

## *Effect of Oleuropein on the Gene Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor, Stress Oxidative, and Spatial Memory Impairment Caused by Scopolamine in Male Rats*

Gelavij Mahmoodi<sup>1</sup> , Azam Moshfegh<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup> Department of Biology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.

<sup>2</sup> Department of Biology, Lahijan Branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran.

\*Corresponding Author:  
**Azam Moshfegh;**  
Department of Biology,  
Lahijan Branch, Islamic  
Azad University, Lahijan,  
Iran.

Email:  
moshfeghazam@gmail.com

Received: 16 Oct, 2020  
Accepted: 14 Feb, 2021

### **Abstract**

**Background and Objectives:** Oleuropein is an important phenolic compound found in olive leaves that has important pharmacological functions in the central nervous system and neuroprotective effects in vitro and in vivo conditions. This study was conducted to investigate the improving effects of oleuropein on the formation of scopolamine-induced spatial memory.

**Methods:** The statistical population of this study consisted of 35 male rats, which were randomly divided into five groups (n=7 each). The control group received normal saline, the scopolamine group was subjected to intraperitoneal scopolamine at a dose of 1 mg/kg for 3 weeks, and the treatment groups were administered oleuropein in three doses of 5, 10, and 20 mg/kg. At the end of the behavioral tests, blood samples and brain tissues (hippocampus) of the animals were removed for biochemical and molecular tests.

**Results:** Based on the results, scopolamine significantly decreased spatial memory, whereas the injections of different doses of oleuropein improved spatial memory and learning. On the other hand, scopolamine decreased the antioxidant capacity of the serum and hippocampus, while oleuropein significantly increased these values. Our results also revealed that treatment of rats with oleuropein significantly increased the expression of brain-derived neurotrophic factor gene in the hippocampus.

**Conclusion:** According to the results of this study, oleuropein can be a neuropharmacological agent against scopolamine-induced amnesia.

**Keywords:** Brain-derived neurotrophic factor; Hippocampus; Oleuropein; Scopolamine; Rats; Spatial memory.

DOI: 10.29252/qums.14.11.11

## بررسی اثر اولئوروپین بر بیان ژن *BDNF*، استرس اکسیداتیو و اختلالات حافظه فضایی ناشی از اسکوپولامین در موش‌های سوری نر

گلاویژ محمودی<sup>۱</sup>، اعظم مشفق<sup>۲\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** اولئوروپین یک ترکیب مهم فنی موجود در برگ‌های زیتون است که دارای عملکردهای فارماکولوژیکی مهمی در دستگاه عصبی مرکزی و همچنین اثرات نوروپروتکتیو در محیط *in vitro* و *in vivo* می‌باشد. در این راستا، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات بهبوددهندگی اولئوروپین در شکل‌گیری حافظه فضایی در مدل ناشی از اسکوپولامین انجام شد.

**روش بررسی:** ۳۵ موش سوری نر به طور تصادفی به پنج گروه که در گروه هفت موش قرار داشت، تقسیم شدند. گروه کنترل، نرمال سالین؛ گروه Sco (Scopolamine) به مدت سه هفته اسکوپولامین با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی؛ گروه‌های درمانی، اولئوروپین را قبل از تزریق اسکوپولامین با سه دوز ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند. در پایان آزمون‌های رفتاری، نمونه خون و بافت مغز (هیپوکامپ) حیوانات برای آزمون‌های بیوشیمیایی و مولکولی برداشته شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که اسکوپولامین به طور معناداری باعث کاهش حافظه فضایی شده و در مقابل تزریق دوزهای مختلف اولئوروپین موجب بهبود حافظه و یادگیری فضایی می‌گردد. از سوی دیگر، اسکوپولامین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و هیپوکامپ مغز را کاهش داد؛ اما اولئوروپین به طور معناداری باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و هیپوکامپ گردید. نتایج نشان دادند که تیمار موش‌های سوری توسط اولئوروپین باعث افزایش معنادار بیان ژن *BDNF* (Brain-derived neurotrophic factor) در هیپوکامپ می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج مطالعه حاضر، اولئوروپین می‌تواند به عنوان یک عامل نوروفارماکولوژیک در برابر فراموشی ناشی از اسکوپولامین مؤثر باشد.

**کلیدواژه‌ها:** اسکوپولامین؛ اولئوروپین؛ موش‌های سوری؛ فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز؛ هیپوکامپ.

<sup>۱</sup> گروه زیست‌شناسی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.

<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

اعظم مشفق؛ گروه زیست‌شناسی، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

moshfehzam@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۲۶

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mahmoodi G, Moshfegh A. Effect of Oleuropein on the Gene Expression of Brain-derived Neurotrophic Factor, Stress Oxidative, and Spatial Memory Impairment Caused by Scopolamine in Male Rats. Qom Univ Med Sci J 2021;14(11):11-19. [Full Text in Persian]

زیادی در میوه و برگ فرآوری نشده زیتون وجود دارد (۶). مطالعات مختلف در مورد Oleuropein نشان داده‌اند که این ماده خاصیت متفاوت نوروپروتکتیو در ناهنجاری‌های مختلف عصبی از جمله آسیب‌های عصبی هیپوکامپ طی ایسکمی مغزی (۸)، آسیب مغزی پس از هیپوکسی و اکسیژن‌رسانی مجدد در مدل موش دیابتی (۹)، تشنج Audiogenic مرتبط با رژیم غذایی با چربی بالا (۱۰)، آسیب طناب نخایی در مدل موشی صحرائی (۱۱) و مسمومیت‌های عصبی دارد (۱۲). ویژگی نوروپروتکتیو این ترکیب به واسطه مهار رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون چربی، خواص ضد التهابی، احیای گلوکوتاتیون و خواص ضد آپتوزی می‌باشد (۱۳).

در مطالعه حاضر به بررسی اثرات بهبوددهندگی اولئوروپین در شکل‌گیری حافظه و وضعیت اکسیداتیو هیپوکامپ در مدل ناشی از اسکوپولامین پرداخته شد. علاوه بر این، mRNA ژن BDNF هیپوکامپ در موش‌های سوری دریافت‌کننده اسکوپولامین بررسی گردید.

## روش بررسی

### حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش سوری با محدوده وزنی ۲۰-۳۰ گرم از مؤسسه انستیتو پاستور ایران خریداری شدند. حیوانات در قفس‌های ویژه با شرایط دوره روشنایی- تاریکی ۱۲/۱۲ ساعته و دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. شایان ذکر است که هیچ‌گونه محدودیتی برای دسترسی به غذا و آب برای حیوانات وجود نداشت.

### گروه‌های مورد آزمایش

حیوانات به منظور بررسی اثر غلظت‌های مختلف اولئوروپین بر موش‌های تیمار شده با اسکوپولامین به طور تصادفی به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند:

- گروه شاهد که سالیان دریافت کرد.
- گروه درمانی با سه زیرگروه که به ترتیب دریافت‌کننده غلظت‌های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اولئوروپین همراه با ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسکوپولامین بودند.

بیماری آلزایمر (AD: Alzheimer's disease) شایع‌ترین شکل اختلال عصبی بوده و تقریباً شامل دو سوم از تمام موارد زوال عقل می‌باشد. پاتولوژی AD توسط تعامل پیچیده بین عوامل ژنتیکی متعدد و محیطی شکل می‌گیرد. در حال حاضر، هیچ درمانی مؤثری برای AD وجود ندارد. اختلالات رفتاری و شناختی پیشرفته در بیماری آلزایمر مشاهده می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد روند پاتولوژیک، سال‌ها قبل از بروز علائم بالینی آغاز می‌گردد (۱).

اسکوپولامین بلاک‌کننده گیرنده موسکاربینی استیل‌کولین است که به عنوان یک ابزار مفید در تولید یک مدل فراموشی عمل می‌کند. از اسکوپولامین به عنوان یک داروی استاندارد/مرجع برای ایجاد آلزایمر در حیوانات سالم استفاده می‌شود (۲،۳). شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد اسکوپولامین از طریق تداخل استیل‌کولین در مغز باعث استرس اکسیداتیو و نقص شناختی می‌شود (۲).

نوروزنسیس در هیپوکامپ توسط فعالیت نرمال سیستم کولینرژیک از طریق تعدیل مکانیسم‌های نوروزنیک که BDNF و پروتئین (CREB: cAMP response element-binding protein) در آن دخیل هستند، تنظیم می‌شود (۳). شواهد نشان می‌دهند که کاهش سطح BDNF در قشر entorhinal و هیپوکامپ بیماران مبتلا به AD منجر به کاهش نمره بیمار در حالت mini-mental می‌شود. تغییرات در سطح BDNF پس از دریافت اسکوپولامین نیز مشاهده شده است (۴).

به طور خاص، بارها گزارش شده است که رژیم غذایی مدیترانه‌ای غنی شده از ترکیبات پلی‌فنولیک مانند آگلیکون اولئوروپین (OleA؛ پلی‌فنول اصلی موجود در روغن زیتون) در برابر آسیب‌های مرتبط با سن مؤثر بوده و نقص‌های رفتاری را بهبود می‌بخشد (۵).

زیتون (*Olea europaea*) یکی از معروف‌ترین گیاهان آسیایی بوده و بیش از ۲۰۰۰ سال است که در رژیم غذایی مردم وجود دارد (۶). مطالعات مختلف در مورد زیتون و مواد مؤثر آن، خاصیت محافظت نوروئی و ضد التهابی آن را تأیید نموده‌اند (۷). Oleuropein ترکیب اصلی بیواکتیو زیتون است که به مقدار

## Archive of SID

غلظت RNA استخراج شده در هر نمونه، حجمی از آن که معادل ۱۰۰۰ نانوگرم RNA بود برای سنتز cDNA برداشته شد. سپس سنتز cDNA توسط کیت شرکت SCIENTIFIC Thermo صورت گرفت. واکنش Real time PCR (Polymerase chain reaction) در حجم نهایی ۱۰ میکرولیتر در دستگاه کوربت ۳۰۰ انجام شد. در ادامه، ژن رفرنس بتا-اکتین انتخاب گردید. توالی پرایمرهای به کار رفته در آزمایش و برنامه ارائه شده به دستگاه در جدول ۱ نشان داده شده است. پس از انجام Real time PCR، CT مخصوص هر ژن از دستگاه استخراج گردید و آنالیز بیان ژن‌ها با فرمول زیر محاسبه شد.

$$\text{Gene expression ratio} = (\text{EGOI})\Delta\text{Ct GOI} / (\text{EHKG})\Delta\text{Ct HKG}$$

**اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم و بافت مغز**  
 ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل سرم و هموژنه بافت مغز توسط روش FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) تعیین گردید. محلول کار FRAP با افزودن ۲/۵ میلی‌لیتر بافر استات ۰/۲۵ میلی‌مولار با pH=۳، ۲/۵ میلی‌لیتر TPTZ (-pyridyl) Tris (triazine) ۱۰ میلی‌مولار تهیه شده در اسید هیدروکلریک ۴۰ میلی‌مولار و ۲/۵ میلی‌لیتر کلرید آهن ۶ آبه ۲۰ میلی‌مولار تهیه گردید. ۲۵ میکرولیتر از نمونه سرم یا هموژنه بافت با ۱/۵ میلی‌لیتر از محلول کار FRAP مخلوط شد و پس از گذشت ۱۰ دقیقه، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد جذب نوری در ۵۹۳ نانومتر توسط دستگاه اسپکتوفتومتری قرائت گردید (۱۴).

## تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها از طریق نرم‌افزار SPSS 16 تجزیه و تحلیل گردیدند. از آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی برای آنالیز داده‌ها استفاده شد (۱۵). داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان گردیدند و مقدار (P<۰/۰۵) از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

• گروهی که به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسکوپولامین دریافت کرد.

اولئوروپین و اسکوپولامین پس از حل شدن در سالین ۰/۹ به روش درون صفاقی به مدت ۲۱ روز به حیوانات داده شد. پس از طی دوره تیمار، آزمون‌های رفتاری اجرا گردید. در ادامه، موش‌ها به طور عمیق بیهوش شدند و نمونه خون و بافت مغز تهیه گردید.

## آزمون‌های رفتاری

**آزمون حافظه فضایی از طریق دستگاه ماز آبی موریس**  
 از این دستگاه به منظور ارزیابی یادگیری حافظه استفاده می‌گردد. بدین منظور، یک سکوی گرد از جنس پلکسی‌گلاس به قطر ۱۰ سانتی‌متر در مرکز ربع جنوب غربی و حدود ۱ سانتی‌متر زیر آب قرار داده می‌شود. پروتکل‌های تمرینی گوناگون، شاخص‌های مختلفی اعم از یادگیری، حافظه و عملکرد حرکتی را می‌سنجد. در هر کوشش، ۶۰ ثانیه به موش فرصت داده می‌شود تا محل سکو را پیدا کند. در صورتی که موش سکو را پیدا نکند، توسط محقق به سمت سکو هدایت می‌شود. شایان ذکر است که بین دو کوشش، ۳۰ ثانیه استراحت به موش داده می‌شود تا در این فاصله محیط اطراف را بررسی کند. بین دو بلوک، موش حدود ۱۰ دقیقه از آب بیرون آورده می‌شود و در قفس استراحت می‌کند. عوامل سرعت حرکت و هماهنگی بینایی- حرکتی و یادگیری فضایی با استفاده از این دستگاه ارزیابی می‌گردد. هر موش چهار روز و هر روز، چهار بار آموزش داده می‌شود. روز پنجم، روز پروب بوده و یک بار بدون وجود سکو انجام می‌شود (۱۴).

## اندازه‌گیری بیان ژن BDNF

استخراج RNA (Ribonucleic acid) توسط کیت تهیه شده از شرکت Acuzol کره جنوبی صورت گرفت. با اندازه‌گیری

جدول شماره ۱: توالی پرایمرهای ارائه شده به دستگاه

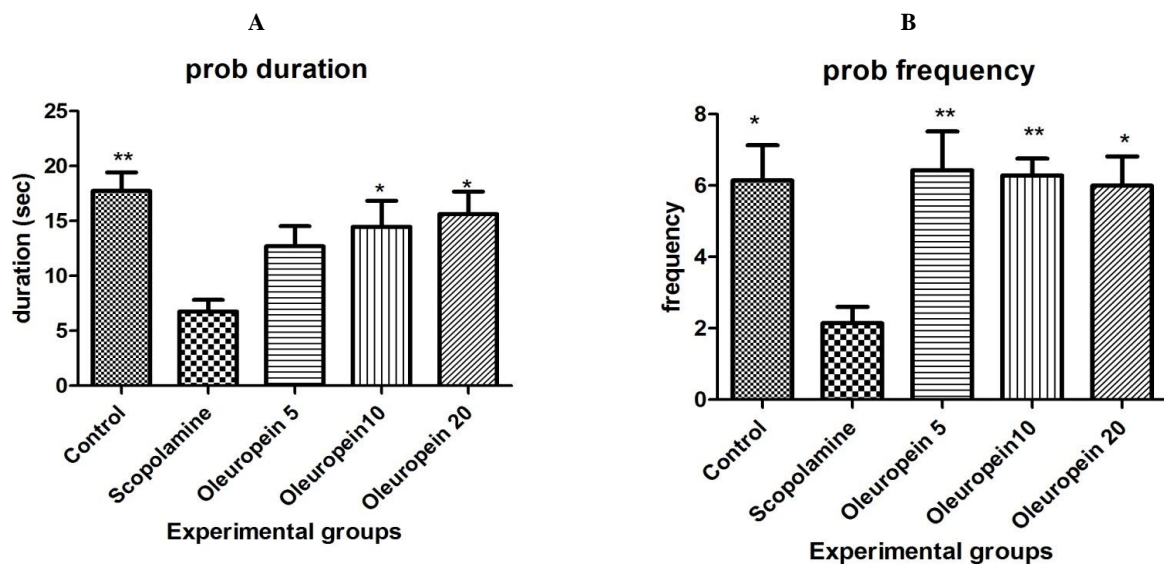
gens	Forward	Reverse
BDNF	ATCGGCTTCACAGGAGACATC	CAGAACAGAACAGAACAGACCAG

## یافته‌ها

گروه‌های دریافت‌کننده اولئوروپین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، فرکانس عبور از کوادرانت هدف در روز پروب در مقایسه با گروه اسکوپولامین به طور معناداری افزایش یافت (نمودار ۱ A-B).

با توجه به نتایج آزمون‌های آنتی‌اکسیدانی در گروه دریافت‌کننده اسکوپولامین می‌توان گفت که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و بافت مغز به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است. همچنین اولئوروپین با دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانسته است به شکل معناداری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و هیپوکامپ را افزایش دهد (نمودار ۲ A-B).

نتایج مربوط به آزمون پروب در Morris water maze نشان می‌دهد که گروه دریافت‌کننده اسکوپولامین در مقایسه با گروه کنترل، به طور معناداری مدت زمان کمتری را در کوادرانت هدف شنا کرده است. در گروه‌های دریافت‌کننده اولئوروپین با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، مدت زمان شنا در کوادرانت هدف در روز پروب به طور معناداری از گروه اسکوپولامین بیشتر بود. در گروه دریافت‌کننده اسکوپولامین در روز پروب، فرکانس عبور از کوادرانت هدف در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود. شایان ذکر است که در



نمودار شماره ۱ (A و B): اثر اسکوپولامین و دوزهای مختلف اولئوروپین بر مدت زمان شنا در کوادرانت هدف (A) و فرکانس عبور از کوادرانت هدف (B) در آزمون Morris water maze

\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.05$ ، \*\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.01$

جدول شماره ۲: داده‌های مربوط به اثر اسکوپولامین و دوزهای مختلف اولئوروپین بر مدت زمان شنا در کوادرانت هدف (A) و فرکانس عبور از کوادرانت هدف (B) در آزمون Morris water maze

(A)

متغیر	اولئوروپین ۲۰	اولئوروپین ۱۰	اولئوروپین ۵	اسکوپولامین	کنترل
میانگین	۱۵/۷	۱۴/۵	۱۲/۷	۶/۸	۱۷/۳۷
انحراف معیار	۵/۴	۶/۳	۴/۸	۲/۸	۴/۵
خطای معیار	۲/۰	۲/۴	۱/۸	۱/۶	۱/۷

(B)

متغیر	اولئوروپین ۲۰	اولئوروپین ۱۰	اولئوروپین ۵	اسکوپولامین	کنترل
میانگین	۶	۶/۳	۶/۴	۲/۱	۶/۱
انحراف معیار	۲/۱	۱/۲	۲/۹	۱/۲	۲/۶
خطای معیار	۰/۸	۰/۵	۱/۱	۰/۵	۰/۹

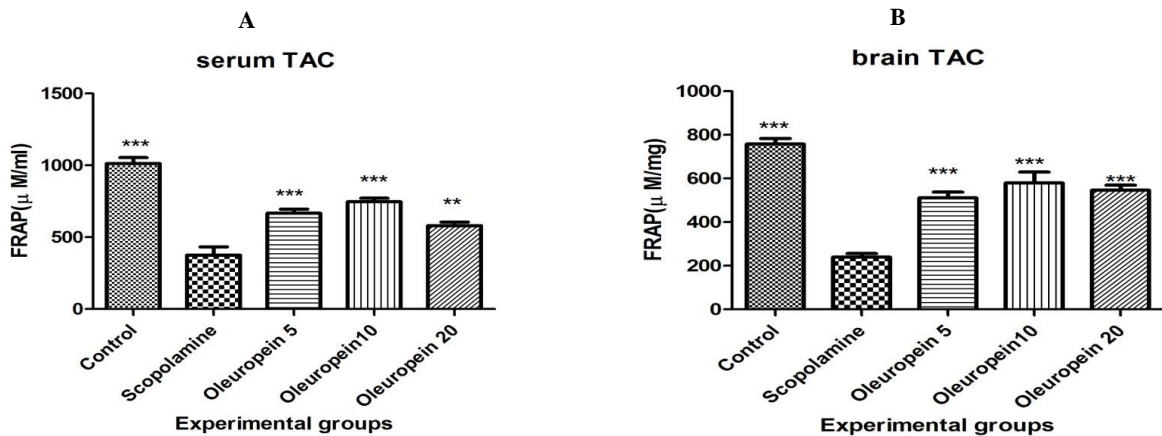
جدول شماره ۳ (A و B): داده‌های مربوط به سطح FRAP سرم (A) و هیپوکامپ (B) بین گروه دریافت‌کننده اسکوپولامین و اولتروپین

(A)

متغیر	اولتروپین ۲۰	اولتروپین ۱۰	اولتروپین ۵	اسکوپولامین	کنترل
میانگین	۵۸۰/۲	۷۴۶/۶	۶۶۶/۸	۳۷۶/۱	۱۰۱/۳
انحراف معیار	۶۵/۶	۶۵/۶	۷۷/۰	۱۵۲/۲	۱۰۹/۴
خطای معیار	۲۴/۸	۲۴/۸	۲۹/۱	۵۷/۵	۴۱/۳

(B)

متغیر	اولتروپین ۲۰	اولتروپین ۱۰	اولتروپین ۵	اسکوپولامین	کنترل
میانگین	۵۴۶/۴	۵۷۹/۹	۵۱۱/۴	۲۳۹/۹	۷۵۷/۹
انحراف معیار	۶۰/۴	۱۳۰/۸	۶۹/۴	۴۳/۹	۶۷/۶
خطای معیار	۲۲/۸	۴۹/۴	۲۶/۲	۱۶/۶	۲۵/۶



نمودار شماره ۳ (A و B): مقایسه سطح FRAP سرم (A) و هیپوکامپ (B) بین گروه دریافت‌کننده اسکوپولامین و اولتروپین  
 \*\*\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.001$ , \*\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.01$

جدول شماره ۴: داده‌های مربوط به اثر دوزهای مختلف اولتروپین و اسکوپولامین بر میزان بیان ژن BDNF در گروه‌های آزمایشی

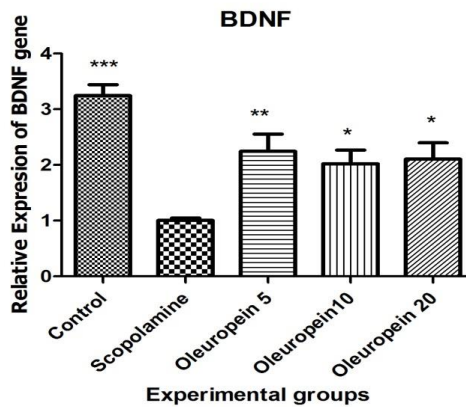
متغیر	اولتروپین ۲۰	اولتروپین ۱۰	اولتروپین ۵	اسکوپولامین	کنترل
میانگین	۲/۱	۲	۲/۲	۱	۳/۳
انحراف معیار	۰/۷	۰/۶	۰/۸	۰/۱	۰/۵
خطای معیار	۰/۳	۰/۲	۰/۳	۰/۰۴	۰/۲

اختلال عملکرد شناختی اولیه همراه بوده و با زوال رفتاری و اجتماعی همراه است. هیپوکامپ منطقه آسیب‌پذیر نورونی اولیه است که در پاتوفیزیولوژی بیماری نقش دارد (۱۶). در این راستا، مطالعه حاضر با هدف روشن شدن نقش محافظت نورونی احتمالی اولتروپین در مدل حیوانی AD ناشی از اسکوپولامین انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که تزریق داخل صفاقی اسکوپولامین منجر به نقص قابل توجه حافظه در آزمون Morris water maze، افزایش زمان تأخیر در رسیدن به سکوی پنهان،

همان‌طور که مشاهده می‌شود، تجویز اسکوپولامین به موش‌های سوری باعث کاهش معنادار بیان ژن BDNF در هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد. همچنین اولتروپین با سه دوز ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنادار بیان ژن BDNF در هیپوکامپ می‌شود (نمودار ۳).

## بحث

بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی کشنده می‌باشد که با



نمودار شماره ۳: اثر دوزهای مختلف اولتروپین و اسکوپولامین بر میزان بیان ژن BDNF در گروه‌های آزمایشی

\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.05$ ، \*\* نشان‌دهنده اختلاف معنادار در سطح  $P < 0.01$

آنتی‌اکسیدانی قوی آن مرتبط باشد (۲۰). نتایج پژوهش حاضر نشان دادند که اولتروپین به عنوان سرکوب‌کننده استرس اکسیداتیو عمل می‌کند که با نتایج مطالعات پیشین مطابقت دارد (۲۱، ۲۲).

پلی‌فنول اولتروپین به عنوان یک مهارکننده تجمع پروتئین تاو عمل می‌کند. در سایر مطالعات، اثرات ضد آمیلوئیدوزیک و ضد التهابی اولتروپین نشان داده شده است که این مهم خواص مفید آن در برابر تخریب عصبی را تأیید می‌کند (۲۵-۲۱). در پژوهشی بیان گردیده است که اولتروپین قادر به مهار تجمع آمیلوئید سمی A-بتا در مدل آلزایمری *C. elegans* می‌باشد (۲۶). همراستا با مطالعه حاضر، پیش‌تیمار با اولتروپین باعث بهبود حافظه و یادگیری و کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از تزریق کلشی‌سین می‌شود (۲۷).

خانواده نوروتروفین از چندین عضو تشکیل شده است که مهم‌ترین آن‌ها، فاکتور رشد عصبی (NGF: Nerve growth factor) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) است که هر دو توسط انواع سلول‌های عصبی و غیر عصبی تولید و آزاد می‌شوند. نتایج مطالعات پیشین حاکی از آن هستند که در مدل موش سوری، ترکیبی از پلی‌فنول‌ها که از زیتون استخراج می‌شود ممکن است سطح NGF و BDNF را در مناطق مهم مغز که در فرایند یادگیری و حافظه دخیل هستند؛ نظیر هیپوکامپ و مناطق مهم در تنظیم تکثیر و مهاجرت سلول‌های بنیادی عصبی مانند لوب‌های بویایی جوندگان افزایش دهد. همچنین این احتمال

کاهش مدت زمان شنا و فرکانس عبور در کوادرنانت هدف می‌باشد که این مهم نشان می‌دهد اسکوپولامین می‌تواند حافظه فضایی را در موش سوری کاهش دهد. در پژوهش حاضر، اولتروپین توانست باعث بهبود حافظه فضایی از طریق کاهش تأخیر در رسیدن به سکوی پنهان، افزایش مدت زمان شنا و فرکانس عبور در کوادرنانت هدف در آزمون Morris water maze شود.

مطالعات نشان می‌دهند که اختلالات حافظه ناشی از تزریق اسکوپولامین با آسیب نورون‌های کولینرژیک و کاهش سطوح انتقال‌دهنده عصبی استیل‌کولین در بافت مغز همراه است. افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و به دنبال آن آسیب اکسیداتیو بافت مغز و ساختارهای دخیل در فرایند یادگیری و حافظه از مکانیسم‌های اصلی آسیب نورونی ناشی از اسکوپولامین می‌باشد (۱۷). بافت مغز به دلیل مصرف بالای اکسیژن، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی نسبتاً ضعیف، حضور مقادیر بالای یون‌های فلزی تولیدکننده رادیکال‌های آزاد و همچنین سوبستراهایی همانند گلو تامات، آسکوربات و اسیدهای چرب آزاد که به سرعت وارد واکنش‌های ردوکس می‌شوند، نسبت به آسیب اکسیداتیو بسیار حساس می‌باشد (۱۸). در مطالعات مختلف گزارش شده است که تزریقات اسکوپولامین سبب تسریع پراکسیداسیون لیپیدهای مغز و تضعیف فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی آن می‌گردد (۱۹).

نتایج مطالعات پیشین حاکی از آن هستند که اولتروپین دارای اثرات محافظت‌کنندگی عصبی است که می‌تواند با اثرات

## نتیجه گیری

با توجه به یافته‌ها نتیجه گرفته می‌شود که اولتروپین از نوروپینها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از اسکوپولامین محافظت می‌کند و به نظر می‌رسد کاندید خوبی در پیشگیری از صدمات ناشی از اسکوپولامین در هیپوکامپ باشد. مطالعات بیشتر برای روشن شدن مکانیسم‌های نوروشیمیایی و مولکولی درگیر در اثرات محافظت نوروپین اولتروپین توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه و لاهیجان کمال تشکر و قدردانی دارند.

وجود دارد که NGF و BDNF نقش مهمی را در تنظیم دقیق عملکردهای یادگیری و حافظه در برخی از فرایندهای رفتاری مرتبط با موقعیت‌های استرس‌زا بازی کنند (۲۸). پیشنهاد شده است که سرکوب بیان ژن BDNF و رسپتورهای آن در هیپوکامپ از اسکوپولامین ناشی شده و منجر به تغییر عملکرد حافظه در موش‌ها می‌گردد (۲۵). در مطالعه حاضر اسکوپولامین، mRNA مربوط به ژن BDNF را سرکوب نمود که این مهم با نتایج مطالعات پیشین همسو می‌باشد. همان‌طور که انتظار می‌رود، تیمار موش‌های دریافت‌کننده اسکوپولامین با اولتروپین باعث افزایش تعداد کپی mRNA مربوط به ژن BDNF می‌شود. این نتایج نشان می‌دهند که اثرات تقویت‌کننده شناختی اولتروپین ممکن است با فعال شدن ژن BDNF همراه باشد.

## References:

1. Arendt T, Stieler J, Holzer M. Brain hypometabolism triggers PHF-like phosphorylation of tau, a major hallmark of Alzheimer's disease pathology. *J Neural Transm* 2015;122(4):531-9. DOI: [10.1007/s00702-014-1342-8](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1342-8)
2. Chen W, Cheng X, Chen J, Yi X, Nie D, Sun X, et al. Lycium barbarum polysaccharides prevent memory and neurogenesis impairments in scopolamine-treated rats. *PLoS One* 2014;9(2):e88076. DOI: [10.1371/journal.pone.0088076](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088076)
3. Bruel-Jungerman E, Lucassen PJ, Francis F. Cholinergic influences on cortical development and adult neurogenesis. *Behav Brain Res* 2011;221(2):379-88. DOI: [10.1016/j.bbr.2011.01.021](https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.01.021)
4. Park HR, Lee H, Park H, Cho WK, Ma JY. Fermented Sipjeondaebotang alleviates memory deficits and loss of hippocampal neurogenesis in scopolamine-induced amnesia in mice. *Sci Rep* 2016;6:22405. DOI: [10.1038/srep22405](https://doi.org/10.1038/srep22405)
5. Queen BL, Tollefsbol TO. Polyphenols and aging. *Curr Aging Sci* 2010;3(1):34-42. DOI: [10.2174/1874609811003010034](https://doi.org/10.2174/1874609811003010034)
6. Rahimi N, Delfan B, Motamed-Gorji N, Dehpour AR. Effects of oleuropein on pentylentetrazol-induced seizures in mice: involvement of opioidergic and nitregeric systems. *J Nat Med* 2017;71(2):389-96. DOI: [10.1007/s11418-017-1071-z](https://doi.org/10.1007/s11418-017-1071-z)
7. Pourkhodad S, Alirezaei M, Moghaddasi M, Ahmadvand H, Karami M, Delfan B, et al. Neuroprotective effects of oleuropein against cognitive dysfunction induced by colchicine in hippocampal CA1 area in rats. *J Physiol Sci* 2016;66(5):397-405. DOI: [10.1007/s12576-016-0437-4](https://doi.org/10.1007/s12576-016-0437-4)
8. Dekanski D, Selaković V, Piperski V, Radulović Ž, Korenić A, Radenović L. Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. *Phytomedicine* 2011;18(13):1137-43. DOI: [10.1016/j.phymed.2011.05.010](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.05.010)
9. De La Cruz JP, Del Río S, Arrebola MM, López-Villodres JA, Jebrouni N, González-Correa JA. Effect of virgin olive oil plus acetylsalicylic acid on brain slices damage after hypoxia-reoxygenation in rats with type 1-like diabetes mellitus. *Neurosci Lett* 2010;471(2):89-93. DOI: [10.1016/j.neulet.2010.01.017](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.01.017)
10. Kuem N, Song SJ, Yu R, Yun JW, Park T. Oleuropein attenuates visceral adiposity in high-fat diet-induced obese mice through the modulation of WNT10b-and galanin-mediated signaling. *Mol Nutr Food Res* 2014;58(11):2166-76. DOI: [10.1002/mnfr.201400159](https://doi.org/10.1002/mnfr.201400159)
11. Khalatbary A, GhR Z. Anti-inflammatory effect of oleuropein in experimental rat spinal cord trauma. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14(4):229-34. [Link](#)



12. Khalatbary AR, Ghaffari E, Mohammadnegad B. Protective role of oleuropein against acute deltamethrin-induced neurotoxicity in rat brain. *Iran Biomed J* 2015;19(4):247-53. [DOI: 10.7508/ibj.2015.04.009](https://doi.org/10.7508/ibj.2015.04.009)
13. Khalatbary AR. Olive oil phenols and neuroprotection. *Nutr Neurosci* 2013;16(6):243-9. [DOI: 10.1179/1476830513Y.0000000052](https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000052)
14. Rabiei Z, Setorki M. Effect of hydroalcoholic Echinium amoenum extract on scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharm Biol* 2018;56(1):672-7. [DOI: 10.1080/13880209.2018.1543330](https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1543330)
15. Teymourivand Y, Hooshmandi Z, Setorki M, Amini S. Protective effects of biarum carduchrum ethyl acetate extract on seizure severity, depression, memory, and learning in pentylenetetrazole-induced kindling rats. *Iran Red Crescent Med J* 2020;22(8):e76. (In Persian) [Link](#)
16. Ionita R, Postu PA, Mihasan M, Gorgan DL, Hancianu M, Cioanca O, et al. Ameliorative effects of Matricaria chamomilla L. hydroalcoholic extract on scopolamine-induced memory impairment in rats: a behavioral and molecular study. *Phytomedicine* 2018;47:113-20. [DOI: 10.1016/j.phymed.2018.04.049](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.04.049)
17. Budzynska B, Boguszewska-Czubar A, Kruk-Slomka M, Skalicka-Wozniak K, Michalak A, Musik I, et al. Effects of imperatorin on scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress in mice. *Psychopharmacology* 2015;232(5):931-42. [DOI: 10.1007/s00213-014-3728-6](https://doi.org/10.1007/s00213-014-3728-6)
18. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997;23(1):134-47. [DOI: 10.1016/s0891-5849\(96\)00629-6](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(96)00629-6)
19. Kwon SH, Lee HK, Kim JA, Hong SI, Kim HC, Jo TH, et al. Neuroprotective effects of chlorogenic acid on scopolamine-induced amnesia via anti-acetylcholinesterase and anti-oxidative activities in mice. *Eur J Pharmacol* 2010;649(1-3):210-7. [DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.001](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.09.001)
20. Khalatbary AR, Ahmadvand H. Neuroprotective effect of oleuropein following spinal cord injury in rats. *Neurol Res* 2012;34(1):44-51. [DOI: 10.1179/1743132811Y.0000000058](https://doi.org/10.1179/1743132811Y.0000000058)
21. Alirezaei M, Dezfoulian O, Neamati S, Rashidipour M, Tanideh N, Kheradmand A. Oleuropein prevents ethanol-induced gastric ulcers via elevation of antioxidant enzyme activities in rats. *J Physiol Biochem* 2012;68(4):583-92. [DOI: 10.1007/s13105-012-0177-8](https://doi.org/10.1007/s13105-012-0177-8)
22. Alirezaei M, Dezfoulian O, Sookhtehzari A, Asadian P, Khoshdel Z. Antioxidant effects of oleuropein versus oxidative stress induced by ethanol in the rat intestine. *Compar Clin Pathol* 2014;23(5):1359-65. [DOI: 10.1007/s00580-013-1791-8](https://doi.org/10.1007/s00580-013-1791-8)
23. Daccache A, Lion C, Sibille N, Gerard M, Slomianny C, Lippens G, et al. Oleuropein and derivatives from olives as Tau aggregation inhibitors. *Neurochem Int* 2011;58(6):700-7. [DOI: 10.1016/j.neuint.2011.02.010](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.02.010)
24. Kostomoiri M, Fragkouli A, Sagnou M, Skaltsounis LA, Pelecanou M, Tsilibary EC, et al. Oleuropein, an anti-oxidant polyphenol constituent of olive promotes  $\alpha$ -secretase cleavage of the amyloid precursor protein (A $\beta$ PP). *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(1):147-54. [DOI: 10.1007/s10571-012-9880-9](https://doi.org/10.1007/s10571-012-9880-9)
25. Luccarini I, Dami TE, Grossi C, Rigacci S, Stefani M, Casamenti F. Oleuropein aglycone counteracts A $\beta$ 42 toxicity in the rat brain. *Neurosci Lett* 2014;558:67-72. [DOI: 10.1016/j.neulet.2013.10.062](https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.10.062)
26. Diomede L, Rigacci S, Romeo M, Stefani M, Salmona M. Oleuropein aglycone protects transgenic *C. elegans* strains expressing A $\beta$ 42 by reducing plaque load and motor deficit. *PLoS One* 2013;8(3):e58893. [DOI: 10.1371/journal.pone.0058893](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058893)
27. Pourkhodad S, Alirezaei M, Moghaddasi M, Ahmadvand H, Karami M, Delfan B, et al. Neuroprotective effects of oleuropein against cognitive dysfunction induced by colchicine in hippocampal CA1 area in rats. *J Physiol Sci* 2016;66(5):397-405. [DOI: 10.1007/s12576-016-0437-4](https://doi.org/10.1007/s12576-016-0437-4)
28. Carito V, Venditti A, Bianco A, Ceccanti M, Serrilli AM, Chaldakov G, et al. Effects of olive leaf polyphenols on male mouse brain NGF, BDNF and their receptors TrkA, TrkB and p75. *Nat Prod Res* 2014;28(22):1970-84. [DOI: 10.1080/14786419.2014.918977](https://doi.org/10.1080/14786419.2014.918977)