زیست‌شناسی جانوری، سال سیزدهم، شماره چهارم، تابستان ۱۴۰۰، صفحات ۱۳- ۱

مقاله پژوهشی

تأثیر چهار هفته مصرف اسانس لیمو و تمرین شنا بر میزان حافظه و درد در موش‌های سوری نر بالغ

سارا احمدی زاده[۱]، عبدالحسن دولاح[۲*]، مریم رفیعی راد[۳]

۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

۲- گروه زیست شناسی، واحد اهواز، دانشگاه آزاد اسلامی، اهواز، ایران

۳- گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

*مسئول مکاتبات: h_doulah@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۵/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۲۵

چکیده

با افزایش سن برخی عملکردهای سیستم عصبی از جمله حافظه اجتنابی تضعیف می‌شود. اثرات مفید ورزش بر نوروژنز، افزایش سیناپس‌های نورونی، درمان اختلالات روانی، کمک به بهبود جراحات مغزی و پیشگیری از بیماری‌های نورودژنراتیو به اثبات رسیده است. از گیاهانی که در طب سنتی به اثرات ضد دردی آن اشاره شده لیموترش است؛ بنابراین در تحقیق حاضر تأثیر چهار هفته مصرف اسانس لیمو و تمرین شنا بر میزان حافظه و درد در موش سوری نر بررسی گردید. بدین منظور ۴۰ سر موش سوری نر با وزن ۵ ± ۴۰ گرم مورد مطالعه قرار گرفت. موش ها به طور تصادفی به ٤ گروه شامل کنترل، گروه شنا، گروه دریافت کننده اسانس لیموترش و گروه تمرین شنا + مصرف اسانس- لیموترش تقسیم شدند. تمرین شنا شامل چهار هفته شنا در آب به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بود و اسانس لیمو ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش گاواژ تجویز گردید. جهت ارزیابی حافظه اجتنابی از دستگاه شاتل باکس و با استفاده از تست تیل فیلک، میزان آستانه درد مورد سنجش قرار گرفت. نتایج نشان داد اسانس لیموترش و تمرین شنا باعث کاهش معنادار احساس درد شده است (p <۰/۰۰۱). همچنین مصرف توأم اسانس لیمو و تمرین شنا سبب افزایش میزان حافظه در موش سوری نر می‌شود (p <۰/۰۰۱). تمرین هوازی، به ویژه شنا، اثر مثبت بر تثبیت حافظه و کاهش آستانه درد داشته است. احتمالاً مصرف اسانس لیمو به‌دلیل وجود آنتی اکسیدان‌های قوی می‌تواند احساس درد را کاهش دهد و حافظه اجتنابی را بهبود ببخشد.

کلمات کلیدی: اسانس لیمو، تمرین شنا، حافظه، درد، موش سوری نر بالغ.

مقدمه

اسناد چند هزارساله موجود در تاریخ طب و داروسازی حاوی تجربیات و اطلاعات ارزشمندی درباره گیاهان دارویی و گیاه درمانی می‌باشد (۲٤). گیاهان دارویی علاوه بر داشتن مواد موثره اصلی، مواد دیگری نیز دارند که در بسیاری موارد از سمیت و اثرات ناخواسته آنها جلوگیری می‌نماید (۵۵). نقش گیاهان دارویی در یادگیری و حافظه از جمله زمینه-هایی است که توجه محققین زیادی را به خود جلب

کرده است (۲۶). با وجود مطالعات بسیار زیادی که در زمینه فهم مکانیسم‌های دخیل در حافظه و یادگیری صورت گرفته ست، هنوز تمامی ابعاد آن به خوبی شناخته نشده است (۳۱). مطالعات نشان داده‌اند که داروهای زیادی بر روی حافظه و یادگیری موثر هستند. برای مثال داروهای کولینرژیک اثرات مثبت روی حافظه داشته، در حالی که داروهای آنتی کولینرژیک آنتی پسیکوز، داروهای بیهوشی و... دارای اثرات منفی بر حافظه هستند (۱۲).

درد هنگام وقـوع آسیب بافتی، ایجاد و باعث می‌شود فرد واکنشی جهت حذف محرک دردآور انجام دهد. در پاتوفیزیولوژی درد، ارتبـاط بسیار پیچیده‌ای بین ساختمان‌های محیطی و مرکزی از سطح پوست تا کورتکس مغز وجود دارد؛ به طوری که می توان گفت درد، پاسخی شامل بخش‌های حسی، هیجانی و عاطفی است (٤). بیماری، التهاب و آسیب بـه سیستم عصـبی مرکزی و محیطی، موجب تغییرات بارز در مسیرهای درد مانند افزایش تحریک پذیری، تغییر در بیان ژن و مولکول‌های جدید نظیر نوروترانسمیترها، آنزیم‌ها و گیرنده‌ها می‌شود. ابتلا به بعضی از دردها در درازمدت اثرات نامطلوب روحی و روانی بر فرد تحمیل می‌کند. به همین دلیل بشر همیشه به دنبال یافتن راه حلی برای از بین بردن یا کاهش درد بوده و تاکنون تلاش‌های مؤثر زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان انواع آن انجام شده است (۳۱،۲۰). داروهای اپیوئیدی به ویژه مرفین، کارایی بالایی در تسکین درد حاد و مزمن دارند، ولی استفاده مکرر از مورفین باعث کاهش تدریجی اثرات آن و کاهش فعالیت سیستم ایمنی می‌شود و برای رسـیدن بـه همان تأثیر فرد به مقدار بیشتری از آن ماده نیاز پیدا می‌کند (١٤). فعالیت بدنی به طور وسیعی به عنوان یک استراتژی رفتاری به منظور افزایش سلامتی عمومی از جمله عملکرد ذهنی پذیرفته شده است (۱). به عبارت دیگر، فعالیت بدنی یک تمرین رفتاری ساده و در عین حال گسترده می‌باشد که می‌تواند سیگنال‌های متوالی مرتبط با فرآیندهای سلولی و مولکولی در سیستم عصبی مرکزی را فعال کند (۲۶). 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 (۱۱). مطالعات، نشان دهنده تاثیر فعالیت بدنی بر بروز سازگاری‌های بخصوصی در هیپوکامپ می‌باشد، به طوری که فعالیت بدنی منجر به نوروژنز و همچنین تغییر پلاستیسیته سیناپسی در شکنج دندانه دار از تشکیلات هیپوکامپ موش‌ها می گردد که این امر موجب بهبود عملکرد در آزمایشات رفتاری به ویژه یادگیری و حافظه می‌شود (۳۲). چادوک (۲۰۱۱) با بازنگریی که در این زمینه انجام داد اظهار کرد، سطوح پایین فعالیت بدنی در کودکان و نوجوانان با کاهش توانایی-های شناختی مرتبط بوده که گاهاً با کاهش حجم برخی مناطق مغز از قبیل هیپوکامپ و عقده‌های قاعده‌ای همراه است (۱۱). در مجموع، اگرچه مطالعات متعددی نشان داده‌اند، فعالیت بدنی و ورزش موجب شکل‌پذیری سیناپسی، بهبود عملکرد شناختی (افزایش حافظه و یادگیری)، کاهش اضطراب و افسردگی و محافظت از مغز در برابر بیماری‌های تخریب‌کننده نورون در انسان و حیوان می‌گردد (۱۸). برای مثال آجویار و همکاران نشان دادند متعاقب ورزش و فعالیت بدنی با شدت بالا، آسیب اکسیداتیو، کاهش سطوح نروتروفین‌ها و احتمالاً تخریب عملکرد شناختی به وقوع می‌پیوندد (۱). تمرکز مطالعات بر مقایسه شیوه‌های مختلف فعالیت بدنی (اختیاری – اجباری، استقامتی – قدرتی و ...) و بررسی تاثیر آنها بر عملکرد و کارآیی سیستم عصبی در سال‌های اخیر، نشان دهنده اهمیت این موضوع می‌باشد (۲۵). در

همین راستا، بررسی شدت فعالیت بدنی (دویدن روی تردمیل) مورد استفاده در تحقیقات مختلف نشان می-دهد، غالب پژوهش‌هایی که اثر ورزش دویدن بر حافظه و یادگیری را مورد بررسی قرار داده‌اند، عمدتاً از شدت‌های متوسط و بالا (۱۶ متر بر دقیقه به بالا) استفاده کرده‌اند و اثرات ورزش با شدت بسیار پایین و آرام را کمتر مورد مطالعه قرار داده‌اند. یکی از گیاهانی که در طب سنتی به اثرات ضد دردی آن اشاره شده لیمو ترش از خانواده *Rutaceae* است. لیمو ترش یکی از گونه‌های بسیار مهم جنس *Citrus* است که در نقاط مختلف دنیا مورد استفاده قرار گرفته است. درخت لیمو ترش، درختی است کوچک و به ارتفاع ٤ تا ٥ متر که ریشه قوی، منشعب و به رنگ سفید مایل به زرد دارد. ساقه آن راست، دارای شاخه-های خاردار (مخصوصاً در انواع نیمه وحشی) و برگ‌های آن متناوب، شفاف، به رنگ سبز مایل به زرد، دندانه‌دار و یا کامل است. گل‌های آن متعدد، دارای بوی ضعیف و شامل گلبرگ‌هایی با سطح داخلی سفیدرنگ است. میوه آن به رنگ زرد روشن (پس از رسیدن)، دارای پولپ ترش مزه و مطبوع و محتوی دانه‌هایی با طعم بسیار تلخ است (۲۳، ۲۸). بخش‌های مختلف این گیاه جهت مصارف گوناگون درمانی به کار گرفته شده است. از جمله بخش‌های هوایی گیاه (برگ‌ها)، پوسته برای درمان چاقی، دیابت، کاهش چربی خون، بیماری‌های قلبی و عروقی، اختلالات مغزی و انواعی از سرطان‌ها استفاده گردیده است (۹). اسانس لیموترش از برگ‌ها و پوسته آن از طریق تقطیر با بخار به دست می آید. این اسانس دارای ترکیبات متنوعی است و دارای ۹۲ تا ۹۵ درصد از ترپن‌های مختلف است. گزارش‌های به دست آمده، نشان دهنده وجود بیش از ۵۰ ترکیب در اسانس از جمله لیمونن، گاما ترپینن، سیترال، لینالول، بتا کاریوفیلن بوده که عمده ترین آنها لیمونن است. هر کدام از این ترکیبات دارای اثرات مختلفی بوده‌اند که در گزارش‌ها به آنها اشاره شده است. برای مثال بتاکاریوفیلن، لیمونن و لینالول دارای اثرات ضدالتهابی از طریق مهار فعالیت لیپوکسی ژناز، آلفا پینن و بتا پینن دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی از طریق مهار سنتز نیتریک اکساید و اخیرا گزارش شده است که بتا پینن دارای اثرات آنتی‌اسپاسمودیک در ایلئوم موش صحرایی و نیز اثرات ضد دردی است (۲۳، ۲۸). لذا هدف از این مطالعه بررسی تأثیر چهار هفته مصرف اسانس لیمو و تمرین شنا بر میزان حافظه و درد در موش‌های سوری نر بالغ بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از ٤٠ سر موش سوری نر (در محدوده ی وزنی ٥ ± ٤٠ گرم) و سن ۷ تا ۸ هفته تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز استفاده گردید. موش‌ها در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲ ± ۲۱درجه سانتی گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی، درون قفس‌های انفرادی نگهداری شدند و به صورت تصادفی به پنج گروه (هر گروه ۱۰ سر موش) به شرح زیر تقسیم شدند: شامل گروه کنترل، گروه دریافت کننده اسانس لیموترش و گروه تمرین شنا + مصرف اسانس لیموترش تقسیم شدند. تمرین شنا شامل چهار هفته شنا در آب با دمای ۲۷ ºC–۲۵ به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و پنج جلسه در هفته بود و اسانس لیمو ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (به صورت تجاری از شرکت زردبند یاسوج) به صورت روزانه به مدت ٤ هفته به روش گاواژ تجویز گردید (۷).

تست بررسی آستانه درد (پرش دم از حرارت) با استفاده از دستگاه Tail flick: بدین وسیله درد حیوانات در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش که روشی استاندارد برای ارزیابی

درد در مدل‌های حیوانی می‌باشد، با تاباندن گرمای ۵۵-۵۰ درجه سانتی‌گراد روی نقطه‌ای از نوک دم موش‌های سوری، مدت زمان تأخیر تکان دادن و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت گردید. زمان قطع گرما به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم روی ۱۰ ثانیه تنظیم و کنترل شد. درد با فواصل زمانی ۱۸۰ دقیقه‌ای، سه بار مورد ارزیابی قرار گرفته و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر برای هر موش اعلام گردید (۱۲).

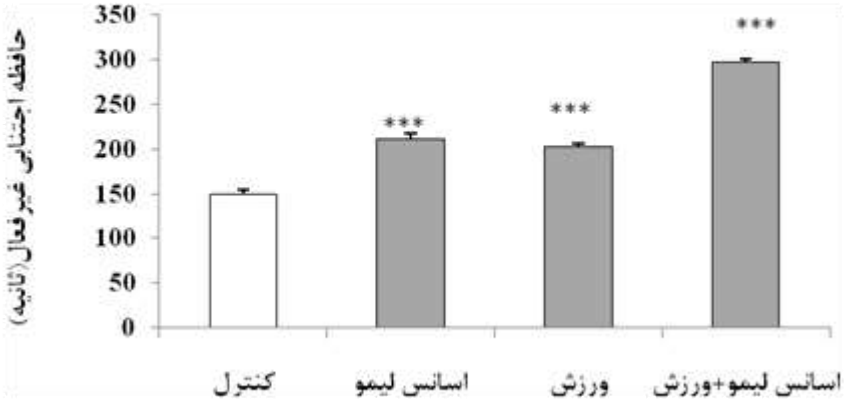
تست حافظه اجتنابی غیرفعال (زمان تأخیر رفتن حیوان به جعبه تاریک) با استفاده از دستگاه شاتل باکس (مدل ST-۵۵۰۰) شامل دو محفظه یکی تاریک و دیگری روشن (که کف آنها از مفتول‌های فلزی استیل با قطر ۲-۱ میلی‌لیتر و فواصل یک سانتیمتر پوشیده شده است) به وسیله یک دستگاه تولید جریان الکتریکی، شوک خفیفی به میزان ۷۵ ولت، ۰/۳ میلی آمپر به مدت ۳ ثانیه جریان متناوب در محفظه تاریک و تنها یکبار به کف پای موش‌ها وارد شد (٦). برای انجام این عمل، ابتدا موش‌ها هرکدام به مدت ۱۰ دقیقه، به منظور آشنایی با دستگاه (آموزش) درون شاتل باکس 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. ٢٤ ساعت بعد، مدت زمان تأخیر ورود موش‌ها به محفظه تاریک) که قبلا شوک داشت، ولی این بار فاقد شوک بود)، به عنوان حافظه اجتنابی غیرفعال برحسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شد. این عمل برای همه موش‌ها در تمام گروه‌های مورد تحقیق انجام گرفت (٦).

روش‌های آماری: داده‌های این تحقیق به صورت Mean ± SEM ارائه و سپس با روش‌های مناسب آماری در محیط‌های نرم‌افزارهای Excel و SPSS و با استفاده از روش‌های ANOVA یکطرفه و تست پشتیبان Tukey آنالیز شدند و تفاوت نتایج بین گروه-های مختلف باحداقل $p <$ ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

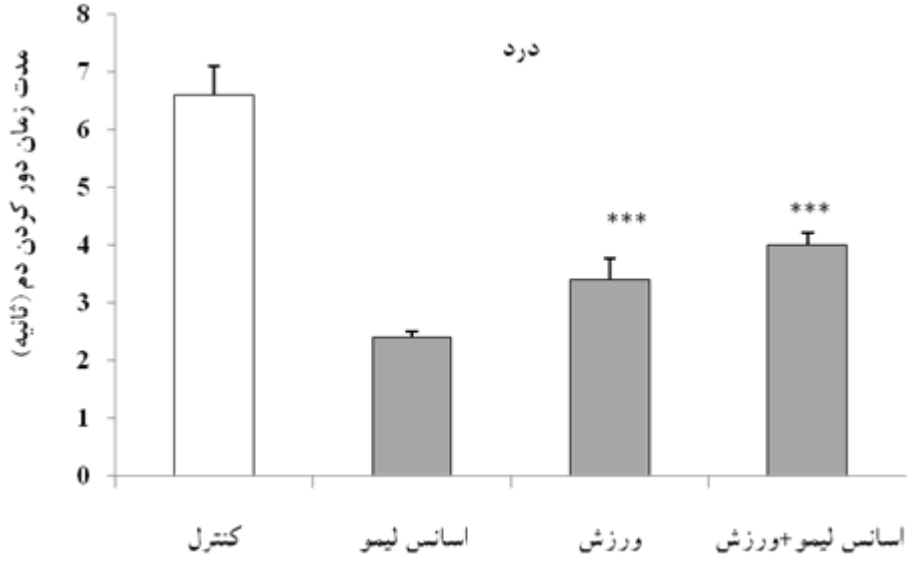
نتایج

تست حافظه اجتنابی غیرفعال: مقایسه‌ی میانگین زمان تاخیر اولیه در نمودار ۱، نشان می‌دهد که میزان تأخیر اولیه در گروه مصرف اسانس لیمو ($p <$ ۰/۰۰۱)، تمرین شنا ($p <$ ۰/۰۰۱)، تمرین شنا همراه با مصرف اسانس لیمو ($p <$ ۰/۰۰۱)، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. همان طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود میزان حافظه اجتنابی غیرفعال در گروه تمرین شنا همراه با مصرف اسانس لیمو نسبت به گروه‌های دیگر افزایش چشمگیری تر نسبت به گروه کنترل داشته است ($p <$ ۰/۰۰۱).

تست تیل فیلیک: با مقایسه زمان تاخیر در آزمون تیل فیلیک در نمودار شماره ۲ تأخیر ظهور رفلکس دردناک دم در گروه مصرف اسانس لیمو نسبت به گروه کنترل کاهش یافت ولی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. هم چنین این نمودار نشان می‌دهد که زمان تاخیر در آزمون تیل فیلیک در گروه ورزش و گروه اسانس لیمو + ورزش کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشته است ($p <$ ۰/۰۰۱).



نمودار۱- تاثیر اسانس لیمو و تمرین شنا بر حافظه اجتنابی غیرفعال (ثانیه) در موش سوری نر. نمودار برحسب میانگین ± انحراف معیار رسم شده است. علامت (***) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مصرف اسانس لیمو، ورزش و تجویز توام اسانس با ورزش نسبت به گروه کنترل (p <۰/۰۰۱)



نمودار ۲- تاثیر اسانس لیمو و تمرین شنا بر مدت زمان دور کردن دم (ثانیه) در موش سوری نر. نمودار برحسب میانگین ± انحراف معیار رسم شده است. علامت (***) بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مصرف اسانس لیمو، ورزش و تجویز توام اسانس با ورزش نسبت به گروه کنترل (p <۰/۰۰۱).

بحث

بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که انجام تمرینات ورزشی، به عنوان رویدادی که اثرات جسمانی و روانی مفیدی دارد، همواره مورد توجه قرارگرفته است. ورزش تولید نورون‌های جدید در هیپوکامپ را

افزایش داده و انواع خاصی از یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد (۱۶). فعالیت جسمانی منظم اثرات مفیدی بر سلامت و عملکرد عصبی داشته و نیز می‌تواند نورون‌ها را از آسیب‌های گوناگون مصون بدارد. ورزش می‌تواند سرعت یادگیری و تشکیل حافظه را افزایش داده و عملکرد شناختی را بهبود بخشد (۵). شواهد نشان داده شده است ورزش باعث تغییر در آستانه درد می‌شود (۳۵). همچنین ورزش به آزادسازی پیام رسانه‌ای عصبی ویژه‌ای در مغز می‌انجامد که درد جسمانی و ذهنی را تخفیف و تسکین می‌دهند (۱۷).

نتایج این تحقیق نشان داد مصرف اسانس لیمو ترش بر آستانه درد در موش نر سوری موثر است و این شاخص در گروه مصرف اسانس لیمو ترش بطور معناداری نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. همچنین نتایج دیگر نشان داد که تمرین ورزش شنا باعث افزایش آستانه‌ی درد می‌شود. علاوه بر این، اثرات توأم تمرینات ورزش شنا و مصرف اسانس لیموترش در افزایش آستانه درد بیشتر از اثر هر یک از آنها به تنهایی می‌باشد. مطالعات نشان داده اند گاما ترپینن به عنوان یک مونوترپن مشابه لیمونن اثرات ضد دردی را در مدل درد شیمیایی از طریق مداخله سیستم اوپیوئیدی و کولینرژیک ایجاد نموده است (۱۰). در یک تحقیق به اثرات ضد دردی لینالول یا اسانس برگاموت در آزمون درد فرمالینی و ارتباط آن با سیستم اوپیوئیدی اشاره شده است (۲۵). در یک مطالعه اخیر گزارش شده است اسانس لیموترش موجب کاهش پاسخ درد در مرحله دوم درد فرمالینی (فاز التهابی) شده است (٤). در پژوهش دیگری بیان شده است که استفاده استنشاقی از اسانس لیموترش موجب افزایش بیان ژن c-Fos در قشر سینگولی قدامی شده و اثرات ضد دردی را از طریق مسیر مهارکننده نزولی درد ایجاد نموده است (۳۳). در بررسی‌های صورت گرفته نشان داده شده است که اسانس لیموترش در سطح مرکزی اثرات ضد تشنجی، آرام بخش، ضد اضطراب و ضدافسردگی در موش‌های سوری بر جای گذاشته است (۸). در یک مطالعه، ترکیب مونوترپن مثبت لیمونن استفاده شده در آزمون درد احشایی ناشی از اسید استیک در موش‌های سوری موجب کاهش تعداد انقباضات شکمی در این آزمون شده است (۱۸). در تحقیق دیگری بیان شده که سیترال یکی از ترکیبات مونوترپنی، اثرات ضد دردی را در آزمون‌های درد احشایی ناشی از اسید استیک و درد فرمالینی در موش‌های صحرایی از طریق مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال نموده است (۱۵). نتایج حاصل از مطالعه دیگری نشان می‌دهد تزریق کف پایی اسانس برگاموت موجب کاهش پاسخ درد ناشی از کاپسایسین شده است (۱٦). در مطالعه دیگری گزارش شده است تزریق کف پایی لینالول موجب کاهش پاسخ‌های درد ناشی از فرمالین شده که این اثرات ضد دردی توسط آنتاگونیست اوپیوئیدی مهار گردیده است. این نتایج نشان دهنده ارتباط با سیستم اوپیوئیدی است (۲۵). نتایج به دست آمده در یک پژوهش نشان می‌دهد که اسانس لیموترش موجب سرکوب پاسخ رفتاری لیسیدن و گاز گرفتن پنجه پا در هر دو مرحله اول و دوم درد فرمالینی در موش‌های سوری شده است (۹).

از طرفی در پژوهشی که توسط Tsujiyama و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام گرفته، مطرح شده است عصاره آبی پوسته لیموترش موجب مهار رهاسازی هیستامین از سلول‌های اکسودای صفاقی شده و اثرات آنتی‌هیستامینی نشان داده است (۲۹). در پژوهش دیگری، مجتهدین بیان کرد که اسانس لیموترش اثرات ضد دردی داشته که احتمالاً این اثرات با به کارگیری سیستم هیستامینی ایجاد می‌شود (۲۲). همچنین در

مطالعه‌ای اثرات ضد اضطرابی تأثیر رایحه درمانی با اسانس لیموترش بر اضطراب بعد از عمل جراحی ارتوپدی را بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد رایحه درمانی با اسانس لیموترش می‌تواند منجر به کاهش اضطراب پس از عمل بیماران دچار شکستگی شود. توصیه می‌شود از این روش به عنوان یک روش مکمل برای تسکین اضطراب بیماران تحت جراحی ارتوپدی استفاده شود (۲۰). مطالعات بسیاری در مورد اثرات ضد میکروبی عصاره لیمو بر ویبریو فراوانی انجام شده است (۳). در برخی مطالعات، سمیت اسانس‌های مختلف از جمله اسانس لیمو ترش علیه قارچ‌ها و باکتری‌های فاسدکننده غذا بررسی شده است (٦۳). رفیعی و همکارانش در سال ۱۳۹۱ نشان دادند که اسانس لیمو را می‌توان به عنوان یک ماده ضد میکروبی قوی در درمان عفونت‌های دهانی به کار برد. بنابراین با توجه به رویکرد جهانی به داروهای بیولوژیک، اسانس لیموترش می‌تواند جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک در درمان بسیاری از عفونت‌ها باشد. اخیراً خواص ضد درد برخی از گیاهان مورد توجه قرار گرفته است (۵۲). مطالعات قبلی نشان داده اند که ارتباطی بین خاصیت آنتی‌اکسیدانی و فعالیت ضد دردی وجود دارد. رادیکال‌های آزاد فاکتور دخیل در آسیب بافتی و افزایش درد هستند (۲۷). فلاونوئیدها دارای خاصیت ضد دردی و ضدالتهابی هستند. این تأثیر از طریق مهار متابولیسم اسید آراشیدونیک و خاصیت ضدرادیکالی فلاونوئیدها است (٤۸). ترکیبات فنولی، فلاونوئیدی و فلاونولی تولید پروستاگلاندین ها و ترمبوکسان را مهار می‌کنند (٤۸). از آنجایی که پروستاگلاندین ها میانجی‌های مهمی در بروز درد هستند و عصاره اسطوخدوس به دلیل غنی بودن از فلاونوئیدها، ترکیبات فنولی و فلاونول‌ها و دارا بودن خاصیت بالای آنتی‌اکسیدانی می‌تواند مانع از تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان شود، بنابراین ممکن است از این طریق باعث بروز اثرات ضددردی شود (۵۱). در مطالعه‌ای طاهریان و همکارانش در سال ۲۰۰٤ انجام دادند، مشخص شد عصاره گیاه گشنیز سبب کاهش درد حاد و مزمن (افزایش بی دردی) در موش سوری می‌شود (۵۸).

مصرف خوراکی عصاره الکلی برگ توت سفید باعث کاهش احساس درد در موش‌های صحرایی می‌شود که این اثر ضددردی در دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیشتر است (٤۱). مطالعات و آزمایشات مختلف بالینی نشان داده اند که فعالیت ورزشی باعث کاهش علایم درد و تقویت عملکرد بیماران دارای شرایط درد می‌گردد (۵۳).

در همین راستا، در تحقیقی، Kuphal و همکاران، با بررسی تأثیر تمرینات طولانی مدت شنا بر کاهش دردهای التهابی و دردهای عصبی جنینی در موش ها گزارش کردند این تمرینات باعث کاهش رفتارهای بیش حساسیتی به دنبال تزریق فرمالین و همچنین، کاهش دردهای عصبی مزمن به دنبال صدمات نخاعی می‌گردد (۲۹). همچنین، Hayden و همکاران اظهار داشتند به دنبال تمرینات منظم ورزشی، سطوح بتا- اندورفین و مت- انکفالین در موش‌ها افزایش می‌یابد و باعث کاهش حساسیت به دردهای عصبی می‌شود (۲۰). اخیراً گزارش کردند ورزش شنای هوازی با واسطه سیستم هیستامینرژیک درد ناشی از فرمالین را کاهش داده که ممکن است این مکانیسم از طریق سیستم اوپیوئیدی و فعال شدن آدنیل سیکلاز غشائی و تولید cAMP انجام شود (۲۱). بنابراین، می‌توان گفت مصرف لیموترش به همراه تمرینات ورزشی مناسب می‌تواند اثرات سودمندی را در افزایش آستانه درد به دنبال داشته باشد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که ورزش هوازی (شنا) می‌تواند وضعیت یادگیری و حافظه در موش نر سوری را بهبود بخشد. در مطالعه حاضر، مصرف اسانس لیمو

سبب افزایش میزان حافظه نسبت به گروه کنترل شد. همچنین در این مطالعه تمرینات ورزشی شنا اثرات مثبتی بر یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال داشت. از طرفی نتایج بدست آمده از مصرف توأم اسانس لیمو و ورزش نشان داد زمان تاخیر ۲٤ ساعت بعد از آموزش حافظه اجتنابی غیرفعال نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است. اثرات مفید ورزش بر فعالیت‌های مرتبط با مغز مانند نوروژنز (۳٤)، افزایش سیناپس‌های نورونی (۳۳)، درمان اختلالات روانی (۳۰)، کمک به بهبود جراحات مغزی (٦) و پیشگیری از بیماری‌های نورودژنراتیو (۲۳) به اثبات رسیده است. ورزش نه تنها یادگیری و حافظه را بهبود می‌بخشد (۳۸)، بلکه شخص را در برابر تحلیل مغزی (۲) و اختلالات حافظه ناشی از بیماری‌هایی مانند آلزایمر حفاظت می‌کند (۲۲).

مکانیسم‌هایی که ورزش از طریق آنها بر وضعیت یادگیری و حافظه تأثیر می‌گذارد هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. اثرات مثبت ورزش بر مغز به اثرات تنظیمی آن بر ترشح عوامل پیش‌برنده رشد نورونی، واسطه‌های التهابی، و میانجی‌های نورونی نسبت داده شده است (۲۲).

علاوه بر آن نقش آمین های بیوژنیک مغزی مانند سیستم‌های سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و هیستامینرژیک در ایجاد اثرات مفید ورزش بر وضعیت یادگیری به اثبات رسیده است (۵۷).

در مطالعات دیگر نیز به تأثیر مثبت هر دو نوع ورزش اختیاری و اجباری بر یادگیری و حافظه اشاره شده است (۱۹). تأثیر ورزش بر یادگیری و حافظه مستقیماً به ایجاد و تقویت پتانسیل‌های طولانی مدت در هیپوکامپ (LTP) مغز نسبت داده شده است. هیپوکامپ در ایجاد و تقویت حافظه وابسته به فعالیت بسیار اهمیت دارد. پتانسیل‌های طولانی مدت که یکی از نمودهای تغییر شکل سیناپسی وابسته به فعالیت شناخته می‌شوند به عنوان یکی از مکانیسم‌های ملکولی احتمالی در یادگیری و حافظه نیز در نظر گرفته می‌شوند (۳۱).

در مطالعات متعددی نشان داده شده که ورزش از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های مربوط به سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف مغزی نیز اثرات مثبت خود بر یادگیری و حافظه را به انجام می‌رساند (۵۷). غلامرضایی و همکاران گزارش کردند که ورزش و ملاتونین به تنهائی تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر فعالیت-های مغزی مانند یادگیری و حافظه دارند (۱٦).

در مطالعه دیگری اثر عصاره *Bacopa monniera* بر حافظه موش های صحرایی در آزمون اجتنابی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت که نتیجه آن، حاکی از تأثیر مثبت این گیاه بر حافظه بود (٦٤). عصاره گیاه *Biscutella* نیز که غنی از فلاونوئیدها می‌باشد اثر آنتی‌کولین استرازی دارد (۸). مطالعات قبلی اثر اسانس لیموترش بر سیستم کولینرژیک (۱۳) و همچنین فلاونوئیدها (٦۵) و آنتی‌اکسیدان‌ها بر بهبود عملکرد حافظه نشان داده اند. همچنین تحقیقات نشان داده اند باتوجه به فلاونوئیدها و ترپنوئیدها (۱۷) اجزا لیمو، یک آنتی اکسیدان قوی (۱۰) است.

در تحقیقی دیگر گزارش کرده‌اند مصرف مزمن عصاره آبی لیمو با دوزهای بیش از ۱۰۰ میلی-گرم/کیلوگرم عملکرد حافظه در آزمون احترازی غیر فعال را کاهش می‌دهد (٦۲).

تحقیقات دیگر در این زمینه نشان می‌دهد روغن لیمو می‌تواند بر یادگیری تأثیر بگذارد که این اثرات توسط یک اتصال از دستگاه بویایی با هیپوکامپ رخ داده است (٤۵).

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که ٤ هفته تمرین شنا عملکرد حافظه و یادگیری اجتنابی را در آزمون

شاتل باکس و آستانه درد را در آزمون فیلک در موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی بهبود بخشید. همچنین تک دوز اسانس لیمو نیز به مدت ٤ هفته به تنهایی و توأم با ورزش اثر بهبود حافظه و کاهش درد را نشان داد. بنابراین محتمل است که اسانس لیمو با اثر آنتی اکسیدانی خود سبب بهبود حافظه و کاهش درد می‌گردد. لذا گنجاندن آن در رژیم غذایی و نیز همراه با تمرینات هوازی می‌تواند یک استراتژی غیردارویی امیدوارکننده برای جلوگیری از درمان بیماری‌ها باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد، مصوب معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهواز می‌باشد. بدین وسیله، نویسندگان از این معاونت تشکر و قدردانی به عمل می آورند.

منابع

1. Aguiar Jr A.S. 2010. High-intensity physical exercise disrupts implicit memory in mice: involvement of the striatal glutathione antioxidant system and intracellular signaling. *Neuroscience*, 171(4): 1216-1227.

2. Amaral JF., Silva MIJ., Neto MRA., Neto PFT., Moura BA., Melo C.T.V. 2007. Antinociceptive effect of the monoterpene R(+) Limonene in Mice. *Biology and Pharmacology Bulletin*, 30(7): 1217-1220.

3. Amin G.R. 1991. Popular medicinal plants of Iran. Iranian Research Institute of Medicinal Plants, Tehran, 1-66. (In Persian)

4. Amorim J.L., Simas D.L.R., Pinherio M.G., Moreno D.A., Alviano C.S., Silva A.R. 2016. Anti-inflammatory properties and chemical characterization of the essential oils of four citrus species. *Plos One*, 11(4): 1-18.

5. Ang E.T., Dawe G.S., Wong P.T.H., Moochhala S., Ng Y.K. 2013. Alterations in spatial learning and memory after forced exercise. *Brain Research*, (1):186-193.

6. Archer T. 2012. Influence of physical exercise on traumatic brain injury deficits: Scaffolding effect. *Neurotoxological Research*, 21: 418-434.

7. Balsinde J., Balboa M.A., Dennis E.A. 2000. Group IV cytosolic phospholipase A2 activation by diacylglycerol pyrophosphate in murine P388D1 macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 905(1): 11-15.

8. Boudouda H.B., Zeghib A., Karioti A., Bilia A.R., Oztürk M., Aouni M., et al. 2015. Antibacterial, antioxidant, anti-cholinesterase potential and flavonol glycosides of Biscutella raphanifolia (Brassicaceae). Pak J Pharm Sci. 28(1): 153-158.

9. Campelo L.M.L., Almeida A.A.C., Freitas R.L.M., Ceraqueira G.S., Sousa G.F., Saldanha G.B. 2011. Antioxidant and antinociceptive effects of citrus limon essential oil in mice. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, (1): 1-8.

10. Carrera-Quintanar L., Funes L., Viudes E., Tur J., Micol V., Roche E. 2012. Antioxidant effect of lemon verbena extracts in lymphocytes of university students performing aerobic training program. *Scandinavian Journal of Medical Science and Sports*, 22(4): 454-461.

11. Chaddock, L.2011. A review of the relation of aerobic fitness and physical activity to brain structure and function in children. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(06): 975-985.

12. Davoodian-Dehkordi A., Hojjati M., Yousefi M., Moshtaghi A., Rahimian R., Rafieian M. 2011. The effect of hydro-alcoholic extract of dried Ficus carica on spatial learning and memory in mice. *Journal of Shahrekord University Medical Sciences*, 12(4): 1-7.

13. Eidi M, Eidi A, Bahar M. 2006. Effects of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. *Nutrition*, 22(3): 321-326.

14. Garcia P.C. 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. Gholamrezaei S., Taati M. 2016. Interaction between melatonin and exercise in the spatial memory and learning performance in rats. *Scientific Journal of Kurdistan University*, 21(2):75-84.

16. Gobeske K.T., Das S., Bonaguidi M.A., Weiss C., Radulovic J., Disterhoft J.F. 2009. BMP signaling mediates effects of exercise on hippocampal neurogenesis and cognition in mice. *PLoS One*, 4(10): e7506-7507.

17. Gomes P., Oliveira H., Vicente A., Ferreira M. 2006. Production, transformation and essential oils composition of leaves and stems of lemon verbena Aloysia *triphylla* (L'Herit.) Britton grown in Portugal. *Review in Brazilian Plant Medicine*, 8:130-135.

18. Gomes da Silva S.2012. Early exercise promotes positive hippocampal plasticity and improves spatial memory in the adult life of rats. *Hippocampus*, 22(2): 347-358.

19. Hajisoltani R., Rashidy-Pour A., Vafaei, A.A., Ghaderdoost B., Bandegi A.R., Motamedi F. 2011. The glucocorticoid system is required for the voluntary exercise-induced enhancement of learning and memory in rats. *Behavior and Brain Research*, 219: 75-81.

20. Hayden J.A., Van Tulder. M.W., Malmivaara A.V., Koes BW. 2005. Metaanalysis: Exercise therapy for nonspecific low back pain. *Annual of Internal Medicine*, 142: 765-75.

21. Hejazian E., Sadeghian, M., Hejazian, S.2016.The Role of Aerobic Exercise on Pain By Histamine Receptors Using Formalin Test in Mice. *Journal of Rafsanjan University Medical Sciences*, 15(1):17-26.

22. Hoveida R., Alaei H., Oryan S., Parivar K., Reisi P.2011. Treadmill running improves spatial memory in an animal model of Alzheimer's disease. *Behavior and Brain Research*, 216: 270-274.

23. Hubert M.2011. Physical therapy for Parkinson's disease. *Revue Medicale de Bruxelles*, 32: 388-392.

24. Kamrani F., Nazari M., Sahebalzamani M., Amin G., Farajzadeh M.2016. Effect of Aromatherapy With Lemon Essential Oil on Anxiety after Orthopedic Surgery, *IJRN*; 2(4): 26-31.

25. Katsuyama S., Otowa A., Kamio S., Sato K., Yagi T., Kishikawa Y. 2015. Effect of plantar subcutaneous administration of bergamot essential oil and linalool on formalin induced nociceptive behavior in mice. *Biomedical Research*, 36(1): 47-54.

26. Kimani S.T., Nyongesa A.W. 2008. Effects of single daily khat (Catha edulis) extract on spatial learning and memory in CBA mice. *Behavior and Brain Research*, 195(1): 192-197.

27. Khalil Z., Liu T., Helwe R.D. 1999. Free radicals contribute to the reduction in peripheral vascular responses and the maintenance of thermal hyperalgesia in rats with chronic constriction injury. *Pain*, 79(1): 31-37.

28. Kummer R., Fachini-Queiroz F.C., Estevao-Silva C.F., Grespan R., Leite Silva E., Bersani-Amado C.A. 2013. Evaluation of anti-inflammatory activity of *Citrus latifolia* tanaka essential oil and limonene in experimental mouse models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(2): 1-8.

29. Kuphal K.E., Fibuch E.E., Taylor B.K. 2007. Extended swimming exercise reduces inflammatory and peripheral neurophatic

Ferulago angulata (Schlecht) boiss on motor and memory disorders in animal model of parkinson disease. *Qom University of Medical Science Journal*, 12(8): 36-47.

38. Marlatt M.W., Potter M.C., Lucassen P.J., van Praag H. 2012. Running throughout middle age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice. *Developmental Neurobiology*, 72: 943-52.

39. Mazzardo-Martins L., Martins D.F., Marcon R., Dos Santos U.D., Speckhann B., Gadotti V.M. 2010. High-intensity extended swimming exercise reduces pain-related behavior in mice: involvement of endogenous opioids and the serotonergic system. *Journal of Pain*, 11(12): 1384-1393.

40. Mirzapour S., Rafieirad M., Rouhi L. 2015. Hydroalcoholic extract of ferulago angulata improves memory and pain in brain hypoperfusion ischemia in rats. *Jundishapur Journal of Natural Pharmacology Prod*, 10(1): e17451.

41. Mohammadifar M., Tamtaji O.R., Behnam M., Taghizadeh M., Talae S.A. 2016. Analgesic effect of alcoholic extract of *Morus alba* L. leaf on male rats. *Horizon of Medical Sciences*, 22(2): 151-158.

42. Mojtahedin A. 2016. Investigation of Peripheral Effects of Citrus Limon Essential Oil on Somatic Pain in Male Wistar Rats: Role of Histaminergic System. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 6: 399-408.

43. Mokhtari M., Shariati M., Sadeghi N. 2008. Effect of alcohol extract from leave Juglans regia on antinociceptive induced by morphine in formalin test. *Medical Sciences*, 18(2): 85-90.

44. Navarra M., Mannucci C., Delbo M., Calapai G.2015. Citrus bergamia essential oil: from basic research to clinical application. *Frontiers in Pharmacology*, 6(36): 1-7.

pain in rodents. *Journal of Pain*, 8: 989-997.

30. Knochel C., Oertel-Knochel V., O'Dwyer L., Prvulovic D., Alves G., Kollmann B. 2012. Cognitive and behavioral effects of physical exercise in psychiatric patients. *Progressive Neurobiology*, 96: 46-68.

31. Kohler CA., daSilva W.C., Benetti F., Bonini J.S. 2011. Histaminergic mechanisms for modulation of memory systems. *Neural Plast*, 32: 1-16.

32. Ikeda H., Takasu S., Murase K. 2014. Contribution of anterior cingulate cortex and descending pain inhibitory system to analgesic effect of lemon odor in mice. *Molecular Pain*, 10(14): 1-8.

33. Larson E.B., Wang L., Bowen J.D. McCormick W.C., Teri L., Crane P., Kukull W. 2006. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144: 73-81.

34. Li H., Liang A., Guan F., Fan R., Chi L., Yang B. 2013. Regular treadmill running improves spatial learning and memory performance in young mice through increased hippocampal neurogenesis and decreased stress. *Brain Research*, 1531: 1-8.

35. Lin T.W. 2012. Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(1): 140-147.

36. Liu Y.F., Chen H.I., Wu C.L., Kuo Y.M., Yu L., Huang AM., Wu FS., Chuang J.I., Jen C.H. J. 2009. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. *The Journal of Physiology*, 587(13): 3221-3231.

37. Mahmoudi R., Rafieirad M., Goudarzi S. 2018. Effect of hydroalcoholic extract of

45. Ogeturk M., Kose E., Sarsilmaz M. 2010. Effects of lemon essential oil aroma on the learning behaviors of rats. *Neurosciences*, 15(4): 292-3.

46. Passos F.B., Lopes E.M., Araujo J.M., Sousa D.P., Veras L.M., Leite J.R. 2015. Involvement of cholinergic and opioid system in γ terpinenemediated anti niciception. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*, 20(1): 1-10.

47. Pergolizzi J., Böger RH., Budd K., Dahan A., Erdine S., Hans G. 2008. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice*, 8(4): 287-313.

48. Picq M., Cheav SL., Prigent A.F. 1991. Effect of two flavonoid compounds on central nervous system. Analgesic activity. *Life Science*, 49(26): 1979-88.

49. Purves D., Augustine GJ., Fitzpatrick D., Hall WC., LaMantia AS., McNamara JO. 2008. *Neuroscience*, 4th ed. Masachusetts: *Sinauer Associates Inc*, pp: 799-804.

50. Quintans Junior L.J., Guimaraes A.G., Santana M.T., Araujo B.E., Moreira F.V., Bonjardim LR. 2011. Citral reduces nociceptive and inflammatory response in rodents. *Brazilian Journal of Pharmacology*, 21(3): 497-502.

51. Rabiei Z., Hojjati M., Moradi- Nafchi A., afieian-kopaei M. 2015. Effect of various doses of *Lavandula officinalis* on acute pain in rat. *Razi Journal of Medical Sciences*, 22(135): 115-121.

52. Rafiei F., Ramezani R. 2012. Antimicrobial effects of lemon essential oil and extract (juice) on oral microorganisms. *Scientific-Research Journal of Microbial Biotechnology*, 14(4): 1-7.

53. Robb K.A., Williams J.E., Duvivier V., Newham, D.J. 2006. A pain management program for chronic cancertreatment-related pain: A preliminary study. *Pain*, 7: 82-90.

54. Saadati, H. 2010. Effects of exercise on memory consolidation and retrieval of passive avoidance learning in young male rats. *Asian Journal of Sports Medicine*, 1(3): 137-142.

55. Samsamshariat SH., Moattar F. 2004. Treatment with plant. 9th ed. Tehran: *Roozbahan Publication*, 13-17.

56. Shirzad H., Shahrani M., Rafieian-Kopaei M. 2009. Comparison of morphine and tramadol effects on phagocytic activity of mice peritoneal phagocytes in vivo. *International Immunopharmacology*, 9(7-8): 968-970.

57. Taati M., Moghaddasi M., Eesmaeili M., Pourkhodadadd S., HassanNayebzadeh H. 2014. The role of the central histaminergic receptors in the exercise-induced improvements of the spatial learning and memory in rats. *Brain Research*, 1587: 112-118.

58. Taherian A., Rashidy-Pour A., Vafaei A., Jarrahi M., Miladi-Gorgi H., Emami-Abarghooii M. 2004. Effect of aqueous extract of the *Coriandrum sativum* seed on the reduction of acute and chronic pain in mice. *Journal of Rafsanjan University Medical Sciences*, 3(4): 243-249.

59. Tomotake H., Koga T., Yamato M., Kassu A., Ota F. 2006. Antibacterial activity of *Citrus fruit* juices against vibrio species. *Journal of Nutrition Science and Vitaminology*, 52(2): 157-160.

60. Tsujiyama I., Mubassara S., Aoshima H., Hossain S.J. 2013. Antihistamine release and anti-inflammatory activities of aqueous extracts of citrus fruits peels. *Oriental Pharmacology and Experimental Medicine*, 13(3): 175-180.

61. Vaynman S., Ying Z., Gomez-Pinilla F. 2004. Hippocampal BDNF mediates the

65. Williams C.M., El Mohsen M.A., Vauzour D., Rendeiro C., Butler LT., Ellis JA. 2008. Blueberry-induced changes in spatial working memory correlate with changes in hippocampal CREB phosphorylation and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(3): 295-305.

66. 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 and Food Technology*, 11(2): 65-74.

67. Zargari A. 1997. Medicinal plants. 7th ed. Tehran: *Tehran University Publication*, pp: 488-495.

efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neurosciences*, 20: 2580-2590.

62. Veisi M., Shahidi S., Komaki A., Sarihi A. 2014. Effect of Lemon Verbena on Memory of Male Rats. *Avicenna Journal of Neuropsycho Physiology*, 1(2): 69-72.

63. Viuda-Martos M., Ruiz-Navajas Y., Fernandez-Lopez J., Perez-Alvarez J. 2008. Antifungal activity of lemon (Citrus lemon L.), mandarin (*Citrus reticulata* L.). *Arts Research Journal*, 3(4): 141.

64. Vollala V.R., Upadhya S., Nayak S. 2010. Effect of *Bacopa monniera* Linn. (brahmi) extract on learning and memory in rats: A behavioral study. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applied Research*, 5(2): 69-74.