مقایسه اثر کوتاه‌مدت تمرین شنا و مکمل کورکومین بر حافظه فضایی تخریب شده ناشی از مصرف افراطی اتانول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر: گزارش مقدماتی

فواد فیض‌الهی[1]، محمدعلی آذربایجانی[2*]، محمد ناصحی[3]، مقصود پیری[2]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تهران، ایران
۲- استاد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تهران، ایران
۳- دانشیار زیست‌شناسی (فیزیولوژی جانوری)، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، دانشکده علوم نوین پزشکی، تهران، ایران
* آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی
تلفن: ۸۸۰۷۴۸۷۳ (۰۲۱)، نمابر: ۸۸۰۷۴۸۷۴ (۰۲۱)
پست الکترونیک: m_azarbayjani@iauctb.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۵/۳/۱۷ **تاریخ تصویب:** ۹۵/۶/۲۴

چکیده

مقدمه: کمک به بازگشت افرادی که دارای ناهنجاری‌های اجتماعی از جمله مصرف اتانول هستند، از موضوعات مهم پژوهشی در حوزه علوم زیستی بوده و ابهامات متعددی در این حیطه درخصوص کارآمدی مداخلات دارویی و فعالیت بدنی وجود دارد.

هدف: هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر دو هفته تمرین شنا یا مصرف مکمل کورکومین بر بهبود حافظه فضایی پس از تخریب ناشی از مصرف افراطی اتانول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بود.

روش بررسی: در یک کارآزمایی تجربی، ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) انتخاب و به مدت ۴ روز و هر هشت ساعت یک بار اتانول دریافت کردند. پس از شش روز پرهیز از مصرف، به مدت دو هفته تحت مداخله تمرین شنا یا مکمل کورکومین قرار گرفتند. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به صورت تصادفی به سه گروه: ۱) کنترل؛ ۲) تمرین شنا؛ و ۳) کورکومین تقسیم شدند. پس از ۲ هفته با استفاده از ماز آبی موریس میزان یادگیری و حافظه فضایی مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: پس از ۲ هفته تمرین شنا و مصرف مکمل کورکومین، زمان و مسافت شناکردن تا رسیدن به سکو در تلاش‌های بیشتر کاهش معنی‌دار یافت، که نشانه یادگیری بود ($P < ۰/۰۵$). میزان این کاهش در گروه کورکومین از سایرگروه‌ها بزرگتر بود. تفاوت معنی‌داری بین اثر مداخلات در حافظه فضایی آزمودنی‌ها مشاهده نشد ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با وجود بهبود جزئی در گروه‌های کورکومین و تمرین نسبت به گروه کنترل، ۲ هفته تمرین شنا یا کورکومین نمی‌تواند حافظه را پس از مصرف افراطی اتانول بهبود بخشد. بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود عملکرد یادگیری در دوره بازیافت پس از مصرف اتانول تحت تأثیر دو هفته تمرین هوازی و مکمل کورکومین قرار گرفته ولی حافظه فضایی از این دو مداخله تأثیر نمی‌پذیرد.

گل‌واژگان: کورکومین، تمرین شنا، حافظه فضایی، مصرف افراطی اتانول

www.SID.ir

مقدمه

امروزه اتانول یکی از پر استفاده ترین مواد روان‌گردان و علت اصلی بسیاری از مشکلات مربوط به سلامت اجتماعی است [۱]. نوشیدن زیاد اتانول با اعتیاد همراه بوده و عوارض مختلفی را به دنبال دارد که از آن جمله می‌توان به تخریب نواحی پیشانی- گیجگاهی مغز اشاره کرد [۲]. تخریب این نواحی ممکن است حافظه فضایی (Spatial memory)، تصمیم‌گیری و کنترل رفتاری را مختل کند [۳، ۲]. در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که مصرف افراطی اتانول (Binge ethanol drinking) منجر به اختلالات شناختی و کاهش یادگیری و حافظه در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی شده است. در واقع تخریب یادگیری و حافظه از عواقب نروفیزیولوژیک رایج ناشی از مصرف مزمن اتانول است که با اثرگذاری بر هیپوکامپ اتفاق می‌افتد [۶-۴]. شواهد نشان می‌دهد مصرف افراطی اتانول منجر به اختلال در عملکرد ماز آبی موریس (Morris water maze) خواهد شد که نشان‌دهنده تخریب حافظه فضایی در اینگونه موش‌ها می‌باشد [۸، ۷].

اگرچه نتایج به دست آمده از تحقیقات گذشته نشان می‌دهد با ترک کردن و عدم مصرف اتانول، درمان طبیعی در مغز اتفاق می‌افتد [۱۲-۹]، اما این فرایند طولانی‌مدت بوده و مکانیزم‌های این خود تعمیری هنوز به صورت کامل روشن نیست [۱۳]. شواهد نشان می‌دهد که احتمالاً نرون‌زایی مجدد که همراه با ترک اتانول اتفاق می‌افتد، باعث این بهبودی شده باشد [۱۳]. از اینرو به نظر می‌رسد روش‌هایی که باعث بهبود فاکتورهای رشد عصبی می‌شوند، به تسریع بازسازی سیستم عصبی و کارکردهای آن، مخصوصاً حافظه فضایی کمک کنند.

یکی از راه‌هایی که اثر آن بر بهبود حافظه و افزایش فاکتورهای رشد عصبی در انسان و نمونه‌های حیوانی اثبات شده است، فعالیت بدنی است [۱۶-۱۴]. پی جیانگ (Pei Jiang) و همکاران (۲۰۱۴) بیان کردند که ۴ هفته تمرینات شنا به مدت ۷۰ دقیقه در روز و ۶ روز در هفته، بیان فاکتورهای رشد عصبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در معرض استرس مزمن را افزایش می‌دهد [۱۷]. همچنین مایانرد و لژر (Mark E. Maynard, J. Leigh Leasure) بیان کردند که ۴ هفته ورزش کردن، بازگشت به حالت اولیه هیپوکامپ را پس از مصرف افراطی اتانول بهبود می‌بخشد [۱۳]. بنابراین به نظر می‌رسد یکی از راه‌های بهبود حافظه فضایی، تمرین ورزشی باشد.

از طرف دیگر، استفاده از دارو نیز می‌تواند به بهبود حافظه کمک کند. در سال‌های اخیر استفاده از داروهای گیاهی با هدف کاهش عوارض ناشی از مصرف دارو، افزایش یافته است. یکی از این گیاهان زردچوبه است که قسمت مورد استفاده این گیاه ریزوم آن می‌باشد. عصاره ریزوم آن به شکل عمده شامل کورکومین (Curcumin)، و به مقدار کمتری شامل دمتوکسی کورکومین و بیس دمتوکسی کورکومین است [۱۸]. کورکومین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی [۲۰، ۱۹]، ضد التهابی [۲۱]، و کاهش‌دهنده چربی و قند خون [۲۲] بوده و موجب بهبود حافظه در مدل تجربی آلزایمر با استفاده از تزریق داخل بطنی استرپتوزوتوسین شده است [۱۹]. کورکومین از اختلالات شناختی ناشی از استرس مزمن غیر قابل پیش‌بینی (chronic unpredictable stress) در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی جلوگیری کرده و باعث عدم تغییر فاکتورهای رشدی مغز در این حیوانات می‌شود [۲۳]. همچنین، نشان داده شده است که درمان طولانی مدت با کورکومین قابلیت نروژنز و بهبود فرایندهای شناختی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده مسن را دارد [۲۴].

با این وجود، مطالعات گذشته اثرات مفید فعالیت بدنی یا کورکومین بر بهبود حافظه فضایی و در شرایط مختلف را به صورت جداگانه بررسی کرده‌اند. این در حالی است که مصرف اتانول به صورت افراطی باعث تخریب حافظه و کاهش نرون‌های موجود در هیپوکامپ می‌شود که اگرچه با ترک آن درمان خودبخودی صورت می‌گیرد، یافتن روش‌هایی که باعث تسریع درمان می‌شود، می‌تواند به پروسه ترک و کاهش بازگشت به سوء مصرف کمک کند. مطالعات گذشته اثرات ورزش را در مدت یک ماه بر هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بررسی کرده‌اند و به این نتیجه رسیده هیپوکامپ موش‌ها در این مدت بهبود می‌یابد [۱۳]. همچنین اثر دوزهای

Archive of SID
www.SID.ir

مختلف کورکومین بر بازگشت به حالت اولیه حافظه فضایی مخصوصاً در مدل‌های آلزایمر بررسی شده است. برخی از مطالعات نشان‌دهنده اثرگذاری مصرف کورکومین در مدت‌های دو هفته تا پنج هفته بوده‌اند، که این به سطح سلامتی آزمودنی‌ها و نوع بیماری، دوز مصرفی و روش مصرف آن داشته است [۲۵، ۲۴، ۱۹]. مطالعاتی که در مورد اثر کورکومین بر ریکاوری حافظه فضایی پس از مصرف اتانول باشد، محدود هستند و به نظر می‌رسد نیاز به بررسی بیشتر دارد. همچنین، یکی از مشکلات روش‌های درمانی و بازگشت‌دهنده پس از تخریب ناشی از مصرف اتانول، طولانی مدت بودن دوره‌های درمان یا دوزهای بالای مصرفی داروها می‌باشد. لذا هدف از این مطالعه مقایسه اثر دو هفته تمرین شنا یا مصرف مکمل کورکومین بر بهبود حافظه فضایی پس از تخریب ناشی از مصرف افراطی اتانول در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات

آزمودنی‌های این تحقیق موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد ویستار بودند که به صورت تصادفی از گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران تهیه شده بودند. این موش‌ها در هنگام خریداری ۲۵۰-۲۰۰ گرم وزن داشتند و ۴ موش در هر قفس با دما (۲°C ± ۲۱)، رطوبت (٪ ۶۰-۴۰) و چرخه تاریکی روشنایی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی؛ که روشنایی از ساعت ۷:۰۰ صبح شروع می‌شد) ثابت، نگهداری شدند. حیوانات بجز دوره مصرف اتانول، به صورت آزاد به غذا و آب دسترسی داشتند. همچنین برای سازگاری با محیط نگهداری و عادت کردن به فرد محقق و دست‌آموز شدن، حداقل تا یک هفته پس از خریداری حیوانات، مداخلات اجرا نشدند. تمامی مداخلات در فاز روشنایی بین ساعت ۹:۰۰ صبح تا ۲:۰۰ بعد از ظهر اجرا شد. تلاش شد تا تعداد حیوانات مورد استفاده و قربانی شدن آنها به حداقل ممکن برسد. پروتکل تجربی اجرا شده در این مطالعه بر مبنای دستورالعمل کمیته تحقیقات و اخلاق دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بود که بر اساس راهنمای مؤسسه ملی بهداشت، مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (NIH publications No. 80–23)) با تاکید بر استفاده از حداقل حیوان مورد نیاز و به حداقل رساندن آزار و درد در مراحل مختلف اجرای مطالعه، طراحی و اجرا شد.

مصرف اتانول و چگونگی ترک آن

در طول دوره مصرف اتانول، غذای حیوانات حذف شد، اما آب همیشه وجود داشت. اتانول از طریق گاواژ داخل معده باتوجه به آنچه قبلاً بوسیله ماچرویچ (Majchrowicz) در سال ۱۹۷۵ صورت گرفته بود، انجام شد [۱۳]. موش‌های بزرگ آزمایشگاهی با اتانول (۲۵٪ w/v اتانول در مکمل وانیلی شرکت انشور (Ensure^{TM}; 25% ethanol w/v in vanilla Abbot Laboratories, Columbus, OH) هر ۸ ساعت یکبار به مدت ۴ روز، که از روز اول آزمایش شروع شد گاواژ شدند (در مجموع ۱۲ دوز). این دوز اولیه برای هر حیوان ۵ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود؛ برای دوزهای بعدی بر اساس مقیاس ۶ نقطه‌ای رفتار وابستگی، تجویز اتانول صورت گرفت (۰= طبیعی؛ ۱= کم فعالیتی؛ ۲= آتاکسی یا عدم تعادل یا ناهماهنگی حرکتی؛ ۳= آتاکسی+ شکم کشیدن و/یا تأخیر در رفلکس ایستادن؛ ۴= عدم وجود رفلکس سرپا ایستادن؛ ۵= عدم وجود رفلکس پلک زدن چشم). در دوزهای بعدی با توجه به رفتار وابستگی اتانول تجویز می‌شد، به شکلی که موش‌هایی که مقیاس بالاتری داشتند، اتانول کمتری دریافت می‌کردند (بیشترین دوز مصرفی ۷ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز بود). پس از دوره ۴ روزه مصرف اتانول، غذا به قفس حیوانات برگشت، و حیوانات به مدت ۶ روز برای ترک اتانول بدون هیچ مداخله‌ای در داخل قفس‌هایشان قرار گرفتند و از روز هفتم در گروه‌های مختلف مداخله (کورکومین، تمرین، کنترل) قرار گرفتند.

Archive of SID
www.SID.ir

تجویز کورکومین

پس از تهیه کورکومین شرکت مرک آلمان (۸۲۰۳۵۴)، از آنجا که در آب یا نرمال‌سالین قابل حل نبود، از حلال DMSO (دی متیل سولفوکساید) با غلظت ٪۱۰ استفاده شد. کورکومین حل شده به صورت روزانه و داخل صفاقی به حیوانات گروه کورکومین تزریق می‌شد. میزان دوز کورکومین ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بود. این دوز کورکومین پس از ترک اتانول مورد استفاده قرار گرفت و به مدت ۲ هفته ادامه داشت. مصرف کورکومین ۵ بار در هفته بود که معادل جلسات شنا کردن بوده و در مجموع ۱۰ بار به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد.

پروتکل تمرین

پس از ۶ روز از ترک اتانول، در روز هفتم حیوانات گروه تمرین، به مدت ۲ هفته به تمرین شنا پرداختند. هر هفته در رأس ساعت مشخصی (ساعت ۱۱) ۵ جلسه شنا می‌کردند که جمعاً ۱۰ جلسه شد. برنامه تمرین از ۲۰ دقیقه شروع شد و پس از ۳ جلسه به یک ساعت رسید. پس از آن در ۷ جلسه بعدی به مدت یک ساعت ادامه پیدا کرد. پس از هر جلسه شنا، حیوانات با حوله خشک شده و به داخل قفس‌هایشان برگردانده می‌شدند. این برنامه تمرینی در استخری که دمای آب قابلیت تنظیم داشت و روی ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود، انجام شد.

عملکرد رفتاری حیوانات

تمامی حیوانات در ماز آبی موریس تمرین کردند که دستگاه معتبری برای بررسی یادگیری فضایی در جوندگان است [۲۶]. در این آزمون موش‌ها یاد می‌گرفتند سکویی که زیر سطح آب قرار گرفته بود (قطر ۱۰ cm و ۲-۱ cm زیر سطح آب) را بوسیله علامت‌هایی که در خارج از ماز قرار داشتند، پیدا کنند. دستگاه از یک حوضچه مدور با قطر ۱۶۰ cm تشکیل شده که با دمای ۲ ± ۲۰ درجه سانتی‌گراد پر شده بود. همچنین بر روی دیوارهای اتاقی که حوضچه در آن قرار داشت، یک سری نشانه‌های خارجی نصب شده بود. حوضچه به چهار ربع مساوی تقسیم شده و چهار نقطه شروع در محل تقاطع ربع‌ها مشخص شد. محل سکو زیر آب به طور ثابت برای تمام آزمایشات در ربع شمال شرقی بود. در طول آزمایش، حرکت حیوانات با دوربینی که بالای ماز قرار داشت و به کامپیوتر وصل بود، ثبت شد. یک سیستم ردیابی ویدیویی (نرم‌افزار اتوویژن ورژن ۸/۵) به منظور اندازه‌گیری پارامترهایی مانند زمان پیدا کردن سکوی مخفی، مسافت طی شده تا رسیدن به سکو و سرعت هر موش در زمان تمرین ثبت شد. همچنین مسافت و زمان صرف شده در ربع سکو در جلسات پروب نیز مشخص شد. هر موش رو به دیواره حوضچه در آب قرار می‌گرفت و مدت ۶۰ ثانیه فرصت داشت تا سکوی زیر آب را پیدا کند. موش‌هایی که در این مدت ۶۰ ثانیه نمی‌توانستند صفحه را پیدا کنند، با کمک آزمونگر به سمت سکو هدایت می‌شدند تا سکو را پیدا کنند. به همه موش‌ها اجازه داده می‌شد به مدت ۲۰ ثانیه روی سکو بمانند و بعد از آن ۲۰ ثانیه از آب خارج شده و پس از آن دوباره تمرین بعدی و اینبار از یک ربع دیگر انجام می‌شد. روز تمرین هر کدام از موش‌ها ۸ تلاش را انجام دادند و هر تلاش به صورت تصادفی از یکی از ربع‌های ماز بود. به شکلی که هر حیوان ۲ بار از هر ربع به داخل آب منتقل می‌شد. یک روز پس از تمرین از همه موش‌ها آزمون حافظه گرفته شد. در این مرحله، سکوی زیر آب برداشته می‌شد و هرکدام از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در ربع جنوب غربی در آب قرار می‌گرفتند و به مدت ۱ دقیقه وقت داشتند آزادانه شنا کنند. حافظه فضایی در این مرحله بوسیله ارزیابی درصد زمان و مسافت سپری شده در ربعی که سکو قبلاً در آن قرار داشت ارزیابی شد. برای اندازه‌گیری آزمون بینایی غیرفضایی (ویژوال) (non-spatial visible test)، صفحه روی آب قرار گرفته و با صفحه فویلی از جنس آلومینیوم پوشانده شده و در مرکز ربع شمال شرقی قرار داده شد. این آزمون در یک روز پس از آزمون پروب انجام شد. اعتقاد بر این است چنین روشی اطلاعاتی درباره اثرات غیر ویژه احتمالی درگیر در حرکت، بینایی یا قابلیت‌های انگیزشی غیرمرتبط به یادگیری و حافظه را مشخص می‌کند.

Archive of SID

www.SID.ir

روش‌های آماری

از آزمون شاپیرو- ویلک جهت تعیین نرمال بودن داده‌ها و از آزمون لوین جهت بررسی همگنی واریانس‌ها استفاده شد. سپس برای بررسی زمان و مسافت طی شده و همچنین سرعت شنا کردن موش‌ها برای یافتن سکوی زیر آب از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. جهت مقایسه مسافت و زمان شنا در ربع سکو در آزمون پروب و همچنین جهت رسیدن به سکو در آزمون بینایی از آزمون تحلیل واریانس یک راهه استفاده شد. در صورت معنی‌دار بودن آزمون تحلیل واریانس از آزمون تعقیبی توکی جهت مشخص شدن محل اختلاف استفاده شد. برای تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار SPSS ورژن ۲۱ استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

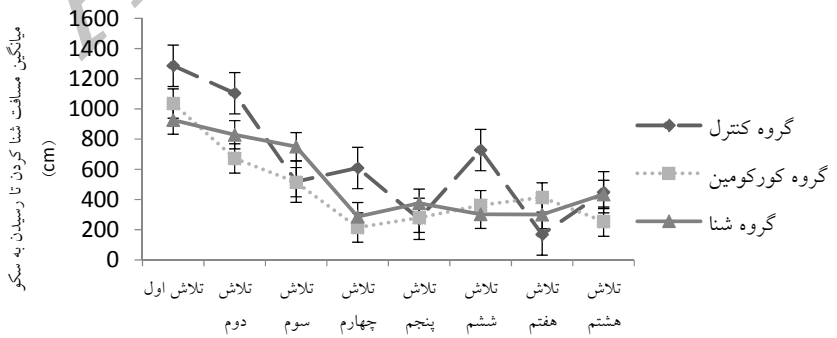
در مورد متغیر مسافت شنا کردن تا رسیدن به سکو، نتایج آزمون تحلیل وارایانس دو راهه (۳ سطح برای گروه و ۸ سطح برای تلاش) نشان داد که اثر اصلی تلاش معنی‌دار است [$P < ۰/۰۰۱$، $F_{(۷و۱۴۷)} = ۱۱/۵۹۰$]. علاوه بر این، اثر اصلی گروه در مورد متغییر مسافت شنا کردن تا رسیدن به سکو در گروه‌های مختلف متفاوت بود [$P < ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۴/۰۵۷$]. آزمون تعقیبی توکی نشان داد میانگین گروه کنترل به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه کورکومین است [$P = ۰/۰۲۸$]. همچنین، آزمون تحلیل واریانس نشان داد تعاملی بین تلاش و گروه در مورد متغییر مسافت شناکردن تا رسیدن به سکو وجود نداشت [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۱۴و۱۴۷)} = ۱/۰۹۷$] (شکل شماره ۱ الف).

در مورد متغییر زمان شناکردن تا رسیدن به سکو، اثر اصلی تلاش معنی‌دار بود [$P < ۰/۰۰۱$، $F_{(۷و۱۴۷)} = ۱۵/۱۱۱$]. اما تفاوتی از نظر اثر اصلی گروه مشاهده نشد [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۰/۳۸۲$]. تعاملی بین تلاش و گروه نیز در مورد زمان شنا کردن تا رسیدن به سکو وجود نداشت [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۱۴و۱۴۷)} = ۰/۹۳۱$] (شکل شماره ۱ ب).

همچنین، آزمون تحلیل واریانس دو راهه نشان داد اثر اصلی تلاش در مورد متغییر سرعت شناکردن تا رسیدن به سکو معنی‌دار نبود [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۷و۱۴۷)} = ۱/۵۱۷$]. اثر اصلی گروه نیز معنی‌دار نبود [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۰/۱۵۸$] و تعاملی بین گروه و تلاش [$P > ۰/۰۵$، $F_{(۱۴و۱۴۷)} = ۱/۹۲۷$] در مورد متغییر سرعت شناکردن تا رسیدن به سکو وجود نداشت (شکل شماره ۱ ج).

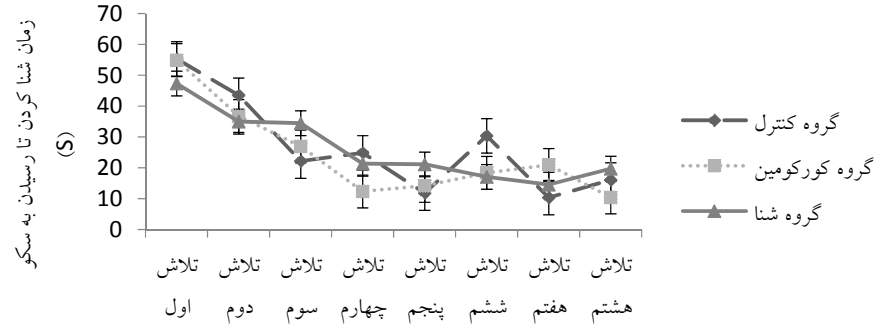
همچنین در مرحله پروب، در مورد درصد زمان شنا کردن در ربع سکو، آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود ندارد (به ترتیب میانگین درصد زمان شنا در ربع هدف در گروه‌های کنترل، کورکومین و شنا برابر بود با: ۲/۱۲ ± ۲۱/۹۷، ۳/۴۶ ± ۲۶/۰۰، ۶/۱۹ ± ۲۶/۶۰) [$P < ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۲/۷۶۶$] (شکل شماره ۲ الف). از نظر درصد مسافت شنا در ربع سکو، با وجود بیشتر بودن درصد مسافت شنا در ربع هدف در گروه‌های کورکومین (۲/۹۲ ± ۲۶/۹۰) و گروه تمرین (۴/۷۱ ± ۲۵/۱۸)، نسبت به گروه کنترل (۴/۰۷ ± ۲۲/۶۴)، این اختلاف معنی‌دار نبود [$P < ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۲/۳۳۴$] (شکل شماره ۲ ب). در مورد سرعت شنا کردن در ربع هدف نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد [$P < ۰/۰۵$، $F_{(۲و۲۱)} = ۰/۳۶۷$] (شکل شماره ۲ ج).

(الف

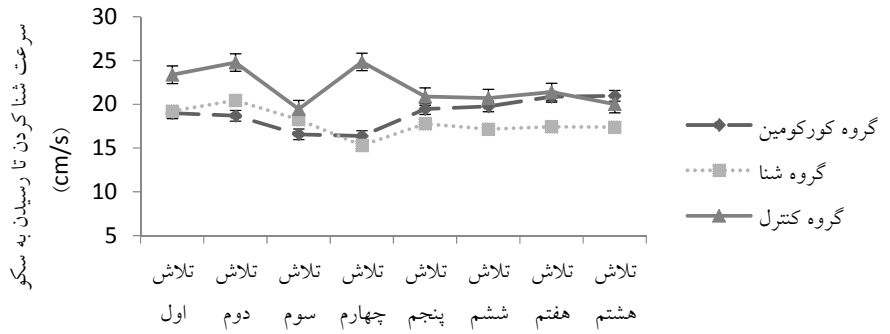


Archive of SID
www.SID.ir

(ب

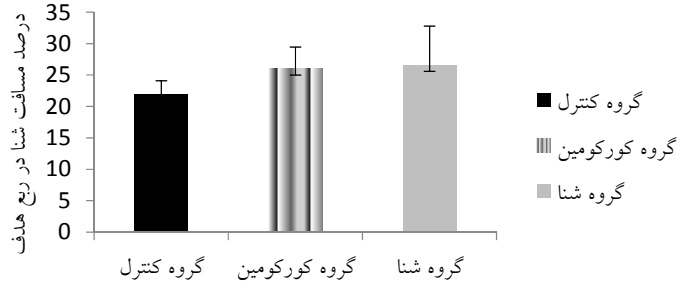


(ج

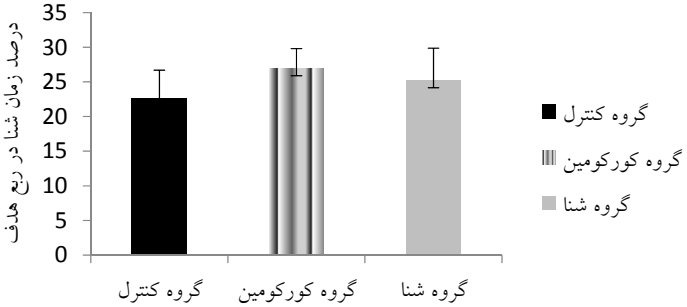


شکل شماره ۱- الف) میانگین مسافت شنا تا رسیدن به سکو (cm)؛ ب) میانگین زمان شناکردن تا رسیدن به سکو (s)؛ ج) میانگین سرعت شناکردن تا رسیدن به سکو (cm/s)

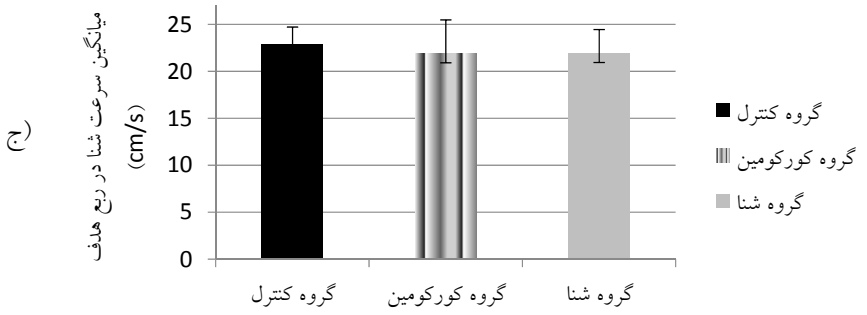
(الف



(ب



www.SID.ir



شکل شماره ۲- الف) درصد مسافت شنا در ربع هدف (ربعی که قبلاً سکو در آن قرار داشت)؛ ب) درصد زمان شناکردن در ربع هدف؛ ج) میانگین سرعت شناکردن در ربع هدف (cm/s)

بحث

نتایج به دست آمده از این تحقیق نشان داد که زمان یافتن سکو و مسافت شنا کردن تا سکو در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که به صورت افراطی اتانول دریافت کرده بودند، با افزایش تلاش‌ها، کاهش یافت. این موضوع نشان می‌دهد با پرهیز از مصرف اتانول و یک دوره ۲ هفته‌ای پس از آن، پروسه یادگیری در این موش‌ها همچنان وجود دارد. همچنین نتایج نشان داد که موش‌های گروه کورکومین به صورت معنی‌داری مسافت کمتری را تا رسیدن به سکو طی می‌کنند. در عوض در آزمون حافظه و با برداشتن سکو، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد.

مصرف افراطی اتانول موجب تخریب نواحی مختلفی از مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی از جمله هیپوکامپ می‌شود [۶]. نتایج این تحقیق نشان داد که با وجود بهبود نسبی در شاخص‌های درصد زمانی که در یک دقیقه موش‌ها در ربع هدف شنا می‌کنند، یا درصد مسافتی که این حیوانات در این ناحیه طی می‌کنند، تمرینات دو هفته‌ای شنا، نمی‌تواند منجر به بهبود حافظه فضایی در موش‌هایی شود که به صورت افراطی اتانول مصرف کرده بودند. در این زمینه، مطالعه‌ای که تا حدود زیادی قابل مقایسه با این کار باشد، مطالعه‌ای بود که ماینارد و لژر (۲۰۱۳) انجام داده بودند [۱۳]. آنها بیان کردند که تمرین می‌تواند ریکاوری هیپوکامپ را پس از مصرف افراطی اتانول افزایش دهد که از این نظر با تحقیق حاضر متناقض بود. یکی از عواملی که می‌تواند در توجیه این تناقض نقش داشته باشد، نوع تمرین است. در تحقیق ماینارد، آنها از رانینگ ویل استفاده کرده بودند که حالتی اختیاری برای فعالیت حیوان فراهم می‌کند، اما در تحقیق ما از تمرینات شنا استفاده شد که به صورت اجباری انجام می‌شود. این موضوع می‌تواند اثر تمرین بر حافظه فضایی و هیپوکامپ را به شکل‌های مختلفی نمایان کند [۲۸، ۲۷]. علاوه بر این، جنسیت حیوانات متفاوت بود. آنها از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده استفاده کرده بودند. تحقیقات گذشته نشان داده‌اند که پروژسترون یک نقش حفاظتی در مقابل آسیب‌های مغزی ایفا می‌کند [۲۹]. طول دوره تمرین نیز در این دو مطالعه متفاوت بود. در مطالعه حاضر از ۲ هفته تمرین پس از ترک استفاده شد، در حالیکه در مطالعه ماینارد، موش‌ها ۴ هفته تمرین کرده بودند. طول دوره تمرین نیز می‌تواند بر نتایج مطالعات اثرگذار باشد [۳۰]. از همه اینها گذشته، آنها مطالعات را بر روی بافت‌های ناحیه هیپوکامپ انجام داده و نروژنز را بررسی کرده بودند، در حالیکه ما آزمون‌های رفتاری حافظه فضایی و یادگیری را بررسی کردیم. از آنجا که ممکن است عوامل مختلفی بر رفتار اثرگذار باشند، ممکن است عوامل دیگری غیر از نروژنز نیز دخیل باشند. مطالعات دیگری که در زمینه اثر ورزش بر حافظه فضایی انجام شده‌اند، باید با احتیاط با این مطالعه مقایسه شوند؛ زیرا آنها اغلب بهبود حافظه را در موارد خاص دیگری از جمله آلزایمر و افزایش سن بررسی کرده‌اند. در این زمینه به

Archive of SID
www.SID.ir

نقش ورزش در بیان فاکتورهای رشدی مغز و از جمله BDNF در هیپوکامپ بیشتر توجه شده است [۱۵]. سزالوسکا و همکارانش (Szalewska) (۲۰۱۰) بیان کردند که اثر شنای اجباری مزمن بر BDNF هیپوکامپ و گیرنده آن، به سن بستگی دارد [۳۱] و از این رویکرد مقایسه تحقیقات با یکدیگر کمی سخت تر می‌شود.

از طرف دیگر، اگرچه گروه کورکومین عملکرد بهتری در مرحله یادگیری ماز آبی موریس داشتند، اما مصرف دو هفته‌ای کورکومین پس از ترک اتانول، آثار مشابهی با تمرین بر حافظه داشت. در واقع کورکومین نیز نتوانست به صورت معنی‌داری حافظه فضایی را بهبود بخشد. به دلیل آثار آنتی‌اکسیدانی [۲۰، ۱۹] و محرک فاکتورهای رشدی اثبات شده کورکومین که بر حافظه اثرگذار هستند [۳۳، ۳۲، ۲۳، ۱۹]، این نتایج کمی بحث برانگیز می‌باشد. نتایج ما با بلویرانلی (Muaz Belviranlı) و همکاران (۲۰۱۳) که بیان کردند کورکومین حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد، همسو نیست [۲۴]. آنها ۱۲ روز کورکومین را با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان در روغن ذرت حل کرده و به صورت گاواژ به حیوانات تجویز کردند. هم دوز مصرفی (۳۰۰ در مقابل ۵۰ گرم به ازای هر کیلوگرم) و هم روش تجویز دارو (گاواژ در مقابل تزریق داخل صفاقی) با مطالعه ما تفاوت داشت. از طرف دیگر، آنها از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ماده مسن استفاده کردند که از نظر سن و جنس با حیوانات استفاده شده در مطالعه ما متفاوت بودند. همچنین دونگ (Dong) و همکاران (۲۰۱۲) بیان کردند که کورکومین نروژنز و فرایندهای شناختی از جمله حافظه فضایی را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مسن افزایش می‌دهد. آنها موش‌های ۱۵ ماهه را انتخاب کرده و کورکومین را به مدت ۶ یا ۱۲ هفته با دوز ۴۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از غذای استاندارد حیوانات، ترکیب کرده و در اختیار آنها گذاشتند. دوز دریافتی کورکومین خالص برای هر حیوان چیزی حدود ۱۲ میلی‌گرم تخمین زده شد [۳۴]. از عوامل احتمالی که باعث تفاوت بین مطالعه ما و دونگ شده است، می‌توان به وضعیت سلامتی آزمودنی‌ها، سن و نحوه تجویز کورکومین اشاره کرد. لیو (Liu) و همکاران (۲۰۱۴) نیز اثرات کورکومین بر اختلالات یادگیری و حافظه موش‌های بزرگ آزمایشگاهی در معرض استرس مزمن غیر قابل پیش‌بینی بررسی کردند. موش‌های نر ویستار، به مدت ۵ هفته ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را یکبار در روز به صورت گاواژ دریافت کردند. آنها بیان کردند که کورکومین از طریق اثر بر BDNF و ERK در هیپوکامپ، باعث تقلیل آثار منفی استرس بر حافظه و یادگیری می‌شود [۲۳]. مقایسه این مطالعه با مطالعات دیگر سخت است. زیرا ممکن است آثار استرس، افزایش سن، آلزایمر و ... با آثار اتانول و میزان تخریبی که به وجود می‌آورد تفاوت داشته باشد. عطایی و همکاران نیز اثر حفاظتی تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف کورکومین (۵، ۱۵ و ۴۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۱۰ روز بر اختلال شناختی و استرس اکسیداتیو مغز موش‌های بزرگ آزمایشگاهی که هموسیستئین دریافت کرده بودند، بررسی کردند. آنها بیان کردند که پلی‌فنول‌ها (از جمله کورکومین) می‌تواند اختلال حافظه و یادگیری را از طریق حفاظت از سیستم عصبی در مقابل استرس اکسیداتیو بهبود بخشند [۱۹].

مطاعات گذشته نتایج ضد و نقیضی در مورد بازگشت به حالت اولیه یادگیری و حافظه فضایی پس از مصرف افراطی اتانول ارائه داده‌اند. حتی برخی مطالعات بیان کرده‌اند که حافظه فضایی پس از خودداری از مصرف افراطی اتانول بهبود پیدا نمی‌کند [۳۵]. همانطور که بیان شد، ما سعی کردیم که در این مطالعه از دوز کم اما اثرگذار کورکومین در طول دو هفته استفاده کنیم و آن را با اثر ورزش بر بهبود حافظه تخریب شده پس از مصرف افراطی اتانول مقایسه کنیم. اگرچه نتایج نشان داد که تجویز دو هفته‌ای دوز ۵۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها یا ۲ هفته تمرین شنا اثر معنی‌داری بر بهبود یادگیری و حافظه فضایی ندارند، باعث بهبود جزئی اما ارزشمند نسبت به گروه کنترل می شوند. لذا به نظر می‌رسد برای مشخص‌تر شدن اثر کورکومین و یا ورزش بر بهبود حافظه و کمک به بازگشت افرادی که به صورت افراطی اتانول مصرف می‌کنند، نیاز به مطالعات بیشتری باشد.

Archive of SID
www.SID.ir

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج تحقیق می‌توان بیان داشت تجویز ۲ هفته‌ای کورکومین باعث بهبود در مسافت شنا تا سکو می‌شود اما اثری بر زمان یا سرعت شنا کردن ندارد. همچنین شنا باعث بهبود جزئی و غیرمعنی‌دار یادگیری می‌شود. با این وجود شنا یا کورکومین در کوتاه مدت نمی‌تواند حافظه فضایی موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نری که به صورت افراطی اتانول دریافت کرده بودند را بهتر کند.

در پایان، از آنجا که ممکن است دوزهای مختلف کورکومین و انواع مختلف تمرین سازگاری‌های مختلفی در مغز و به تبع آن فرایندهای شناختی مانند حافظه، استرس، افسردگی و ... ایجاد کنند، مطالعاتی در این زمینه پیشنهاد می‌شود. همچنین از آنجا که شنا به دلیل اجباری بودن ممکن است بر عملکردهای شناختی اثرگذار باشد، پیشنهاد می‌شود از روش‌های تمرینی دیگری به غیر از شنا که استرس کمتری به حیوان وارد کرده و کمتر باعث افسردگی می شوند، استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مسئولین آزمایشگاه گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، به دلیل همکاری جهت انجام این مطالعه، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. لازم به ذکر است که این مقاله حاصل بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی مصوب دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی می‌باشد.

منابع

1. Sneider JT, Cohen-Gilbert JE, Crowley DJ, Paul MD and Silveri MM. Differential effects of binge drinking on learning and memory in emerging adults. *Journal of Addiction Research & Therapy* 2013 Apr 26; Suppl 7. PubMed PMID: 24404407.

2. Crews FT and Boettiger CA. Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2009 Sep; 93 (3): 237-47.

3. Duka T, Trick L, Nikolaou K, Gray MA, Kempton MJ, Williams H and et al. Unique brain areas associated with abstinence control are damaged in multiply detoxified alcoholics. *Biological Psychiatry* 2011 Sep 15; 70 (6): 545-52.

4. Balaszczuk V, Bender C, Pereno G and Beltramino CA. Binge alcohol-induced alterations in BDNF and GDNF expression in central extended amygdala and pyriform cortex on infant rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience. 2013 Aug; 31 (5): 287-96.

5. Sircar R, Basak AK and Sircar D. Repeated ethanol exposure affects the acquisition of spatial memory in adolescent female rats. *Behavioural Brain Research* 2009 Sep 14; 202 (2): 22. 31-5.

6. Obernier JA, White AM, Swartzwelder HS and Crews FT. Cognitive deficits and CNS damage after a 4-day binge ethanol exposure in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 2002 Jun; 72 (3): 521-32.

7. Squeglia LM, Schweinsburg AD, Pulido C and Tapert SF. Adolescent binge drinking linked to abnormal spatial working memory brain activation: differential gender effects. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2011 Oct; 35.

8. Schulteis G, Archer C, Tapert SF and Frank LR. Intermittent binge alcohol exposure during the periadolescent period induces spatial working memory deficits in young adult rats. *Alcohol*. 2008 Sep; 42 (6): 459-67.

Archive of SID
www.SID.ir

9. Pfefferbaum A, Sullivan EV, Mathalon DH, Shear PK, Rosenbloom MJ and Lim KO. Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapsed alcoholics. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 1995 Oct; 19 (5): 1177-91.

10. Agartz I, Brag S, Franck J, Hammarberg A, Okugawa G, Svinhufvud K and et al. MR volumetry during acute alcohol withdrawal and abstinence: a descriptive study. *Alcohol and Alcoholism* 2003 Jan-Feb; 38 (1): 71-8.

11. Cardenas VA, Studholme C, Gazdzinski S, Durazzo TC and Meyerhoff DJ. Deformation-based morphometry of brain changes in alcohol dependence and abstinence. *NeuroImage* 2007 Feb 1; 34 (3): 879-887.

12. Wobrock T, Falkai P, Schneider-Axmann T, Frommann N, Wolwer W and Gaebel W. Effects of abstinence on brain morphology in alcoholism: a MRI study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2009 Apr; 259 (3): 143-50.

13. Maynard ME and Leasure JL. Exercise enhances hippocampal recovery following binge ethanol exposure. *PloS one*. 2013; 8 (9): e76644.

14. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J and Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Research* 1996 Jul 8; 726 (1-2): 49-56.

15. Oliff HS, Berchtold NC, Isackson P and Cotman CW. Exercise-induced regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) transcripts in the rat hippocampus. *Brain Research Molecular Brain Research* 1998 Oct 30; 61 (1-2): 147-53.

16. Gomez-Pinilla F, Dao L and So V. Physical exercise induces FGF-2 and its mRNA in the hippocampus. *Brain Research* 1997 Aug 1; 764 (1-2): 1-8.

17. Jiang P, Dang RL, Li HD, Zhang LH, Zhu WY, Xue Y and et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*: *eCAM*. 2014; 2014: 729827.

18. Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L and Sakariah KK. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002 Jun 19; 50 (13): 3668-72.

19. Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Ataee R and Moghaddam SN. Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain. *Journal of Medicinal Food* 2010 Aug; 13 (4): 821-6.

20. Dairam A, Fogel R, Daya S and Limson JL. Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2008 May 14; 56 (9): 3. 350-6.

21. Wang Y, Yu C, Pan Y, Yang X, Huang Y, Feng Z and et al. A novel synthetic mono-carbonyl analogue of curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects in vivo by inhibition of inflammatory mediators. *Inflammation* 2012 Apr; 35. (2): 594-604.

22. Patumraj S, Wongeakin N, Sridulyakul P, Jariyapongskul A, Futrakul N and Bunnag S. Combined effects of curcumin and vitamin C to protect endothelial dysfunction in the iris tissue of STZ-induced diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2006; 35 (4): 481-9.

23. Liu D, Wang Z, Gao Z, Xie K, Zhang Q, Jiang H and et al. Effects of curcumin on learning and memory deficits, BDNF, and ERK protein expression in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Behavioural Brain Research* 2014 Sep 1; 271: 116-21.

24. Belviranli M, Okudan N, Atalik KE and Oz M. Curcumin improves spatial memory and decreases

Archive of SID
www.SID.ir

oxidative damage in aged female rats. *Biogerontology* 2013 Apr; 14 (2): 187-96.

25. Zhang L, Fang Y, Xu Y, Lian Y, Xie N, Wu T and et al. Curcumin Improves Amyloid beta-Peptide (1-42) Induced Spatial Memory Deficits through BDNF-ERK Signaling Pathway. *PloS One* 2015; 10 (6): e0131525.

26. Vorhees CV and Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nature Protocols* 2006; 1 (2): 848-58.

27. Yuede CM, Zimmerman SD, Dong H, Kling MJ, Bero AW, Holtzman DM and et al. Effects of voluntary and forced exercise on plaque deposition, hippocampal volume, and behavior in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* 2009 Sep; 35 (3): 426-32.

28. Kennard JA and Woodruff-Pak DS. A comparison of low- and high-impact forced exercise: effects of training paradigm on learning and memory. *Physiology & Behavior* 2012 Jun 25; 106 (4): 423-7.

29. Roof RL, Duvdevani R and Stein DG. Gender influences outcome of brain injury: progesterone plays a protective role. *Brain Research* 1993 Apr 2; 607 (1-2): 333-6.

30. Mello PB, Benetti F, Cammarota M and Izquierdo I. Effects of acute and chronic physical exercise and stress on different types of memory in rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias* 2008 Jun; 80 (2): 301-9.

31. Badowska-Szalewska E, Spodnik E, Klejbor I and Morys J. Effects of chronic forced swim stress on hippocampal brain-derived neutrophic factor (BDNF) and its receptor (TrkB) immunoreactive cells in juvenile and aged rats. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 2010; 70 (4): 370-81.

32. Wang P, Su C, Li R, Wang H, Ren Y, Sun H and et al. Mechanisms and effects of curcumin on spatial learning and memory improvement in APPswe/PS1dE9 mice. *Journal of Neuroscience Research* 2014 Feb; 92 (2): 218-31.

33. Nam SM, Choi JH, Yoo DY, Kim W, Jung HY, Kim JW and et al. Effects of curcumin (Curcuma longa) on learning and spatial memory as well as cell proliferation and neuroblast differentiation in adult and aged mice by upregulating brain-derived neurotrophic factor and CREB signaling. *Journal of Medicinal Food* 2014 Jun; 17 (6): 641-9.

34. Dong S, Zeng Q, Mitchell ES, Xiu J, Duan Y, Li C and et al. Curcumin enhances neurogenesis and cognition in aged rats: implications for transcriptional interactions related to growth and synaptic plasticity. *PloS one* 2012; 7 (2): e31211.

35. Cippitelli A, Zook M, Bell L, Damadzic R, Eskay RL, Schwandt M and et al. Reversibility of object recognition but not spatial memory impairment following binge-like alcohol exposure in rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 2010 Nov; 94 (4): 538-46.

Archive of SID

www.SID.ir