

# اثر حفاظتی تمرین اختیاری همراه با عصاره هیدروالکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی بر سطح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های پارکینسونی

ضیاء فلاح محمدی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)، اکبر حاجی‌زاده مقدم<sup>۲</sup> (Ph.D)، محمد آقاسی<sup>۱</sup> (M.Sc)، امیرحسین اسماعیلی<sup>۳</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه مازندران، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی

۲- دانشگاه مازندران، دانشکده زیست‌شناسی، گروه فیزیولوژی جانوری

۳- دانشگاه مازندران، دانشکده شیمی، گروه بیوشیمی

## چکیده

سابقه و هدف: هدف از اجرای این پژوهش، بررسی ۱۲ هفته تمرین چرخ دوار و مصرف عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی بر سطوح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های پارکینسونی بود. مواد و روش‌ها: موش‌ها به سه گروه: پایه، کنترل پارکینسونی و تمرین با مصرف عصاره تقسیم شدند. گروه تمرین با مصرف عصاره به مدت دوازده هفته روی چرخ دوار تمرین کردند و در طول دوره تمرین هر هفته سه بار عصاره را به صورت صفاقی و به میزان ۲۰۰ mg/kg دریافت کردند. تخریب جسم مخطط موش‌ها با تزریق محلول ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به صورت استریوتاکسی به داخل بطن مغز صورت گرفت. سطوح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط با روش الیزا اندازه‌گیری گردید. یافته‌ها: ورزش اختیاری و عصاره به طور برجسته‌ای از کاهش دوپامین در موش‌های پارکینسونی جلوگیری کرد (P=۰/۰۰۱) اما سطح تیروزین هیدروکسیلاز در گروه تمرین با عصاره تفاوت معناداری نکرد (P=۰/۸۵۴). نتیجه‌گیری: نتیجه این پژوهش نشان داد که پیش‌درمان با استفاده از تمرینات ورزشی اختیاری و عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی سبب افزایش محافظت نرون‌های دوپامینرژیک در برابر تخریب ناشی از 6-OHDA می‌شود و نقش حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد.

واژه‌های کلیدی: ازگیل ژاپنی، ورزش درمانی، ۶-هیدروکسی دوپامین، تیروزین هیدروکسیلاز، دوپامین، جسم مخطط، بیماری پارکینسون

## مقدمه

ارتعاش در حالت استراحت، برادی‌کینزی، لرزش، سخت‌شدگی عضلانی و عدم تعادل وضعیتی می‌شود. این بیماری بر اثر از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده ماده‌ای به نام دوپامین (پیام‌رسان عصبی کاتکولامینی) رخ می‌دهد [۲،۱]. دوپامین پیام عصبی را از مغز میانی به بخش دیگری از مغز به

از جمله مشکلات مهم زندگی مدرن و ماشینی وجود فشارهای روانی و عصبی برای افراد می‌باشد. این فشارهای روانی باعث بیماری‌های عصبی می‌شوند. بیماری پارکینسون به سبب اختلال در مراکز کنترل بدن باعث به وجود آمدن

متابولیت‌های دوپامین اکسید شده برای نرون‌های نیگرا ل سمی هستند [۱۲]. دوپامین در درون سلول توسط آنزیم منوآمین اکسیداز A یا از طریق اتواکسیداسیون تجزیه می‌شود. متابولیسم دوپامین به وسیله آنزیم منوآمین اکسیداز A منجر به تولید دهیدروکسی فیل استیک اسید (DOPAC) و پروکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) می‌شود [۱۳]. اتواکسیداسیون درون سلولی دوپامین، پروکسید هیدروژن و دوپامین‌کینون تولید می‌کند. پروکسید هیدروژن تولید شده در هنگام متابولیسم دوپامین می‌تواند به رادیکال‌های هیدروکسیل تبدیل شود. رادیکال‌های هیدروکسیل گونه‌های بسیار فعال هستند که می‌توانند با ماکرو مولکول‌های سلولی وارد واکنش شوند [۱۴]. مغز سرشار از فسفولیپید و اسیدهای چرب آزاد اشباع‌نشده چندگانه می‌باشد که هر دوی آن‌ها به اکسیدان‌ها بسیار حساس هستند. به دنبال آسیب فسفولیپیدها و اسیدهای چرب آزاد اشباع‌نشده چندگانه ناشی از اکسیدان‌ها، غشاء پلاسمایی دو لایه سلول‌ها به طور شدیدی تحت تأثیر قرار می‌گیرند. در بیماری پارکینسون غلظت اسیدهای چرب آزاد اشباع‌نشده چندگانه در جسم سیاه کاهش یافته در حالی که مالون دی‌آلدید (MDA) که شاخص اکسیداسیون لیپید است افزایش می‌یابد [۱۵]. آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و مصنوعی زیادی در دسترس بوده و می‌توانند برای درمان پارکینسون استفاده شوند [۱۶]. در مورد تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها روی پارکینسون پژوهش‌هایی صورت گرفته است. آریان‌پور و هم‌کاران (۱۳۸۵) نشان دادند که آنتی‌اکسیدان کرسنتین آثار حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد [۱۷]. سالار و هم‌کاران (۱۳۸۹) نشان دادند که عصاره آبی زرشک باعث بهبود بیماری پارکینسون در موش‌های صحرایی نر می‌شود [۱۸]. هم‌چنین نشان داده شده است که مصرف آنتی‌اکسیدان کوآنزیم‌کیو تأثیر محافظتی در برابر بیماری پارکینسون دارد و تمرینات ورزشی تأثیر آنتی‌اکسیدان را تقویت می‌کند [۱۹].

تا کنون در مورد تأثیر عصاره هیدروآلکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی روی بیماری پارکینسون پژوهشی صورت نگرفته است. گیاه ازگیل ژاپنی جزو گیاهان گل‌دار متعلق به تیره گل سرخ

نام جسم مخطط می‌برد. انتقال این پیام‌ها باعث تعادل حرکات بدن می‌شوند. هنگامی که سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در مغز میانی از بین می‌روند، سایر مراکز کنترل‌کننده حرکات بدن نیز نامنظم می‌گردند. این اختلال در مراکز کنترل بدن باعث به وجود آمدن علائم پارکینسون می‌شوند. سیستم دوپامینرژیک نیگرا و استریاتال نقش مهمی در سازمان‌بندی عملی عقده‌های قاعده‌ای دارد. نقش عمل‌کردی این سیستم، مشکلات حرکتی اصلی را در بیماری پارکینسون به وجود می‌آورد [۳]. قسمت بیش‌تر این سیستم از نرون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه منشاء گرفته و به طور وسیعی در نئو استریاتوم (هسته‌های دم‌دار و پوتامن) توزیع می‌شود [۴]. به احتمال زیاد استریاتوم، محل اولیه دژنراسیون در بیماری پارکینسون است که به دنبال آن سلول‌های دوپامینرژیک نیگرا ل دچار مرگ سلولی می‌شوند [۵]. عواملی از قبیل فعالیت ورزشی و مواد طبیعی مانند آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود این بیماری نقش مهمی دارند. در سال‌های اخیر نشان داده شده است که ارتباط زیادی بین بیماری‌ها و عدم تحرکات بدنی وجود دارد، هم‌چنین بین بیماری‌های رعشه‌ای و عدم تحرک ارتباط وجود دارد [۶]. نشان داده شده است که تمرینات بدنی باعث محافظت از جسم سیاه در مقابل آسیب ناشی از التهابات می‌گردد [۷]. ورزش می‌تواند آثار حفاظت عصبی اعمال کند و نرون‌زایی و آژیوژنز را افزایش دهد. احتمالاً عوامل نوروتروفیک در مکانیسم‌های این آثار مفید ورزش سهیم‌اند [۸]. ورزش و فعالیت منظم بدنی می‌تواند خطر آسیب‌های آینده نرونی مانند پارکینسون و دیگر بیماری‌های تحلیل نرونی را کاهش دهند [۹]. هم‌چنین ورزش التیام آسیب جسم سیاه-مخطط را تسریع می‌کند و انتقال عصبی دوپامینرژیک در سیستم جسم سیاه-مخطط را تغییر می‌دهد [۱۰]. نشان داده شد ورزش هوازی باعث آزاد شدن دوپامین در مغز انسان می‌شود [۱۱]. در میان بسیاری از مکانیسم‌های پاتوژنیک مشارکت‌کننده در تحلیل نرون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه استرس اکسایشی وابسته به دوپامین توجه زیادی را به خود جلب کرده است. نشان داده شده است که گونه‌های اکسیژن فعال مشتق از دوپامین و

یک هفته (هفته اول) جهت تطابق با محیط جدید به صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفسه‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در طی دوره پژوهش نیز حیوانات به غذای ساخت شرکت بهرپرور (پلت) دسترسی آزاد داشتند. ضمناً آب مورد نیاز حیوان نیز به صورت آزاد و از طریق بطری‌های ویژه در دسترس قرار داده شد. عدم کنترل دقیق فعالیت سیکل شبانه‌روز، ایجاد عفونت در صفاق آزمودنی‌ها در اثر تزریق آنتی‌اکسیدان و حذف از تحقیق و ریزش یکی از آزمودنی‌ها هنگام انجام جراحی استریوتاکسی از محدودیت‌های مطالعه حاضر بود.

برنامه تمرینی. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایش‌گاه و آشنایی با محیط جدید و نحوه فعالیت روی چرخ گردان به طور تصادفی به سه گروه: کنترل سالم (۹ سر)، کنترل پارکینسونی (۹ سر)، گروهی که ابتدا آنتی‌اکسیدان و تمرین داشتند و سپس پارکینسونی شد (۶ سر)، تقسیم شدند. گروه‌های تمرین به صورت انفرادی به مدت ۱۲ هفته در قفس مخصوص که مجهز به چرخ دوار بود قرار گرفتند. این دستگاه مجهز به کانتور می‌باشد که میزان مسافت طی شده توسط هر آزمودنی را ثبت می‌کند. عصاره آنتی‌اکسیدانی گل گیاه ازگیل ژاپنی به میزان ۲۰۰ mg/kg [۲۳] به صورت صفاقی و هر هفته ۳ بار به هر کدام از موش‌های گروه آنتی‌اکسیدان تزریق شد.

جراحی استریوتاکسی. برای انجام عمل جراحی استریوتاکسی از موش‌هایی با رده وزنی ۲۲۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. تخریب جسم مخطط موش‌ها با تزریق محلول ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به صورت استریوتاکسی به داخل بطن مغز صورت گرفت. با استفاده از اطلس واتسون و پاکسینوس مکان مناسب برای انجام عمل استریوتاکسی با مختصات (قدامی-خلفی ۰/۵)، (جانبی ۱) و شکمی (۱/۵) مشخص شد [۲۴]. غلظت ۲۵۰ میکروگرم و ۵ میکرولیتر برای هر موش استفاده شد [۲۵]. با عمل جراحی کانال ۲۷ گیج

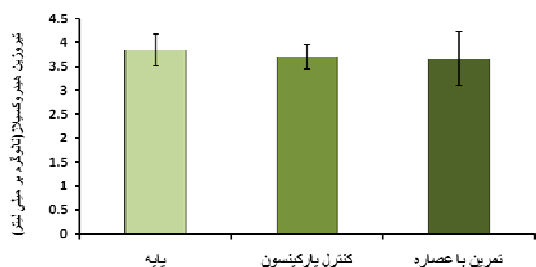
است این گیاه محتوی قند، اسید سیتریک، پکتین، چربی اشباع، سدیم، ویتامین A، فیبرهای غذایی، پتاسیم، منگنز و ترکیبات فنولی است [۲۰]. ترکیبات فنولیک، متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که به نوعی از طریق کاهش استرس اکسایشی به عنوان کاهش‌دهنده خطر چندین بیماری مطرح هستند. وجود ترکیبات فنولیک در کنار ترکیبات فلاونوئیدی این گیاه باعث خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و محافظت نرونی این گیاه می‌شود [۲۱]. هم‌چنین در مورد تاثیر حفاظتی تمرین اختیاری طولانی‌مدت بر پیش‌گیری از بیماری پارکینسون پژوهشی وجود ندارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی تاثیر یک دوره ۱۲ هفته‌ای تمرین اختیاری روی چرخ دوار همراه با مصرف عصاره هیدروالکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی بر محافظت از نرون‌های دوپامینرژیک موجود در جسم سیاه و پیش‌گیری از بیماری پارکینسون در موش‌های نر صحرایی بود.

## مواد و روش‌ها

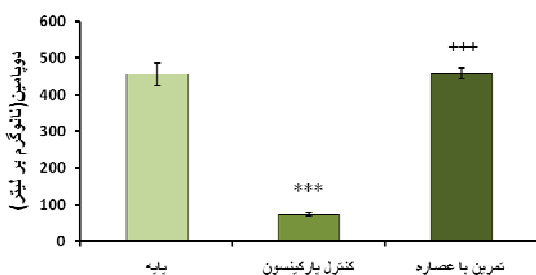
نحوه جمع‌آوری و عصاره‌گیری گیاهی و تزریق. گل تازه گیاه ازگیل ژاپنی از مناطق اطراف بابلسر جمع‌آوری شد و در سایه خشک گردید. برای تهیه عصاره هیدروالکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی مقدار ۱۰۰ گرم از پودر گیاه را با مخلوط آب و اتانول به نسبت (۸۰/۲۰) در حجم ۶۰۰ ml اضافه شد. مخلوط به مدت ۲۴ ساعت به کمک دست‌گاه شیکر مدل KS500 با قدرت چرخش ۳۲۵ دور در دقیقه قرار گرفت. در مرحله بعد ابتدا با پارچه سفید منفذدار و سپس دو بار از کاغذ صافی واتمن شماره ۴ عبور داده شد. محلول صاف‌شده وارد بالون تقطیر شد و به کمک دست‌گاه تبخیرکننده چرخان (Rotary evaporator) تحت خلأ حلال‌پراکنی گردید. این عمل در دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶ ساعت انجام گرفت [۲۲].

حیوانات. در پژوهش حاضر ۲۴ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (دوازده هفته‌ای) از مرکز انستیتو پاستور آمل تهیه شد. حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، به مدت

اما سطح تیروزین هیدروکسیلاز گروه ترکیبی (عصاره مصرف کرد و هم‌زمان تمرین اختیاری داشت) که بعد دچار استرس شد با گروه کنترل پارکینسونی تفاوت معنادار نداشت (شکل ۲) ( $P=0/854$ ).



شکل ۱. تغییرات دوپامین جسم مخطط در گروه پایه، کنترل پارکینسونی و گروه تمرین همراه با مصرف عصاره



شکل ۲. سطوح تیروزین هیدروکسیلاز در گروه‌های پایه، کنترل پارکینسونی و گروه تمرین همراه با مصرف عصاره

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته اصلی این پژوهش افزایش معنادار سطوح دوپامین در گروه ترکیب تمرین اختیاری و مصرف عصاره است. به نظر می‌رسد تمرین اختیاری و مصرف عصاره گیاهی از تخریب نرون‌های دوپامینرژیک جلوگیری می‌کند. به عبارت دیگر، تمرین اختیاری و عصاره گل ازگیل ژاپنی اثر حفاظتی در برابر بیماری پارکینسون دارند. دومین یافته پژوهش حاضر نشان داد که تمرین اختیاری و مصرف عصاره بر سطح تیروزین هیدروکسیلاز اثری نداشت. گمان می‌رود دلیل این موضوع مکانیزم اثر ۶-هیدروکسی دوپامین باشد که در مراحل واکنش آنزیماتیک بعد از آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز موثر است. مکانیزم اثر ۶-هیدروکسی دوپامین در مرحله

ندادن پزشکی داخل جمجمه موش‌ها قرار گرفت سپس با استفاده از سرنگ همیلتون هر میکرولیتر محلول ۶-هیدروکسی دوپامین با سالین در مدت ۳۰ ثانیه تزریق شد. پس از پایان تزریق از فنر ۸ میلی‌متری برای جلوگیری از خروج مایع از کانال استفاده شد و موش به مدت ۱ دقیقه ثابت نگه داشته شد. برای بررسی اثر تزریق (6-OHDA) و تأیید این موضوع که با تزریق ۶ هیدروکسی دوپامین موش‌ها پارکینسونی می‌شوند، از تست چرخشی با فاصله ۲۴، ۴۸، و ۷۲ ساعت استفاده شد.

بافت‌برداری. ابتدا موش‌ها با ترکیب کتامین زایلازین به نسبت ۶۰ به ۴۰ بی‌هوش شدند. سپس با جدا کردن سر موش با کمک قیچی مخصوص و جدا کردن کل مغز و خارج کردن آن از کاسه جمجمه جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز جدا شد و فوراً در ازلت مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن، بافت در یخچال مخصوص در دمای زیر ۸۰ درجه نگه‌داری شد. بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ، میزان غلظت دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز گروه‌ها به وسیله کیت آزمایشگاهی شرکت Glory آمریکا اندازه‌گیری شد.

روش‌های آماری. در این پژوهش به منظور بررسی تفاوت‌های موجود بین گروه‌های تجربی و کنترل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) استفاده شد. همچنین آزمون تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری  $P \leq 0/05$  برای بررسی تفاوت بین گروهی استفاده شد. همه تجزیه و تحلیل‌های آماری به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام شد.

## نتایج

بر اساس تجزیه و تحلیل آماری مشخص شد که سطح دوپامین گروه ترکیبی (که عصاره مصرف کرد و هم‌زمان تمرین اختیاری داشت) و بعد دچار استرس شد با گروه کنترل پارکینسونی تفاوت معنادار وجود داشت (شکل ۱) ( $P=0/001$ ).

تبدیل ال‌دوپا به دوپامین رخ می‌دهد و آنزیم دوپادکربوکسیلاز را غیر فعال می‌کند. این فرآیند از تولید دوپامین جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب مدل بیماری پارکینسون ایجاد می‌گردد. در این تحقیق برای ایجاد مدل پارکینسون از تزریق داخل بطنی مقدار ۲۵۰ میکروگرم در حجم ۵ میکرولیتر به ازای هر موش استفاده شد. ۶-هیدروکسی دوپامین از طریق حامل‌های انتخابی دوپامین وارد پایانه‌های دوپامینرژیک استریاتوم شده و با تولید پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل مشتق از آن، موجب تخریب این نواحی می‌شود [۲۶، ۲۷]. از دست رفتن ناقص نورون‌های دوپامینرژیک به دنبال تزریق داخل استریاتال ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین مشابه مراحل اولیه بیماری پارکینسون در انسان است که در آن بخش قابل توجهی از سیستم نیگرواستریاتال، سالم به نظر می‌آید. نتایج به دست آمده از این مدل در مورد جامعه انسانی نیز قابل تعمیم است [۲۸]. از طرف دیگر، تمرین بدنی فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را در مغز افزایش می‌دهد و باعث تنظیم کاهشی گیرنده‌های گلوتامات که در سمیت تحریکی نقش دارند، می‌گردد. اجرای ورزش در آزمودنی‌های انسانی باعث زنده ماندن نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه می‌شود و از این طریق سنتز دوپامین افزایش می‌یابد. هم‌چنین تمرین روی نوارگردان باعث کاهش علائم و نشانه‌های بیماری پارکینسون می‌گردد [۲۹]. موسی و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه‌ای اثر تمرین اختیاری را بر میزان محافظت نرونی ایجاد شده مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها صحت محافظت نرونی، بهبود کنترل حرکتی، کاهش عدم تقارن در میزان تیروزین هیدروکسیلاز در قسمت متراکم جسم سیاه و کاهش مرگ نورون‌های دوپامین را به دلیل افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی گزارش کردند [۳۰]. هم‌چنین موسی و همکاران (۲۰۱۰) در موش‌های بزرگ‌سال مشاهده کردند که فعالیت از کاهش دوپامین در قسمت متراکم جسم سیاه پیش‌گیری کرد. تمرین اختیاری باعث افزایش سطح پلاسمایی کورتیکوئیدها و کاتکولامین‌های محرک گلوکوتیروزن و بسیج اسیدهای آمینه برای تولید انرژی می‌شود. کاهش وزن ناشی از تخلیه انرژی

می‌تواند با اثرات مفید تمرین بر پارکینسون همراه باشد. هم‌چنین محدودیت غذایی باعث افزایش مقاومت نرون‌های دوپامین در مقابل سم‌های عصبی می‌گردد. کورتیکوئیدها ممکن است بیان GDNF که نقش حفاظت عصبی برای دوپامین دارد را افزایش دهند. پاتکی و همکاران (۲۰۱۱) تأثیر ۱۸ هفته تمرین روی نوارگردان را به دنبال القاء MPTP در آزمودنی‌های پارکینسونی بررسی کردند. آن‌ها پیشنهاد کردند که تمرینات طولانی مدت استقامتی باعث ایجاد محافظت نرونی و میتوکندریایی از طریق کاهش رادیکال‌های آزاد و ایجاد عمل‌کرد طبیعی میتوکندری می‌شود [۳۱]. نواک و همکاران (۲۰۱۰) اثر پیش‌گیری چهار هفته‌ای تمرین روی نوارگردان در مقابل تخریب ایجاد شده به وسیله تزریق 6-OHDA به سمت راست جسم مخطط را مورد مطالعه قرار دادند. گروه‌های تمرینی بازگشت بهتر و سریع‌تری بعد از تست استوانه داشتند هم‌چنین مقاومت بیش‌تری در مقدار تیروزین هیدروکسیلاز در جسم مخطط و قسمت متراکم جسم سیاه نشان دادند. آن‌ها اثر مثبت ورزش را ناشی از افزایش فاکتورهای مشتق از مغز (BDNF، GDNF) و گسترش آژیوتز درون‌زا دانستند [۳۲]. میسائیل و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که GDNF از کاهش سطح دوپامین جلوگیری می‌کند. آن‌ها اثر سودمند ورزش را به افزایش آژیوتز، افزایش آنتی‌اکسیدان درون‌زا و کاهش میزان اثر تخریبی استرس اکسایشی نسبت دادند. یافته‌های پژوهش دیگر نشان می‌دهند که احتمالاً ورزش با سنتز میتوکندری در پیش‌گیری از بیماری‌هایی که با نقص میتوکندری همراه است مانند پیری و بیماری‌های همراه با تخریب نرونی مؤثر باشد. اثر تمرین استقامتی بر میتوکندری‌های مغز با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش عوامل اکسایشی همراه است [۳۳].

از سوی دیگر، استرس اکسایشی با تولید رادیکال‌های آزاد سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی مغز را تضعیف می‌کند و مغز در برابر اثرات مخرب آن آسیب می‌بیند [۳۴]. رادیکال‌های آزاد به‌طور مداوم بر اثر متابولیسم دوپامین در نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه تولید می‌شوند. آسیب ناشی از

اکسیژن درون سلولی که در اثر پیتیدآمیلوئید بتا به وجود می‌آید را متوقف می‌کند. مصرف عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی باعث بازسازی تغییرات رفتاری می‌شود و از آسیب‌های حافظه‌ای که در اثر آمیلوئید بتا ایجاد شده است جلوگیری می‌کند. این عصاره با ظرفیت قوی تمیزکنندگی فعالیت رادیکال‌های آزاد از مرگ نرون‌ها در اثر واکنش گونه‌های فعال اکسیژن پیش‌گیری می‌کند [۴۵]. تاکوهیرو و هم‌کاران (۲۰۱۰) بیان کردند عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی در مقابل سم‌های عصبی مانند لیپوپولی‌ساکارید دارای اثر محافظتی است که از طریق واکنش‌های ضد التهابی و ضد سیکلواکسیناژی صورت می‌گیرد [۴۶]. در این پژوهش برای اولین بار اثر مصرف مداوم (در هر هفته سه نوبت به صورت تزریق صفاقی و به مدت ۱۲ هفته) عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی را که نسبت به خود میوه یا هسته ازگیل ژاپنی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری است، بر میزان مقاومت دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز در برابر استرس ایجادشده در اثر مدل پارکینسونی ۶-هیدروکسی دوپامین مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های این پژوهش نشان داد که مصرف عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی هم‌راه با اجرای ورزش اختیاری در مدت ۱۲ هفته دارای اثر پیش‌گیرانه بر کاهش دوپامین ناشی از اثرات سمی ۶-هیدروکسی دوپامین در جسم مخطط آزمودنی‌ها (که عوارض بیماری پارکینسون را آشکار می‌سازد) می‌باشد و بنابراین می‌تواند به عنوان یک روش غیر دارویی و کم‌هزینه برای مقابله با بیماری پارکینسون توصیه شود.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از زحمات جناب آقای دکتر روشن که اندازه‌گیری مقادیر دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز را بر عهده داشتند تشکر کنند.

## منابع

رادیکال آزاد در ناحیه جسم سیاه در صورت افزایش تولید یا کمبود عوامل آنتی‌اکسیدان رخ می‌دهد [۳۵]. مصرف بعضی از عصاره‌های گیاهی بر بیماری پارکینسون تاثیر مثبت داشته است. برای نمونه، مصرف خوراکی عصاره گیاهی جینسنگ باعث توقف تخریب سلولی جسم سیاه و کاهش ظهور اختلالات عمل‌کردی در موش‌های پارکینسونی می‌شود [۳۶]. در مطالعه‌ای دیگر که روی گیاه ژنگویلیوبا انجام گردید مشخص شد که عصاره برگ این گیاه باعث کاهش اختلالات رفتاری ناشی از آسیب‌های ایجادشده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین می‌شود [۳۷]. عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی دارای عناصر مختلفی است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالایی را نشان می‌دهند. یکی از این عناصر بتاسیتواسترول است که از تولید اکسیژن فعال به وسیله نوتروفیل‌ها جلوگیری می‌کند و بدین ترتیب در پایداری غشاء سلول نقش دارد [۳۸، ۳۹]. میوه، برگ و گل ازگیل ژاپنی دارای مقدار زیادی ترکیبات فلاوونوئیدی و فنولیک هستند [۴۰]. مطالعات زیادی رابطه مثبت مقدار ترکیبات فلاوونوئیدی و فنولیک در عصاره‌های گیاهی با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و ایجاد محافظت نرونی را تأیید کرده‌اند [۴۱]. کادت و هم‌کاران (۱۹۸۹) در یک بررسی نشان دادند که مصرف روزانه ویتامین E به صورت خوراکی به مدت یک ماه با یک دوز تقریباً مشابه (20/U/KG) می‌تواند از کاهش شدید سطح دوپامین و متابولیت‌های آن (DOPAC, HVA) در ناحیه استریاتوم جلوگیری کند [۴۲]. پرومال و هم‌کاران (۱۹۹۲) به این نتیجه رسیدند که پیش‌درمان با ویتامین E خوراکی، آثار سمی 6-OHDA را بر میزان آنزیم سوپراکسید دیس‌موتاز (SOD) موجود در تنه مغزی و هسته ساب‌تالامیک کاهش می‌دهد [۴۳]. تاناکا و هم‌کاران (۲۰۰۸) فعالیت هیپوکلاسمی عصاره دانه گل گیاه ازگیل ژاپنی را در مدل‌های دیابت نوع ۲ در رت و مایس گزارش نمودند و پیشنهاد کردند که خاصیت ضد التهابی عصاره برگ این گیاه در نتیجه مهار بیان سیکلواکسیناژ ۲ و آنزیم سنتزکننده NO القاء می‌گردد [۴۴]. مصرف عصاره گل گیاه ازگیل ژاپنی به‌طور برجسته افزایش گونه‌های فعال

- [23] Esmaili AH, Khavari-Nejad RA, Hajizadehmoghaddam A, Chaichi M, Ebrahimzadeh M. Effects of eriobotrya japonica (Lindl.) flower extracts on mercuric chloride-induced hepatotoxicity in rats. *Chin Sci Bull* 2012; 57: 3891-3897.
- [24] Rodríguez M, Abdala P, Barroso-Chinea P, Obeso J, González-Hernández T. Motor behavior change after intracerebroventricular injection of 6-hydroxydopamine in the rat: an animal model of Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2001; 122: 79-92.
- [25] Shachar DB, Kahana N, Kampel V, Warshawsky A, Youdim MB. Neuroprotection by novel brain permeable iron chelator, VK-28 against 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Neuropharmacology* 2004; 46: 254-263.
- [26] Gerlach M, Riederer P. Animals model of parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *J Neural Transm* 1996; 103: 987-1041.
- [27] Kaakkola S, Tervainen H. Animal models of Parkinsonism. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 95-100.
- [28] Sauer H, Oertel WH. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat. *Neuroscience* 1994; 59: 401-415.
- [29] Chen H, Zhang SM, Schwarzschild MA, Hernán MA, Ascherio A. Physical activity and the risk of parkinson's disease. *Neurology* 2005; 64: 664-669.
- [30] Mabandla MV, Kellaway LA, Daniels WM, Russell VA. Effect of exercise on dopamine neuron survival in prenatally stressed rats. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 525-239.
- [31] Patki G, Lau YS. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2011; 505: 268-272.
- [32] Tajiri N, Yasuhara T, Shingo T, Kondo A, Yuan W, Kadota T, et al. Exercise exerts neuroprotective effects on Parkinson's disease model of rats. *Brain Res* 2010; 15: 200-207.
- [33] Zigmund MJ, Cameron JL, Leak RK, Mirmics K, Russell VA, Smeyne RJ, Smith AD. Triggering endogenous neuroprotective processes through exercise in models of dopamine deficiency. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; 15: 42-45.
- [34] Shukitt-Hale B, Carey A, Simon L, Mark DA, Joseph JA. Effects of concord grape juice on cognitive and motor deficits in aging nutrition. *Nutrition* 2006; 22: 295-302.
- [35] Vtassery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. *Geriatrics* 1998; 53: 525-527.
- [36] Van Kampe J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2003; 184: 521-529.
- [37] Kim MS, Lee JI, Lee WY, Kim SE. Neuroprotective effect of ginkgobiloba extract in a rat model of Parkinson's disease. *Phytother Res* 2004; 18: 663-666.
- [38] Nishioka Y, Yoshioka S, Kusunose M, Cui T, Hamada A, Ono M, et al. Effects of extract derived from Eriobotrya japonica on liver function improvement in rats. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1053-1057.
- [39] Zhou C, Chen K, Sun C, Chen Q, Zhang W, Li X. Determination of oleanolic acid, ursolic acid, and amygdalin in the flower of Eriobotrya japonica Lindl. by HPLC. *Biomed Chromatogr* 2007; 21: 755-761.
- [40] Ding CK, Chachin K, Ueda Y, Imahori Y, Wang CY. Metabolism of phenolic compounds during loquat fruit development. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 2883-2888.
- [41] Luximon-Ramma A, Baharun T, Soobrattee M, Aruoma OI. Antioxidant activities of phenolic, proanthocyanidin, and flavonoid components in extracts of Cassia fistula. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 5042-5047.
- [42] Cadet JL, Katz M, Jackson-Lewis V, Fahn S. Vitamin E attenuates the toxic effects of intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine (6-OHDA): behavioral and biochemical evidence. *Brain Res* 1989; 476: 10-15.
- [43] Perumal AS, Gopal VB, Tordzro WK, Cooper TB, Cadet JL. Vitamin E attenuates the toxic effects of 6-hydroxydopamine on radical scavenging systems in rat. *Brain Res Bull* 1992; 29(5): 699-701.
- [1] Tadibi V, Yosefi B, Taheri H, Taherzadeh J. The impact of a physical therapy regimen on motor function in people with parkinson's disease. *J Pajouhesh* 2008; 18: 157-169. (Persian).
- [2] Wu SY, Wang TF, Yu L, Jen CJ, Chuang JI, Wu FS, et al. Running exercise protects the substantia dopaminergic neurons against inflammation via the activation of BDNF signaling pathway. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 135-146.
- [3] Henderson JM, Dunnett SB. Targeting the subthalamic Nucleus in the treatment of Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 1998; 46: 467-474.
- [4] DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-285.
- [5] Chitani Y, Okamura H, Nakahara D, Nagatsu I, Lbata Y. Biochemical and immunocytochemical changes induced by intrastriatal 6-hydroxydopamine injection in the rat nigrostriatal dopamine neuron system: evidence for cell death in the substantia nigra. *Exp Neurol* 1994; 130: 269-278.
- [6] Stern MB. Parkinson's disease: early diagnosis and management. *J Fam Pract* 1993; 36: 439-446.
- [7] Mabandla MV, Russell VA. Voluntary exercise reduces the neurotoxic effects of 6-hydroxydopamine in maternally separated rats. *Behav Brain Res* 2010; 211: 16-22.
- [8] Yasuhara T, Hara K, Maki M, Matsukawa N, Fujino H, Date I, Borlongan CV. Lack of exercise, via hindlimb suspension, impedes endogenous neurogenesis. *Neuroscience* 2007; 149: 182-191.
- [9] Eldar R, Marincek C. Physical activity for elderly persons with neurological impairment: a review. *Scand J Rehabil Med* 2000; 32: 99-103.
- [10] O'Dell SJ, Gross NB, Fricks AN, Casiano BD, Nguyen TB, Marshall JF. Running wheel exercise enhances recovery from nigrostriatal dopamine injury without inducing neuroprotection. *Neuroscience* 2007; 144: 1141-1151.
- [11] Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Franceschi D, Logan J, Pappas NR, et al. Studies of the effects of aerobic exercise on human striatal dopamine release. *J Nucl Med* 2000; 41: 1352-1356.
- [12] Hald A, Lotharius J. Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? *Exp Neurol* 2005; 193: 279-290.
- [13] Sulzer D, Zecca L. Intraneuronal dopamine-quinone synthesis: a review. *Neurotox Res* 2000; 1: 181-195.
- [14] Maker HS, Weiss C, Silides DJ, Cohen G. Coupling of dopamine oxidation (monoamine oxidase activity) to glutathione oxidation via the generation of hydrogen peroxide in rat brain homogenates. *J Neurochem* 1981; 36: 589-593.
- [15] Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52: 381-389.
- [16] Zhou C, Huang Y, Przedborski S. Oxidative stress in Parkinson's disease: a mechanism of pathogenic and therapeutic significance. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1147: 93-104.
- [17] Arianpor R, Joghataiy M, Roghani M, nobakht M, Askari H. Quercetin effects on behavioral and histological changes in experimental models of Parkinson's disease in the adult system nigrostriatal. *J Iran Anat Sci* 2006; 1: 225-239. (Persian).
- [18] Salar F, Ziaiy A, Nasri S, Roghani M, Kamalinejad M. Neuronal protective effect of aqueous extract of barberry in rats model of Parkinson's disease. *J Iran Anat Sci* 2010; 4: 89-96. (Persian).
- [19] Nejadi A, Ghazi F, Rasoli H, Bakhtiary M, Ataiy Z, Marzban M. Therapeutic effects of bone marrow stromal cells and Coenzyme Q10 in experimental models of parkinson's mice. *J Iran Anat Sci* 2009; 28: 85-97. (Persian).
- [20] Vaughn J, Geissler C. The new oxford book of food plant. New York: Oxford University Press 1997; 110-111.
- [21] Ito H, Kobayashi E, Takamatsu Y, Li SH, Hatano T, Sakagami H, et al. Polyphenols from eriobotrya japonica and their cytotoxicity against human oral tumor cell lines. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2000; 48: 687-693.
- [22] Nishioka Y, Yoshioka S, Kusunose M, Cui T, Hamada A, Ono M, et al. Effects of extract derived from eriobotrya japonica on liver function improvement in rats. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 1053-1057.

amyloid-induced oxidation stress and memory impairment. Food Chem Toxicol 2011; 49: 780-784.

[46] Uto T, Suangkaew N, Morinaga O, Kariyazono H, Oiso S, Shoyama Y. Eriobotryae folium extract suppresses LPS-induced iNOS and COX-2 expression by inhibition of NF- $\kappa$ B and MAPK activation in murine macrophages. Am J Chin Med 2010; 38: 985-994.

[44] Tanaka K, Nishizono S, Makino N, Tamaru S, Terai O, Ikeda I. Hypoglycemic activity of eriobotrya japonica seeds in type 2 diabetic rats and mice. Biosci Biotechnol Biochem 2008; 72: 686-693.

[45] Kim MJ, Lee J, Seong AR, Lee YH, Kim YJ, Baek HY, et al. Neuroprotective effect of Eriobotria japonica against B-



# Neuroprotective effects of voluntary exercise and hydroalcoholic extraction of *Eriobotrya Japonica* on dopamine and tyrosine hydroxylase in the striatum of parkinsonian rats

Zia Fallah-mohammadi (Ph.D)<sup>\*1</sup>, Akbar Hajizadeh-Moghaddam (Ph.D)<sup>2</sup>, Mohammad Aghasi (M.Sc)<sup>1</sup>, Amirhossein Esmaeili (Ph.D)<sup>3</sup>

1 – Dept. of sport physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

2 – Dept. of Biology; Nano and Biotechnology Research Group, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

3 – Faculty of chemistry, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

(Received: 27 Nov 2012; Accepted: 13 Apr 2013)

**Introduction:** In this study, we investigated the effects of 12 weeks of voluntary exercise on a running wheel and extraction of plant flowers *Eriobotrya Japonica* on dopamine and tyrosine hydroxylase in the striatum of Parkinsonian rats.

**Materials and Methods:** Twenty four rats were divided into three groups: control, Parkinson and Parkinson + training and extract. To induce Parkinson, 250 mg/kg of 6-hydroxy dopamine (6-OHDA) (dissolved in saline) was administered into intracerebroventricular by a stereotaxic apparatus. Training-extract group were housed in individual cages with attached running wheels and during study period received 200 mg/kg extract intraperitoneally three times per week. Tyrosine hydroxylase and dopamine levels in the striatum were measured by ELISA.

**Results:** Voluntary wheel running and extract significantly prevent the decrease of dopamine levels in Parkinsonian rats ( $P = 0.001$ ), but tyrosine hydroxylase level did not change in training-extract group.

**Conclusion:** Our findings show that pre-treatment with voluntary exercise and hydroalcoholic extractions of *Eriobotrya Japonica* have a protective role against 6-OHDA induced toxicity.

**Keywords:** *Eriobotrya japonica*, Exercise Therapy, 6-hydroxydopamine, Tyrosine hydroxylase, Dopamine, Striatum, Parkinson

Corresponding author: Fax: +98 112 5342202 Tel: +98 9111127633  
ziafalm@yahoo.com

## How to cite this article:

Fallahmohammadi Z, Hajizadehmoghadam A, Aghasi M, Esmaeili A. Neuroprotective effects of voluntary exercise and hydroalcoholic extraction of *Eriobotrya Japonica* on dopamine and tyrosine hydroxylase in the striatum of parkinsonian rats. koomesh. 2013; 15 (1) :31-38  
URL [http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a\\_code=A-10-1827-1&slc\\_lang=fa&sid=1](http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-1827-1&slc_lang=fa&sid=1)

## نحوه ارجاع به این مقاله:

فلاح محمدی ضیاء، حاجی زاده مقدم اکبر، آقاسی محمد، اسماعیلی امیرحسین. اثر حفاظتی تمرین اختیاری همراه با عصاره هیدروالکلی گل گیاه ازگیل ژاپنی بر سطح دوپامین و تیروزین هیدروکسیلاز جسم مخطط موش‌های پارکینسونی. کومش. ۱۳۹۲؛ ۱۵ (۱): ۳۱-۳۸