

اثر چهار هفته تمرین شنا و مکمل دهی اولئوروپین بر اختلال حافظه و درد ناشی از

۶-هیدروکسی دوپامین در موش های صحرائی 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_dolah@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 بیماری های تحلیل برنده 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 آنتی اکسیدانی 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 به صورت یک طرفه)، ورزش پنج جلسه در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه، دریافت کننده اولئوروپین را به مدت ۴ 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 موش ها به عمل آمد. از آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی جهت تعیین تفاوت بین گروه ها 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 ($p < 0.001$). آستانه درد در گروه تحت تیمار با اولئوروپین ($p < 0.01$)، تمرین شنا ($p < 0.01$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین ($p < 0.001$) افزایش معنی داری در مقایسه با گروه پارکینسونی داشته است. نتیجه گیری: 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 نرونی 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

بالمقوله در شکل پذیری سیناپسی و مکانیسم های 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 گیرنده های دوپامینی موجب افزایش شناخت غیرفعال (۳) و بهبود کارآیی شناختی در موش ها می شوند و بر یادگیری تاثیری ندارند (۳۹). در سال های اخیر مطالعات زیادی اختلال عملکرد شناختی در بیماران پارکینسون را

بدنی بر بروز سازگاری‌های (CNS) به خصوص در هیپوکامپ می‌باشد، به طوری که فعالیت بدنی منجر به نورژنز و هم‌چنین تغییر پلاستیسیته سیناپسی در شکنج دندان‌دار 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، آنتی‌آتروژنیک، ضد میکروبی و ضد ویروسی است (۶). هم‌چنین این ترکیب های پلی فنولی طبیعی، موجب فعال سازی آبشار سیگنالینگ پروتئین کیناز و لپید کیناز می‌باشند و به احتمال می‌توانند تاثیری قابل توجه، روی شکل‌پذیری 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 می‌شود (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)،

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 شایع‌ترین اختلالات عملکرد شناختی در بیماری پارکینسون می‌باشد و در ۴۰ الی ۶۰ درصد بیماران مشاهده می‌شود (۱۶). درد، از علائم غیرحرکتی شایع در بیماران پارکینسونی، کیفیت زندگی بیماران را به طور نامناسبی تحت تأثیر قرار می‌دهد 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٪) می‌باشد (۲۳). در برخی بیماران پارکینسونی، درد به قدری شدید و مقاوم به درمان است که توانایی حرکتی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). درد در بیماران پارکینسونی ممکن است پیش از بروز علائم حرکتی حادث گردد و علائم حرکتی در بیمارانی که درد دارند ممکن است شدیدتر باشد. علاوه بر این نشان داده شده که درمان اختلالات حرکتی توسط داروهای دوپامینرژیک علائم درد را کاهش می‌دهد (۲۰). در بررسی صورت گرفته توسط Cao و همکاران، گزارش گردید که از هفته اول پس از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین آستانه تحمل درد حرارتی و مکانیکی در موش های پارکینسونی کاهش می‌یابد 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

جراحی مغز، مختصات MFB (قدامی خلفی=۴/۶، میانی جانبی=۱/۶ و پشتی شکمی= ۸/۲- میلی متر) مشخص گردید. در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون، از تزریق یک طرفه 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 نرمال سالین (دارای ۰/۰۱٪ اسید آسکوربیک) تهیه گردید. آپومورفین (شرکت سیگما، ساخت امریکا) در نرمال سالین ۰/۰۱٪ اسید آسکوربیک حل شد. این دارو با توجه به وزن حیوان با دوز ۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیرجلدی تزریق شد (آپومورفین برای تأیید پارکینسونی شدن حیوانات مورد استفاده قرار می گیرد)، ۱۰-۵ دقیقه پس از تزریق آپومورفین، به مدت ۱۵ دقیقه تعداد چرخش های حیوان در سمت آسیب ندیده 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 آن ها از مفتول های فلزی استیل با قطر ۲-۱ میلی لیتر و فواصل یک سانتی متر 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 یک بار به کف پای موش ها وارد شد. برای انجام این عمل، ابتدا موش ها هر کدام برای 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 می گرفت و به محض ورود حیوان به محفظه تاریک، درب گیوتینی بسته و شوک الکتریکی به کف پای موش اعمال می شد. ۲۴ ساعت بعد، مدت زمان

تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز استفاده گردید. موش ها در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 2 ± 21 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 (هر گروه 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 میلی گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در ادامه، موش ها در دستگاه استرئوتکس قرار گرفتند و به وسیله قطعه دهانی و میله های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت مانده و موهای ناحیه پشتی جمجمه آن ها تراشیده شد، سپس به وسیله پنبه الکلی، پوست سر حیوان ضد عفونی و یک برش طولی از میان سطح پشتی سر بین دو چشم تا فاصله نقطه سطح پشتی میانی گوش ها ایجاد گردید. بافت های 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 آن ها تنظیم گردید، سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس

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 معنی داری را نشان داد ($p < 0/001$). هم چنین این نمودار نشان می دهد زمان تاخیر اولیه در گروه مصرف اولئوروپین ($p < 0/001$)، تمرین شنا ($p < 0/001$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین ($p < 0/001$) 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 ($p < 0/05$).

تست تیل فلیک

با مقایسه زمان تاخیر در آزمون تیل فلیک در نمودار شماره ۲ در پاسخ تاخیری کاهش معنی داری (تأخیر ظهور رفلکس دردناک دم)، در حیوانات پارکینسونی شده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می شود ($p < 0/001$)، هم چنین این نمودار نشان می دهد که زمان تاخیر در آزمون تیل فلیک در گروه تحت تیمار با اولئوروپین (۲۰ میلی گرم / کیلوگرم) ($p < 0/001$)، تمرین شنا ($p < 0/001$)، تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین ($p < 0/001$) افزایش معنی داری در مقایسه با گروه پارکینسونی داشته است.

تأخیر ورود موش ها به محفظه تاریک (که قبلاً شوک داشت، ولی این بار فاقد شوک بود) به عنوان حافظه اجتنابی غیرفعال برحسب ثانیه اندازه گیری می شد. این عمل برای همه موش ها در تمام گروه های مورد تحقیق انجام گرفت (۲۹).

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

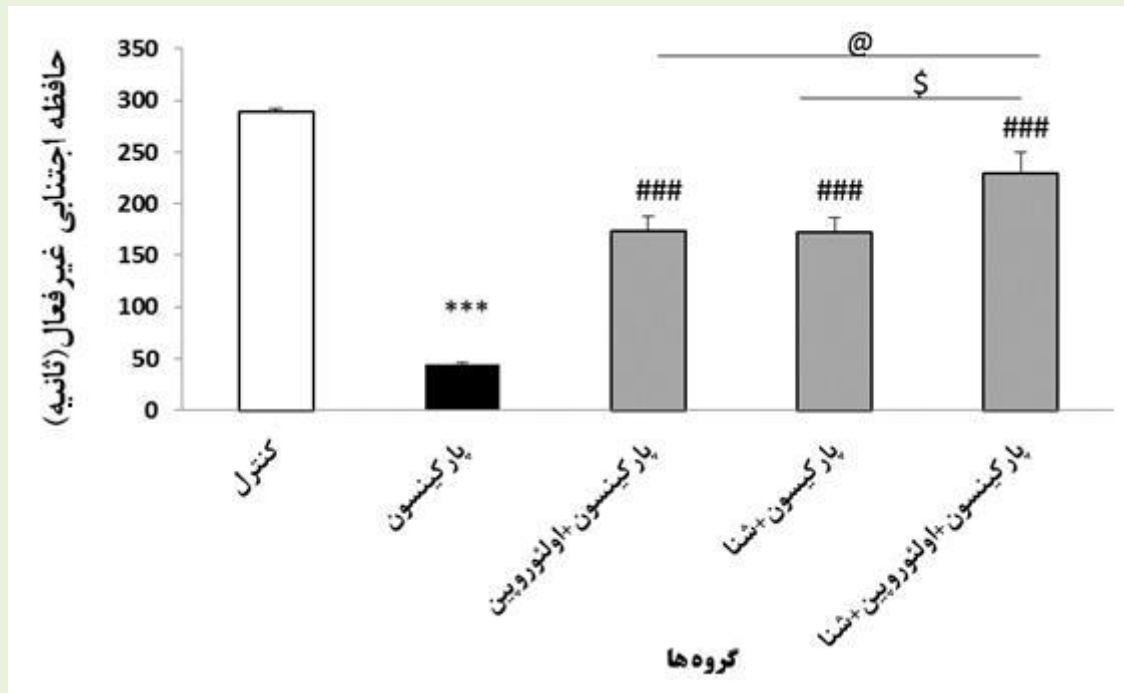
بدین وسیله درد حیوانات در گروه های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش که روشی استاندارد برای ارزیابی درد در مدل های حیوانی می باشد، با تاباندن گرمای ۵۵-۵۰ درجه سانتی گراد روی نقطه ای در فاصله ۸ سانتی متری از نوک دم موش های صحرائی، مدت زمان تأخیر تکان دادن و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت گردید. زمان قطع گرما به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم روی ۱۰ ثانیه تنظیم و کنترل شد. درد با فواصل زمانی ۱۸۰ دقیقه ای، سه بار مورد ارزیابی قرار گرفته و میانگین آن به عنوان زمان تأخیر برای هر موش اعلام گردید (۳۰).

تحلیل آماری

داده های این تحقیق به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شدند. هم چنین داده ها با استفاده از نرم افزارهای SPSS، Excel، آزمون واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی (در هر گروه ۸ نفر) آنالیز گردیدند. سطح معنی داری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

تست حافظه اجتنابی غیرفعال

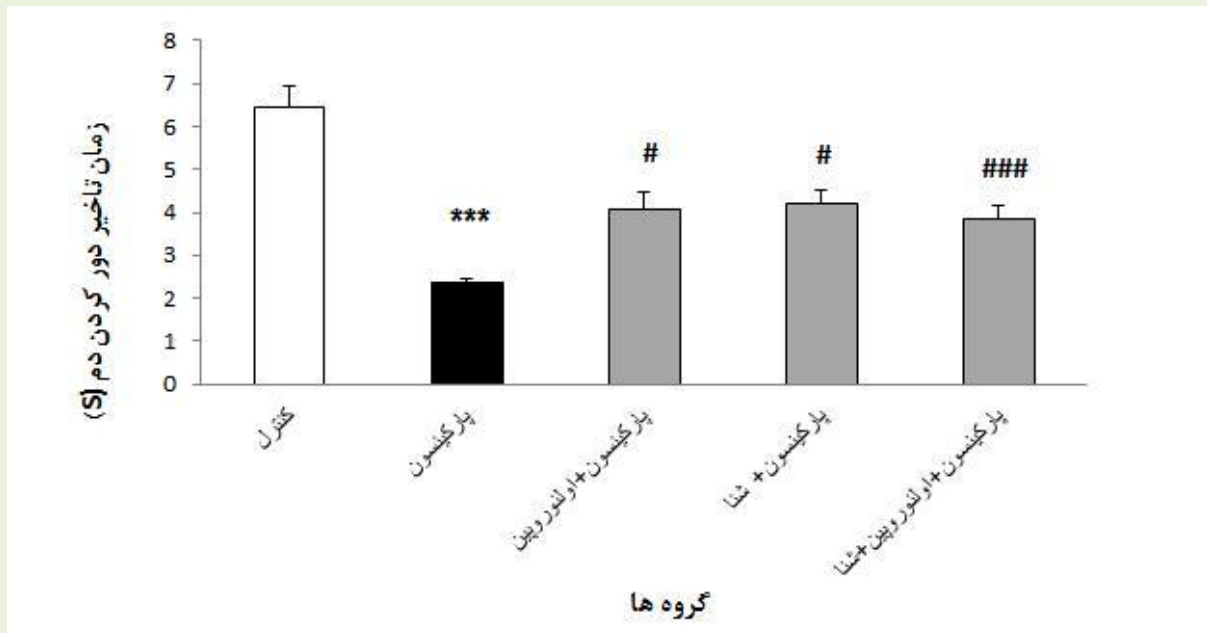


نمودار ۱- تاثیر اولتوروپین و تمرین شنا بر حافظه اجتنابی غیر فعال (شاتل باکس) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

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

علامت \$: اختلاف معنی دار بین گروه پارکینسونی + تمرین شنا با گروه پارکینسونی مصرف توام اولتوروپین + تمرین شنا ($p < 0.05$).

علامت @: تفاوت معنی دار بین گروه پارکینسونی دریافت کننده اولتوروپین با گروه پارکینسونی مصرف توام اولتوروپین + تمرین شنا ($p < 0.05$).



نمودار ۲- تاثیر اولتوروپین و تمرین شنا بر زمان تأخیر ظهور رفلکس دردناک دم (تیل فلیک) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نمودار بر حسب بر حسب میانگین \pm 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 اولتوروپین 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، هم چنین 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 - الکی برگ زیتون بر اختلال یادگیری و حافظه ناشی از آسیب نوروهای دوپامینرژیک در موش صحرائی نر، نتایج نشان داد برگ زیتون به واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی سبب محافظت نوروهای دوپامینرژیک در برابر آسیب نوروهای ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین شده و می تواند نقش به سزایی بر روی حافظه بیماران پارکینسونی داشته باشد و اختلال های 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 بیماری های وابسته به سن مانند آلزایمر دارد و باعث بهبود استرس اکسایشی القا شده با پروتئین آمیلوئید بتا از طریق افزایش سطح گلوکوتائون و افزایش فعالیت گلوکوتائون 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 می یابد 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 می شوند به نظر می رسد عصاره برگ زیتون فعالیت کانال های کلسیمی را بلوکه می کند و سبب کاهش نفوذپذیری نسبت به کلسیم می شود 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) می شود تأیید می کند (۱۱). مطالعات نشان داده اند روغن زیتون بکر خوراکی دارای خاصیت ضد دردی بوده و خاصیت ضد دردی مورفین را در فاز درد مزمن افزایش می دهد. 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 داده اند که ورزش عملکردهای شناختی را تحت تاثیر قرار می دهد (۱۴). گزارش شده که ورزش بر سطح آمین ها و اندروفین ها در بدن اثر می گذارد و این تغییرات تأثیرات مثبتی در مغز دارند. هم چنین 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 علائم و نشانه های بیماری، افزایش نورو-زایی هیپوکامپ و توقف روند کاهش حافظه در

توانست حافظه و درد را در بیماران پارکینسونی بهبود بخشد. به طور کلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین و هم‌چنین مصرف هر کدام به تنهایی می‌تواند اختلال‌های یادگیری در مدل حیوانی پارکینسونی را بهبود بخشد و آستانه درد را کاهش دهد. اولئوروپین دارای خاصیت ضد دردی بوده که احتمالاً با فعال نمودن سیستم‌های دخالت‌کننده در مسیرهای ضد دردی مانند مسیر گابا_Bریک، کولینرژیک، گلو تاما ترژیک 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 دهنده تمرین بر روی حافظه است. بنابراین احتمالاً این اثر تعاملی بتواند شیوه درمانی مؤثر و پیشگیرانه‌ای برای جلوگیری از اختلالات عصبی از جمله بیماری پارکینسون باشد.

مدل‌های حیوانی گردد (۳۶). هم‌چنین تمرین بدنی می‌تواند منجر به بهبود عملکرد شناختی از طریق کاهش آسیب‌های اکسیداتیو و افزایش بیوتنرژ میتوکندریایی در مغز شود که این امر می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون مؤثر واقع گردد (۱۸). تحقیقات نشان داده‌اند که در اثر فعالیت بدنی، پتانسیل طولانی مدت (LTP) در نواحی مختلف هیپوکامپ افزایش می‌یابد که این امر موجب تنظیم افزایشی در فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) شده و باعث بهبود عملکرد سیستم عصبی می‌گردد (۳۷). در واقع ورزش یک الگوی فعالیت مداوم را در هیپوکامپ رت فعال می‌کند و نوروترانسمیترهایی مانند استیل کولین، گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) و منو آمین می‌توانند بر بیان ژن BDNF تاثیر بگذارند (۳۸). از طرف دیگر چهار هفته تمرین شنا همراه با مصرف اولئوروپین به طور معنی‌داری

منابع

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.

۱- رفیعی راد، م. ۱۳۹۳. بررسی اثر الازیک 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. *Proceeding 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:

12. Esmaeili-Mahani, S., Rezaeezadeh-Roukerd, M., Esmailpour, K., Abbasnejad, M., Rasouljan, B., Sheibani, V., et al. (2010). Olive (*Olea europaea* L.) leaf extract elicits antinociceptive activity, potentiates morphine analgesia and suppresses morphine hyperalgesia in rats. *J Ethnopharmacol*, 132; 200-205.
13. Farr, S.A., Price, T.O., Dominguez, L.J., 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 Diseases*, 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. *Acta 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 brain-derived 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. Pourkhodad, 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., Haghdoost 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. Electroencephalography 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 Oleuropein Supplementation on Memory Impairment and Parkinson's Pain in Adult Male Rats

S. Ghasemzadeh Dehkordi¹, **A. Doulah**², M. Rafieirad³

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 Oleuropein 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.