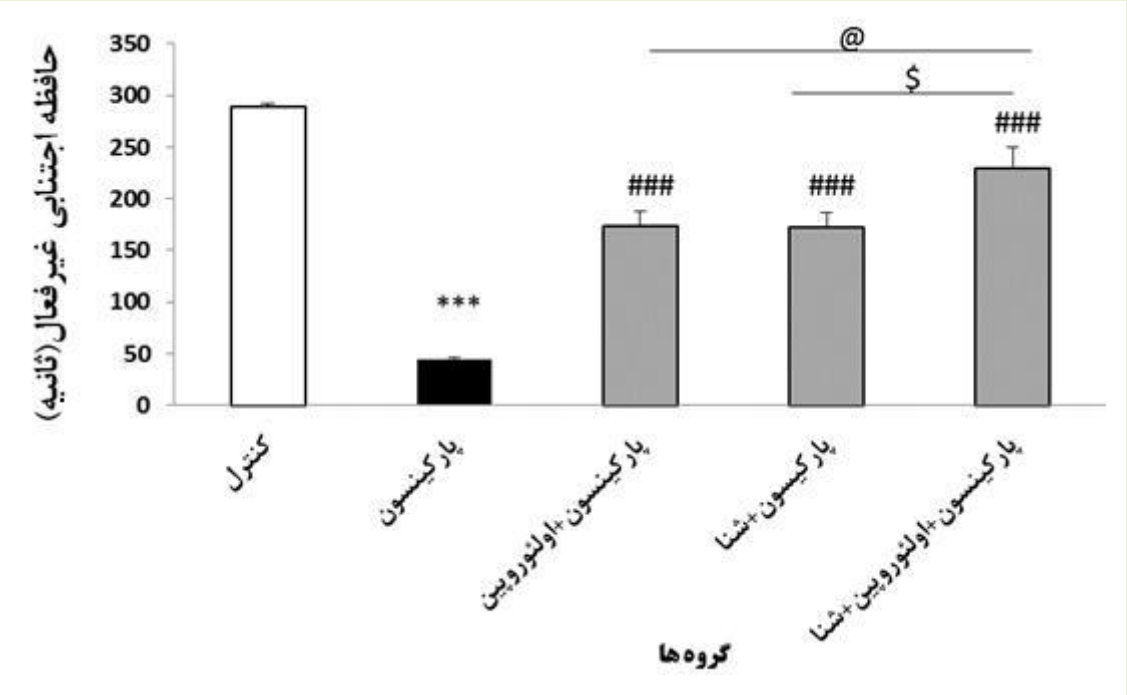
نتایج

تست حافظه اجتنابی غیرفعال

مقایسه ی میانگین زمان تاخیر اولیه در نمودار ۱، نشان می دهد که میزان تاخیر اولیه، در گروه حیوانات پارکینسونی شده نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد($p<۰/۰۰۱$). هم‌چنین این نمودار نشان می هد زمان تاخیر اولیه در گروه مصرف اولئوروپین($p<۰/۰۰۱$)، تمرین شنا($p<۰/۰۰۱$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین($p<۰/۰۰۱$) به طور معنی-داری بالاتر از گروه پارکینسونی بود. همان طور که در نمودار ۱ مشاهده می شود در گروه پارکینسونی پس از مصرف توام اولئوروپین و تمرین شنا میزان حافظه اجتنابی نسبت به گروه پارکینسونی + تمرین شنا و نسبت به گروه پارکینسونی+ اولئوروپین افزایش معنی دار داشته است($p<۰/۰۵$).

تست تیل فیلیک

با مقایسه زمان تاخیر در آزمون تیل فیلیک در نمودار شماره ۲ در پاسخ تاخیری کاهش معنی داری(تاخیر ظهور رفلکس دردناک دم)، در حیوانات پارکینسونی شده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می شود($p<۰/۰۰۱$)، هم‌چنین این نمودار نشان می دهد که زمان تاخیر در آزمون تیل فیلیک در گروه تحت تیمار با اولئوروپین(۲۰ میلی گرم / کیلوگرم)($p<۰/۰۱$)، تمرین شنا($p<۰/۰۱$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین($p<۰/۰۰۱$) افزایش معنی داری در مقایسه با گروه پارکینسونی داشته است.

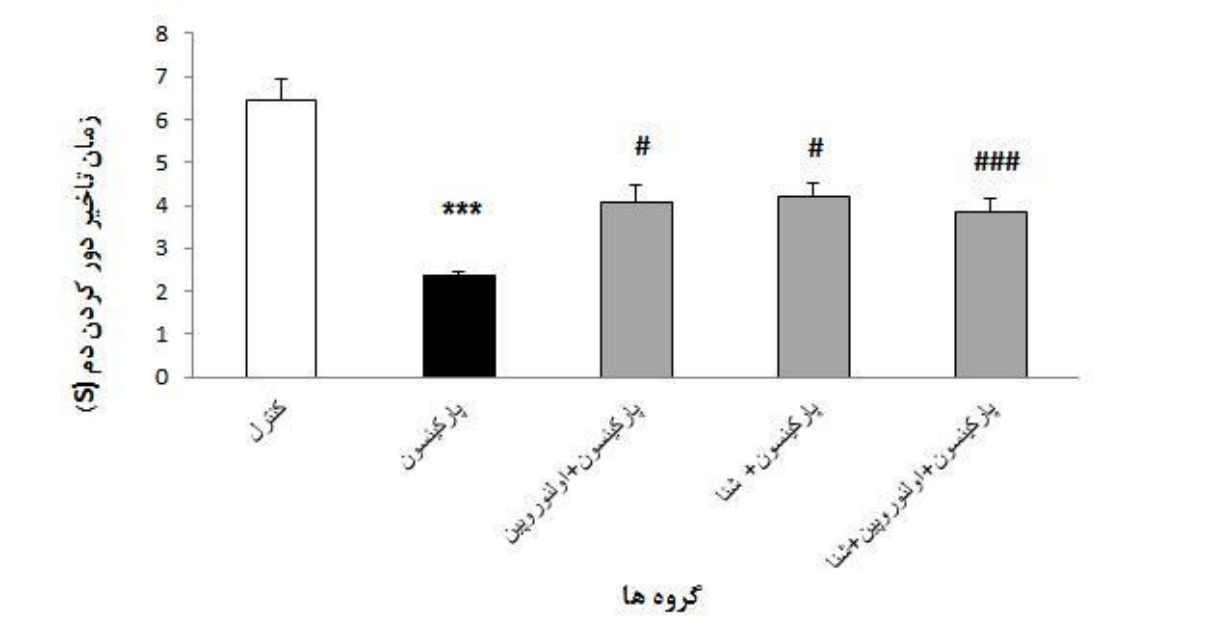


نمودار ۱- تاثیر اولئوروپین و تمرین شنا بر حافظه اجتنابی غیرفعال (شاتل باکس) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

علامت(*) بیان‌گر اختلاف معنی دار بین گروه پارکینسون و کنترل و علامت # بیان‌گراختلاف معنی دار بین گروه پارکینسون و پارکینسون درمان شده با اولئوروپین و تمرین شنا است.

علامت$: اختلاف معنی دار بین گروه پارکینسونی +تمرین شنا با گروه پارکینسونی مصرف توام اولئوروپین + تمرین شنا($p<۰/۰۵$).

علامت @: تفاوت معنی دار بین گروه پارکینسونی دریافت کننده اولئوروپین با گروه پارکینسونی مصرف توام اولئوروپین + تمرین شنا($p<۰/۰۵$).



نمودار۲- تاثیر اولئوروپین و تمرین شنا بر زمان تأخیر ظهور رفلکس دردناک دم (تیل فیلیک) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نمودار بر حسب برحسب میانگین ± انحراف معیار رسم شده است. علامت(*) بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه پارکینسون و کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی دار بین گروه پارکینسون و پارکینسون درمان شده با اولئوروپین و تمرین شنا است.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که پارکینسون باعث ایجاد آسیب های رفتاری گردید به طوری که میزان یادگیری اجتنابی غیر فعال و آستانه ی درد متعاقب پارکینسون به شدت کاهش یافت. زمان تاخیر اولیه برای رفتن به اتاق تاریک پس از القای شوک، هم‌چنین زمان تاخیر در دور کردن دم از منبع گرما در گروه پارکینسونی نسبت به گروه سالم کاهش معنی داری را نشان داد. از طرف دیگر ، نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که تجویز چهار هفته اولئوروپین به گروه های پارکینسونی موجب افزایش میزان یادگیری و حافظه و آستانه ی درد گردید. در مطالعه ای با بررسی اثر عصاره آبی – الکلی برگ زیتون بر اختلال یادگیری و حافظه ناشی از آسیب نورون‌های دوپامینرژیک در موش صحرایی نر، نتایج نشان داد برگ زیتون به واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی سبب محافظت نورون های دوپامینرژیک در برابر آسیب نورونی ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین شده و می‌تواند نقش به سزایی بر روی حافظه بیماران پارکینسونی داشته باشد و اختلال‌های یادگیری ناشی از مسمومیت با ۶- هیدروکسی دوپامین را کاهش دهد(۱۰). فار و همکارانش گزارش کردند که زیتون ، تاثیرهای مفید روی حافظه و یادگیری در بیماری‌های وابسته به سن مانند آلزایمر دارد و باعث بهبود استرس اکسایشی القا شده با پروتئین آمیلوئید بتا از طریق افزایش سطح گلوتاتیون و افزایش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و فعالیت سوپر اکسیددسموتاز می-شود(۱۳). به تازگی اهمیت سیستم دوپامینی مغز را بر تعدیل درد شیمیایی نشان داده شده و احتمالاً مسیرهای دوپامینرژیک با منشا ماده سیاه به جسم مخطط نقش مهمی را در تعدیل درد التهابی و شیمیایی ایفا می کنند. البته در بیماران پارکینسون به علت سفتی عضلانی و تغییر در وضعیت اسکلتی و تعادلی بدن، میزان تولید درد هم در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد لذا نباید احتمال دخالت سایر مکانیسم های عصبی و یا حالات روحی روانی را در افزایش احساس درد در این بیماران از نظر دور داشت(۳۳). نتایج برخی از تحقیقات قبلی مؤید این است که عصاره برگ زیتون و ترکیبات آن بر اعصاب مرکزی نیز اثر گذاشته و باعث کاهش درد می‌شوند به نظر می‌رسد عصاره برگ زیتون فعالیت کانال های کلسیمی را بلوکه می‌کند و سبب کاهش نفوذپذیری نسبت به کلسیم می‌شود این اثر مشاهده شده از عصاره برگ گونه *Olea europaea* به جزء اصلی اولئوروپین نسبت داده شده است(۳۴). گزارش عیدی و همکاران(۱۳۹۰) را مبنی بر این که روغن زیتون در موش کوچک آزمایشگاهی باعث کاهش درد مزمن(درد التهابی) می‌شود تأیید می کند(۱۱). مطالعات نشان داده‌اند روغن زیتون بکر خوراکی دارای خاصیت ضد دردی بوده و خاصیت ضددردی مورفین را در فاز درد مزمن افزایش می‌دهد. در واقع تجویز مورفین در حیوانی که روغن زیتون بکر خوراکی را در رژیم غذایی مصرف کرده اثر ضد درد بیشتری دارد(۳۵). نتایج این پژوهش نیز نشان داد چهار هفته تمرین شنا زمان تاخیر مربوط به آموزش اجتنابی غیرفعال و آستانه درد را به طور معنی-داری در مقایسه با گروه پارکینسونی افزایش داد. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش عملکردهای شناختی را تحت تاثیر قرار می دهد(۱۴).گزارش شده که ورزش بر سطح آمین‌ها و اندروفین‌ها در بدن اثر می‌گذارد و این تغییرات تأثیرات مثبتی در مغز دارند. هم‌چنین سطوح بالای نوراپی نفرین، کاتکول آمین ها، سروتونین و ناقل-های عصبی دیگر ممکن است تأثیر ورزش در حافظه و یادگیری را توجیه کند(۳۱). تمرین هوازی می تواند باعث کاهش علایم و نشانه‌های بیماری، افزایش نورون-زایی هیپوکامپ و توقف روند کاهش حافظه در

مدل‌های حیوانی گردد(۳۶). هم‌چنین تمرین بدنی می‌تواند منجر به بهبود عملکردشناختی از طریق کاهش آسیب های اکسیداتیو و افزایش بیوژنز میتوکندریایی در مغز شود که این امر می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون موثر واقع گردد(۱۸). تحقیقات نشان داده اند که در اثر فعالیت بدنی، پتانسیل طولانی مدت(LTP) در نواحی مختلف هیپوکامپ افزایش می-یابد که این امر موجب تنظیم افزایشی در فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز(BDNF) شده و باعث بهبود عملکرد سیستم عصبی می گردد(۳۷). در واقع ورزش یک الگوی فعالیت مداوم را در هیپوکامپ رت فعال می-کند و نروترانسمیترهایی مانند استیل کولین، گاما آمینو بوتیریک اسید(GABA) و منو آمین می‌توانند بر بیان ژن BDNFها تاثیر بگذارند(۳۸). از طرف دیگر چهارهفته تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین به طور معنی داری توانست حافظه و درد را در بیماران پارکینسونی بهبود ببخشد. به طور کلی ، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین و هم‌چنین مصرف هرکدام به تنهایی می تواند اختلال‌های یادگیری در مدل حیوانی پارکینسونی را بهبود ببخشد و آستانه درد را کاهش دهد. اولئوروپین دارای خاصیت ضد دردی بوده که احتمالاً با فعال نمودن سیستم های دخالت کننده در مسیرهای ضددردی مانند مسیر گاباارژیک، کولینرژیک، گلوتاماترژیک اثرات خود را اعمال می‌کند. هم‌چنین به نظر می‌رسد افزایش نورون‌های دوپامینرژیک و افزایش دوپامین به عنوان سوبسترای مؤثر در فرآیند حافظه، عامل اثرات بهبود دهندگی تمرین بر روی حافظه است. بنابراین احتمالاً این اثر تعاملی بتواند شیوه درمانی موثر و پیشگیرانه ای برای جلوگیری از اختلالات عصبی از جمله بیماری پارکینسون باشد.

منابع

۱–رفیعی راد ، م. ۱۳۹۳. بررسی اثر الاژیک اسید بر اختلالات حرکتی در مدل حیوانی پارکینسونی. مجله فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری زنجان. دوره ۷. شماره ۴. ص ۴۱–۳۳.

2.Beiske, A.G., Loge, J.H., Ronningen, A., Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. Pain, 141(1-2);173-7.

3.Bernabeun, R., Bevilaqua, L., Ardenghi, P., Bromberg, E., Schmitz, P., Bianchin, M., et al. (1997). Involvement of hippocampal cAMP/cAMP-dependent protein kinase signaling pathways in a late memory consolidation phase of aversively motivated learning in rats. Procceding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94(13);7041-7046.

4.Cao, L., Peng, X., Huang, Y., Wang, B., Zhou, F., Cheng, R., et al. (2016). Restoring spinal noradrenergic inhibitory tone attenuates pain hypersensitivity in a rat model of parkinson's disease. Neural Plast, 6383240;1-16.

5.Chaudhuri, K., Schapira, A.H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. The Lancet Neurology, 8(5); 464-74.

6.Cicerale, S., Lucas, L., Keast, R. (2010). Biological activities of phenolic compounds present in virgin olive oil. Int J Mol Sci, 11(2); 458-479.

7.Cilia, R. (2012). How neurodegeneration, dopamine and maladaptive behavioral learning interact to produce impulse control disorders in Parkinson's disease. Basal Ganglia, 2(4); 195-9.

8.Dewapriya, P., Himaya, S., Li, Y.X., Kim, S.K. (2013). Tyrosol exerts a protective effect against dopaminergic neuronal cell death in 'in vitro' model of Parkinson's disease. Food Chemistry, 141(2); 1147-57.

9.De Wied, D. (1997). Neuropeptides in learning and memory processes. Behavioural Brain Research, 83(1); 83-90.

10. Ebrahimi, A., Hajizadeh Moghaddam, A. (2015). The effect of hydroalcoholic extract of olive leaf on learning and memory deficit induced by dopaminergic neurons impairment in male rat. Daneshvar Medicine, 22(117); 1-8.

11. Eidi, A., Moghadam-kia, S., Zarringhalam Moghadam, J., Rezazadeh, S., Eidi, M. (2011). Antinociceptive effect of olive oil (*Olea europaea* L.) on mice. AMUJ, 14(57);52-9.

12. Esmaeili-Mahani, S., Rezaeezadeh-Roukerd, M., Esmaeilpour, K., Abbasnejad, M., Rasoulian, B., Sheibani, V., et al. (2010). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiatesmorphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. J Ethnopharmacol, 132; 200-205.

13. Farr, S.A., Price, T.O. Dominguez, LJ, Motisi A, Saiano F, Niehoff ML, et al. (2012). Extra virgin olive oil improves learning and memory in SAMP8 mice. Journal of Alzheimer's Disease, 28(1); 81-92.

14. Garcia, P.C., Real, C.C., Ferreira, A.F., Alouche, S.R., Britto, L.R., Pires, R.S. (2012). Different protocols of physical exercise produce different effects on synaptic and structural proteins in motor areas of the rat brain. Brain Research, 1456(0); 36-48.

15. Goetz, C.G., Tanner, C.M., Levy, M., Wilson, R.S., Garron, D.C. (1986). Pain in Parkinson's disease. Movement Dis, 1(1); 45-9.

16. Guimaraes, J., Sa, M.J. (2012). Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Frontiers in Neurology, 3(74); 1-8.

17. Goudarzi, S., Rafieirad, M. (2017). Evaluating the effect of α-pinene on motor activity, avoidance memory and lipid peroxidation in animal model of Parkinson disease in adult male rats. Res J Pharm, 4(2); 53-63.

18. Garcia-Mesa, Y., Lopez-Ramos, J.C., Gimenez-Llort, L., Revilla, S., Guerra, R., Gruart, A., et al. (2011). Physical exercise protects against alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. Journal of Alzheimers Diseas, 24(3);421-54.

19. Hesami Pilerood, E., Farazi, M., Ashrafi, F., Ilkhani, Z. (2018). Comparison of syntactic comprehension and illness severity in persian-speaking patients with Parkinson's disease. koomesh, 20(4); 667-72.

20. Jaunarajs, K.L.E., Angoa-Perez, M., Kuhn, D.M., Bishop, C. (2011). Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. Neurosci Biobehav Rev, 35(3); 556-64.

21. Jay, T.M. (2003). Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. Progress in Neurobiology, 69; 375-390.

22. Kovacsova, M., Barta, A., Parohova, J., Vrankova, S., Pechanova, O. (2010). Neuroprotective mechanisms of natural polyphenolic compounds. Act Nerv Super Rediviva, 52(3); 181-6.

23. Lee, M.A., Walker, R.W., Hildreth, T.J., Prentice, W.M. (2006). A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. J Pain Symptom Manage, 32(5); 462-9.

24. Lin, T.W., Chen, S.J., Huang, T.Y., Chang, C.Y., Chuang, J.I., Wu, F.S., et al. (2012). Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. Neurobiology of Learning and Memory, 97(1); 140-7.

25. Nail-Boucherie, K., Dourmap, N., Jaffard, R., Costentin, J. (1998). The specific dopamine uptake inhibitor GBR 12783 improves learning of inhibitory avoidance and increases hippocampal acetylcholine release. Cognitive Brain Research, 7(2); 203-205.

26. Nagatsu, T. (2002). Amine-related neurotoxins in Parkinson's disease: past, present, and future. Neurotoxicology and Teratology, 24(5); 565-9.

27. Oliff, H.S., Berchtold, N.C., Isackson, P., Cotman, C.W. (1998). Exercise-induced regulation of brainderived neurotrophic factor(BDNF) transcripts in the rat hippocampus. Brain Research Molecular Brain Research, 61 (1-2); 147-53.

28. Pakard, M.G., White, N.M. (1989). Memory facilitation produced by dopamine agonists: Role of receptor subtypes and mnemonic requirements. Pharmacology, Biochemistry and Behavioral, 33; 511-518.

29. Mahmoudi, R., Rafieirad, M., Goudarzi, S. (2018). Effect of hydroalcoholic extract of ferulago angulata (schlecht) boiss on motor and memory disorders in animal model of parkinson disease. Qom Univ Med Sci J, 12(8); 36-47.

30. Mahmoodi, R., Zanganehnejad, Z., Setorki, M. (2017). Effect of hydroalcoholic extracts of thyme on movement disorders, depression and pain caused by the injection of 6-hydroxy dopamine in rat model of parkinson's . JBUMS, 19(1); 48-54.

31. Nicole, C.B., Nicholas, C., Carl W.C. (2010). Exercise and time-dependent benefits to learning and memory. Neuroscience, 167(3); 588–597.

32. Pourkhodadad, S., Alirezaei, M., moghadasi, m., Delfan, B., Ahmadvand, H., Karami, M., et al. (2016). The effect of oleuropein on passive avoidance memory in colchicine-induced rat model of Alzheimer's disease. Daneshvar Medicine, 23(124); 1-8.

33. Sofiabadi, M., Haghdost Yazdy, H. (2014). The effect of experimental parkinson on

formalin-induced pain in rat. J Ardabil Univ Med Sci, 14(1); 47-54.

34. Scheffler, A., Rauwald, H.W., Kampa, B., Mann, U., Mohr, F.W., Dhein, S. (2008). *Olea europaea* leaf extract exerts L-type Ca2+channel antagonistic effects. Journal Ethnopharmacol, 120; 233–240.

35. Shabrandi, S., Yousofvand, N., Zarei, F. (2016). Effect of dietary virgin olive (*Olea europaea*) oil on nociception and its effect on morphine-induced analgesia in male mice using formalin test. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology, 11(1);43-50.

36. Tapia- Rojas, C., Aranguiz, F., Varela-Nallar, L., Inestrosa, N.C. (2016). Voluntary running attenuates memory loss, decreases neuropathological changes and induces neurogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease. Brain Patholog, 26(1); 62-74.

37. Toldy, A., Stadler, K., Sasvari, M., Jakus, J., Jung, K.J., Chung, H.Y., et al. (2005). The effect of exercise and nettle supplementation on oxidative stress markers in the rat brain. Brain Research Bulletin, 65(6); 487-93.

38. Vanderwolf, C., (1969). Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. Electroen cephalography and clinical neurophysiology, 26(4); 407-18.

39. Wilkerson, A., Levin, E.D. (1999). Ventral hippocampal dopamine D1 and D2 systems and spatial working memory in rats. Neuroscience, 89(3); 743-749.

40. Zar, A., Hoseini, A,, Ahmadi, F., Rezaei, M. (2016). Effects of ginger together with swimming training on blood fat profiles in adult diabetic rats with streptozotocin. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology, 11(2); 65-74.

The Effect of Four Weeks Swimming Practice and Oleuropin Supplementation on Memory Impairment and Parkinson's Pain in Adult Male Rats

S. Ghasemzadeh Dehkordi[1], **A. Doulah[2]**, M. Rafieirad[3]

1.Department of Physical Education and Sport Sciences, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran

2.Biology Department, Ahvaz Branch, Islamic Azad University, Ahvaz, Iran. **h_doulah@yahoo.com**

3.Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran

Received:2019.6. 9 **Accepted: 2019.22.10**

Abstract

Inroduction & Objective: Parkinson's disease is one of the neurodegenerative diseases associated with learning and memory impairment. Pain is one of the symptoms of Parkinson's disease and its mechanism is unknown. Due to the antioxidant properties of oleuropein, this study was performed to investigate the effect of active ingredient and swimming training on memory impairment and pain in animal models of Parkinson's disease.

Material and Method: In this experimental study, 40 rats were divided into control, Parkinson's, swimming practice (five sessions per week and 30 minutes in each session), oleuropein receiver for 4 weeks (20 mg per day for Kg body weight), combined swimming practice and oleuropein. After the end of the prescription length, the pain threshold was evaluated using the tail-flick test and the shuttle box test was used to check the passive avoidance memory. One-way ANOVA and Tukey's post hoc tests were used to determine differences between groups.

Results: The results showed that avoidance memory was significantly higher in Oleuropin receiving group, swimming practice and combined swimming practice and oleuropein than Parkinson's group. ($p<0.001$). Pain threshold was significantly increased in groups of Oleuropein ($p <0.01$), swimming practice ($P <0.01$) and combined swimming practice and oleuropein ($P <0.001$) compared with Parkinson's group.

Conclusion: Based on the results of this study, oleuropein and swimming practice improves pain and memory disorders caused by Parkinson's model.

Keywords: Oleuropein, Swimming Practice, Memory, Pain, Parkinson's.

.