Original Article

The effect of *Zizyphus jujube* aqueous extract on learning, memory, locomotor activity and brain malondialdehyde level in rats with Parkinson's disease

Alipour-Nosrani E[1], Ghazanfari M[2], Eslahi M[2],Hajijafari M[3], Taghizadeh M[2]

1- Department of Nutrition, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran.
2- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.
3- Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran.

Received: 2022/08/31 | Accepted: 2022/12/5

Abstract:

Background: Parkinson's disease (PD) as a progressive disorder caused by degeneration of dopamine (DA) neurons leads to bradykinesia, tremor, and cognitive dysfunction. The administration of *Z. jujuba* in animal models of nervous system disorder had favorable effects on memory ability and oxidative stress biomarkers. Accordingly, we assessed the influence of *Z. jujuba* aqueous extract administration on learning, memory, locomotor activity and oxidative stress biomarker in rats with Parkinson's disease.
Materials and Methods: In this study forty adult Wistar rats allocated into four groups were sham group, untreated Parkinson study group and two groups treated with aqueous extract of *Z. jujube* at two different concentrations of 500 and 1000 mg/kg/days. PD induction was done by injecting 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Rotations activity was assessed by injection of apomorphine. Morris water maze was utilized to evaluate spatial learning and memory. Also, oxidative stress was evaluated by malondialdehyde (MDA) biomarker.
Results: Our data showed that the 6-OHDA-induced PD led to the learning, memory and rotations activity dysfunctions. Administration of 1000 mg/kg of *Z. jujube* improved the learning and memory ($P<0.0001$). In addition, 500 and 1000 mg/kg of *Z. jujube* decreased the apomorphine-induced rotations ($P<0.0001$). Also, *Z. jujube* decreased malondialdehyde level in midbrain and hippocampus ($P<0.05$).
Conclusion: aqueous extract of *Z. jujube* administrated by the animal model of PD can has favorable potentials on memory, learning, apomorphine-induced rotations and brain malondialdehyde level.

Keywords: *Ziziphus jujube*, Learning, Memory, Motor disorders, Parkinson's disease

***Corresponding Author**
Email: taghizadeh_m@kaums.ac.ir
Tel: 0098 913 363 3213
Fax: 0098 315 562 1157

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, January, 2023; Vol. 27, No 6, Pages 632-639

Please cite this article as: Alipour-Nosrani E, Ghazanfari M, Eslahi M, Taghizadeh M. The effect of *Zizyphus jujube* aqueous extract on learning, memory, locomotor activity and brain malondialdehyde level in rats with Parkinson's disease. ***Feyz*** 2023; 27(6): 629-36.

تأثیر عصاره آبی عناب بر یادگیری، حافظه، فعالیت حرکتی و سطح مالون دی‌آلدئید مغز موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون

اسماعیل علیپور نسرانی [۱]، محسن غضنفری [۲]، معصومه اصلاحی [۲]، محمد حاج جعفری [۳]، محسن تقی‌زاده [۴*]

خلاصه:

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون به‌عنوان یک اختلال پیشرونده ناشی از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک به کندی حرکات، لرزش و اختلال عملکرد شناختی منجر می‌شود. تجویز عناب در مدل‌های حیوانی اختلال سیستم عصبی اثرات مطلوبی بر توانایی حافظه و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو داشته است. بر این اساس، تأثیر تجویز عصاره آبی عناب بر یادگیری، حافظه، فعالیت حرکتی و بیومارکر استرس اکسیداتیو در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه پارکینسونی درمان‌نشده و دو گروه تحت تیمار با عصاره آبی عناب در دو غلظت مختلف ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز. القای مدل پارکینسون با تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) صورت گرفت. فعالیت چرخشی با تزریق آپومورفین ارزیابی شد. از ماز آبی موریس برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی استفاده گردید. همچنین استرس اکسیداتیو توسط بیومارکر مالون دی‌آلدئید (MDA) مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: داده‌های حاصل نشان داد که پارکینسون القاشده با ۶-هیدروکسی دوپامین به اختلال در یادگیری، حافظه و فعالیت چرخشی منجر می‌شود. تجویز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عناب باعث بهبود یادگیری و حافظه شد ($P<۰/۰۰۰۱$). علاوه‌براین، دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عناب، چرخش‌های ناشی از آپومورفین را کاهش داد ($P<۰/۰۰۰۱$). همچنین، عناب باعث کاهش سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) در مغز میانی و هیپوکمپ شد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: عصاره آبی عناب تجویزشده در مدل حیوانی پارکینسون می‌تواند اثر مطلوبی بر حافظه، یادگیری، چرخش‌های ناشی از آپومورفین و سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) مغز داشته باشد.

واژگان کلیدی: عناب، یادگیری، حافظه، اختلالات حرکتی، بیماری پارکینسون

دوماه‌نامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۶، بهمن - اسفند ۱۴۰۱، صفحات ۶۳۶-۶۲۹

مقدمه

بیماری پارکینسون به‌عنوان یک اختلال پیشرونده ناشی از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک به کندی حرکات، لرزش و اختلالات شناختی منجر می‌شود [۲،۱]. علاوه‌بر علائم حرکتی، اختلال شناختی هم می‌تواند در مراحل اوّلیه پارکینسون رخ دهد. ممکن است این شرایط در حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد باعث زوال عقل شود که به‌عنوان یک عامل خطر کلیدی برای کاهش کیفیت زندگی شناخته می‌شود [۳].

همچنین در مطالعه‌ای گزارش شد که اختلال شناختی را می‌توان در بیماران تازه مبتلاشده به پارکینسون درمان‌نشده تشخیص داد [۴]. بسیاری از مطالعاتی که همه‌گیرشناسی اختلال عملکرد شناختی و زوال عقل را در بیماران مبتلا به پارکینسون و تغییرات عصبی شیمیایی، عصبی روانشناختی، ساختاری و آسیب‌شناسی آن تجزیه‌وتحلیل کرده‌اند، اختلال عملکرد شناختی را به‌عنوان یک نشانه شایع، پیشرونده، آشکارا و ناتوان‌کننده پارکینسون معرفی نموده‌اند [۵]. شیوع اختلال عملکرد شناختی در پارکینسون ۳۰ درصد [۶] و مرتبط با سن [۷] است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که بیومارکرهای استرس اکسیداتیو به‌ویژه مالون دی‌آلدئید (MDA) در بیماران مبتلا به پارکینسون و مدل‌های حیوانی پارکینسون با علائم بیماری مرتبط هستند [۹،۸]. امروزه از مکمل‌ها و گیاهان دارویی برای بهبود پارکینسون استفاده می‌شود [۱۱،۱۰]. عناب سال‌هاست که به‌عنوان یک ماده خوراکی در طبّ سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات اندکی نشان داده‌اند که تجویز عناب در مدل‌های حیوانی اختلال سیستم عصبی، اثرات مطلوبی بر توانایی حافظه و بیومارکرهای استرس اکسیداتیو دارد. طاعتی و همکاران [۱۲] دریافتند که عناب در موش‌های با اختلال حافظه ناشی از اتانول به‌طور قابل‌توجهی

۱. گروه تغذیه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۴. استاد، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۳۳۲۱۳ **دورنویس:** ۰۳۱ ۵۵۶۲۱۱۵۷

پست الکترونیک: taghizadeh_m@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۹ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۴۰۱/۹/۱۴

محتوای مالون دی‌آلدئید (MDA) را کاهش و گلوتاتیون را افزایش داد. همچنین عناب به‌طور قابل‌توجهی اختلال حافظه را در مدل حیوانی زوال عقل بهبود بخشید [۱۳]. در مطالعه‌ای دیگر افزایش قابل‌توجهی در توانایی‌های یادگیری و حافظه با تجویز عناب در اختلال حافظه ناشی از تشنج گزارش شد [۱۴]. ممکن است عناب به‌دلیل ترکیبات فعال خود از جمله فلاونوئیدها به‌عنوان یک مکمل آنتی‌اکسیدانی مناسب در نظر گرفته شود [۱۵]. احتمال دارد مصرف میوه عناب، اثرات محافظت‌کننده عصبی در اختلالات مخرب عصب داشته باشد [۱۶]. بر این اساس، تأثیر تجویز عصاره آبی عناب بر یادگیری، حافظه، فعالیت حرکتی و بیومارکر استرس اکسیداتیو در مدل حیوانی پارکینسون بررسی شد.

مواد و روش‌ها

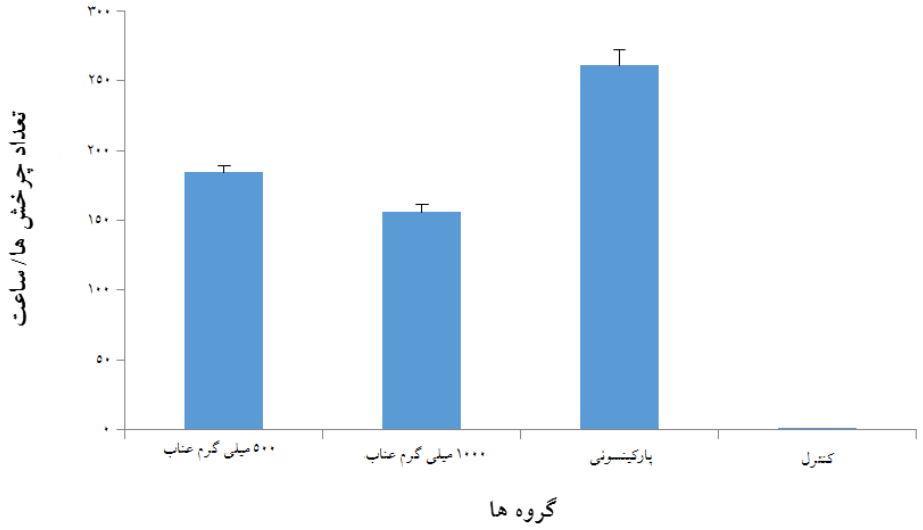
این پژوهش دارای کد اخلاق به شماره IR.KAUMS.REC.1394.99 از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. برای انجام مطالعه تجربی حاضر، از تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با وزن بین ۲۵۰ تا ۲۸۰ گرم استفاده شد که به‌طور تصادفی به ۴ گروه ۱۰تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل: گروه کنترل، گروه پارکینسونی درمان‌نشده و دو گروه تحت تیمار با عصاره آبی عناب در دو غلظت مختلف ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز بودند. موش‌ها در اتاق حیوانات مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان در قفس‌های پلی‌پروپیلن با تهویه مطلوب در دمای ۲±۲۴ درجه سانتی‌گراد تحت چرخه تاریکی - نور ۱۲:۱۲ ساعت قرار گرفتند. موش‌ها به غذا و آب استاندارد دسترسی آزاد داشتند. محققان از تمام دستورالعمل‌های صادرشده در اعلامیه هلسینکی پیروی کردند. تولید عصاره عناب: میوه‌های گیاه عناب توسط مرکز تحقیق و توسعه شرکت باریج اسانس کاشان (ایران) تهیه شد. هسته میوه‌ها جدا و عصاره‌گیری به روش خیساندن انجام شد. سپس مخلوط، از کاغذ صافی شماره ۳ واتمن عبور داده شد و به‌منظور تغلیظ، محلول حاصل در روتاری در دمای ۵۵ درجه قرار گرفت. درنهایت مقدار ماده خشک عصاره تغلیظ‌شده اندازه‌گیری شد. نحوه القای پارکینسون در موش صحرایی: مدل پارکینسون با تزریق درون‌بطنی ۶-هیدروکسی دوپامین انجام شد. ابتدا موش‌ها با تزریق درون‌صفاقی کتامین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند. سر موش‌های صحرایی به کمک میله‌های دستگاه استرئوتاکس ثابت شد. پس از ایجاد برش طولی در حدّ فاصل چشم‌ها و گوش‌ها، سطح روی جمجمه برای تجسم براگما تمیز شد. یک سوزن فولادی ضد زنگ بر اساس مختصات زیر به‌صورت یک‌طرفه در جسم سیاه قرار داده شد: قدامی / خلفی: ۵٫۳ – میلی‌متر، داخلی / جانبی: ۲٫۲+ میلی‌متر و شکمی / پشتی: ۷٫۸- میلی‌متر (طبق گفته Paxinos و Watson، ۱۹۹۷) و تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین (۶ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین در ۲ میکرولیتر محلول نمکی حاوی اسید اسکوربیک ۰/۲ درصد) انجام شد. زمان تزریق ۵ دقیقه بود. حیوانات برای بهبودی در قفس خود نگهداری شدند. پروتکل تجویز عصاره: عصاره عناب ۱۴ روز قبل از عمل و سپس ۷ روز متوالی پس از جراحی به‌روش گاواژ تجویز شد. حیوانات در روز هفتم پس از جراحی تحت ارزیابی آزمون‌های یادگیری و حافظه قرار گرفتند. درنهایت، تمام حیوانات جهت خارج کردن مغز آن‌ها برای مطالعه بیوشیمیایی کشته شدند. ارزیابی فعالیت حرکتی: در روز هفتم پس از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین، موش‌ها برای رفتار چرخشی ناشی از آپومورفین مورد بررسی قرار گرفتند تا القای موفقیت‌آمیز مدل آسیب نیمه‌جانبی توسط ۶-هیدروکسی دوپامین تأیید شود. آزمایش در یک جعبه پلاستیکی خالی انجام شد، به‌طوری‌که ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم آپومورفین تزریق داخل‌صفاقی شد و سپس تعداد چرخش‌های طرف مقابل ناحیه تخریب‌شده (برعکس ضایعه سمت راست) به‌مدت یک ساعت ثبت شد. یک معیار برای پذیرش القای موفق مدل پارکینسون، تعداد چرخش‌های طرف مقابل بیش از ۲۰۰ بار در یک‌ساعت بود [۱۲]. ارزیابی یادگیری و حافظه توسط آزمایش ماز آبی موریس: ماز آبی موریس که برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی مورد استفاده قرار گرفت [۱۷]، یک حوضچه مدوّر آب به قطر ۱۸۰ سانتی‌متر و عمق ۶۰ سانتی‌متر است که از چهار رُبع خیالی و یک سکوی پنهان (۱ سانتی‌متر زیر سطح آب) در یکی از آن‌ها تشکیل شده است. آب در ماز در دمای حدود ۲۲ درجه سانتی‌گراد تا عمق ۲۰ سانتی‌متری زیر لبه ریخته شد. این آزمایش شامل دو مرحله یادگیری و بازخوانی بود. حیوانات در یکی از چهار رُبع در آب رها شدند که به‌طور تصادفی توسط رایانه از پیش تعیین شده بود. مرحله یادگیری فرآیند یادگیری را در ۴ شب و هر شب ۴ مرتبه ارزیابی می‌کند. معیارهای ظرفیت یادگیری فضایی شامل مسافت طی‌شده و زمان سپری‌شده برای یافتن سکو بود. مرحله بازخوانی، تثبیت حافظه فضایی را از طریق حذف سکوی پنهان در شب ۵ ارزیابی می‌کند. معیارهای تثبیت یادگیری فضایی شامل زمان و مسافت طی‌شده در ربع هدف بود. در هر دو مرحله، از دوربینی که در بالای مرکز ماز آبی نصب شده بود، برای ثبت حرکات حیوانات در آب استفاده شد. تحلیل رفتاری بر اساس داده‌های به‌دست‌آمده توسط رایانه با نرم‌افزار ماز آبی (ردیاب ۷، ایران) انجام شد. ارزیابی بیوشیمیایی: بافت‌های مغز شامل مغز میانی و هیپوکمپ جمع‌آوری

شد. دو نیمکره بلافاصله تشریح شد. بافت‌های نیمه‌مغزی پس از سردشدن بر روی یخ در محلول نمکی ۱۰ درصد با هموژنایزر شیشه‌ای برقی همگن شد و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۵ دقیقه با g× ۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ گردید. پس از سانتریفیوژ، مایعِ رویی برای ارزیابی سطح مالون دی‌آلدئید جمع‌آوری شد. غلظت مالون دی‌آلدئید با استفاده از روش ماده واکنش‌دهنده تیوباربیتوریک اسید اندازه‌گیری شد [۱۸]. تجزیه‌وتحلیل‌های آماری: از واریانس اندازه‌گیری مکرر دوطرفه (ANOVA) برای بررسی داده‌های مرحله یادگیری استفاده شد. واریانس یک‌طرفه نیز برای تجزیه‌وتحلیل داده‌های چرخش‌های ناشی از آپومورفین، فاز آزمایشی بازخوانی و آزمایش‌های بیوشیمیایی به‌کار رفت. داده‌های معنی‌دار با استفاده از آزمون تعقیبی بونفرونی تعیین شدند. تمام تجزیه‌وتحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

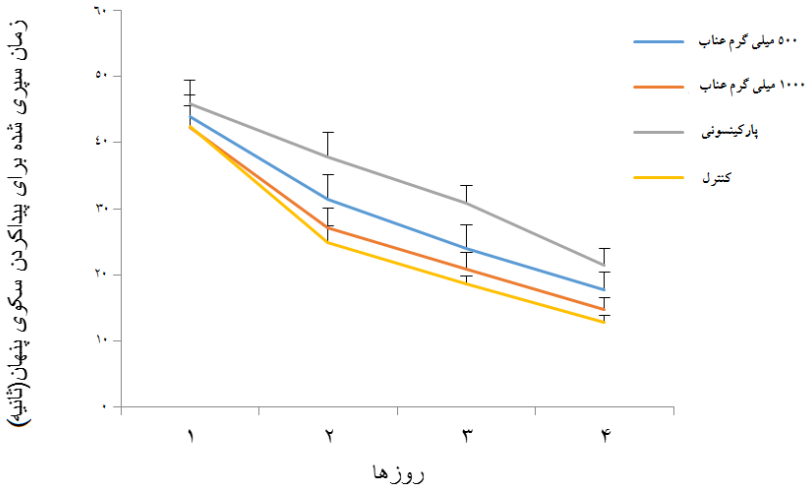
نتایج

برای ارزیابی فعالیت حرکتی، آپومورفین به همه حیوانات تزریق شد و رفتار چرخشی به‌مدت ۱ ساعت ارزیابی گردید. آزمون واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی آستانه معنی‌داری را تعیین کردند و مشخص شد که تعداد چرخش‌های طرف مقابل در ساعت در گروه‌های پارکینسونی در مقایسه با گروه کنترل افزایش داشت ($P<۰/۰۰۰۱$)؛ همچنین کاهش چرخش‌های طرف مقابل در ساعت در هر دو گروه درمان مشاهده شد ($P<۰/۰۰۰۱$) (نمودار شماره ۱). در آزمون یادگیری ماز آبی موریس، یافته‌های حاصل از آنالیز واریانس اندازه‌گیری مکرر دوطرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی تفاوت معنی‌داری را در داده‌ها بین همه گروه‌ها نشان دادند ($P<۰/۰۰۰۱$). تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین باعث کاهش یادگیری در ماز شد، به‌طوری‌که بدترین رفتار در یادگیری در گروه پارکینسون مشاهده شد ($P=۰/۰۰۲$). عصاره آبی عناب به میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث بهبود قابل‌توجهی در فرآیند یادگیری شد ($P=۰/۰۱۳$) (نمودار شماره ۲).

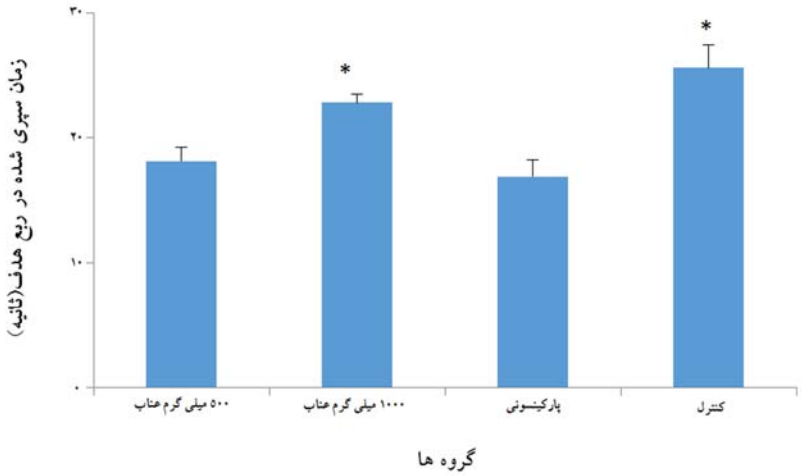
تثبیت حافظه در آزمون بازخوانی ماز آبی موریس ارزیابی شد. نتایج آزمون واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین باعث کاهش در تثبیت حافظه در مقایسه با گروه کنترل ($P<۰/۰۰۰۱$) شد و حیوانات تیمارشده با عصاره آبی عناب با ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حافظه بهتری نسبت به همتایان پارکینسونی خود داشتند ($P=۰/۰۲۲$) (نمودار شماره ۳). همچنین داده‌های مطالعه حاضر نشان داد که ۶- هیدروکسی دوپامین باعث افزایش سطح مالون دی‌آلدئید در مغز میانی و هیپوکمپ موش‌های صحرایی پارکینسونی نسبت به گروه کنترل شد ($P<۰/۰۵$). تیمار با عصاره آبی عناب باعث کاهش محتوای مالون دی‌آلدئید در هر دو گروه شد ($P<۰/۰۵$) (نمودار شماره ۴).



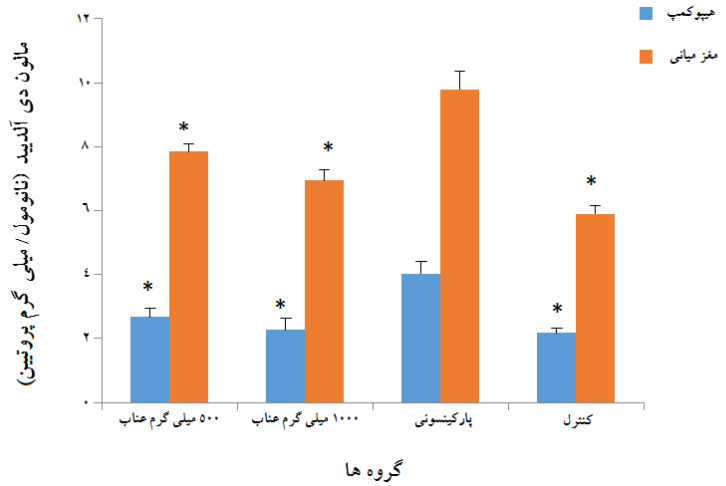
نمودار شماره ۱- اثرات عصاره آبی گیاه عناب بر رفتار چرخشی ناشی از آپومورفین. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین، ارائه شده‌اند. واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی آستانه معنی‌داری را تعیین کردند (تعداد =۱۰)، $P<۰/۰۵$.



نمودار شماره ۲- تأثیر عصاره آبی عناب بر مدت‌زمان پیدا کردن سکو (یادگیری) در ماز آبی موریس. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین ارائه شده‌اند. معنی‌داری با استفاده از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر دوطرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی (تعداد =۱۰) تعیین شد.



نمودار شماره ۳- زمانی که توسط موش‌ها در ربع صحیح در آزمایش بازخوانی سپری شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین ارائه می‌شود. واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی آستانه معنی‌داری را تعیین کردند: * تفاوت گروه پارکینسونی با سایر گروه‌ها. (تعداد =۱۰)، $P<۰/۰۵$.



نمودار شماره ۴- تأثیر عصاره آبی عناب بر محتوای مالون دی‌آلدئید در هیپوکمپ و مغز میانی. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین ارائه شده‌اند. معنی‌داری با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون تعقیبی بونفرونی تعیین شد. * تفاوت گروه پارکینسونی با سایر گروه‌ها. (تعداد =۱۰)، $P<۰/۰۵$.

جدول شماره ۱- میانگین و انحراف معیار آزمون‌های انجام‌شده

گروه‌ها	آزمون	$\overline{X} \pm SD$	P
۵۰۰	تعداد چرخش‌ها / ساعت	۱۸۳/۱۲±۸۰/۳۳	<۰/۰۰۰۱
	زمان سپری‌شده در ربع هدف	۱۷/۳±۹۶/۴۷	۰/۰۷۸
	مالون دی‌آلدئید هیپوکمپ (nm/mgpr)	۲/۰±۶۸/۸۵	<۰/۰۵
	مالون دی‌آلدئید مغز میانی (nm/mgpr)	۷/۰±۷۴/۹۴	<۰/۰۵
۱۰۰۰	تعداد چرخش‌ها / ساعت	۱۵۵/۱۶±۵۱/۷۶	<۰/۰۰۰۱
	زمان سپری‌شده در ربع هدف	۲۲/۲±۷۶/۲۱	۰/۰۲۲
	مالون دی‌آلدئید هیپوکمپ (nm/mgpr)	۲/۰±۲۱/۹۸	<۰/۰۵
	مالون دی‌آلدئید مغز میانی (nm/mgpr)	۶/۱±۸۸/۱۷	<۰/۰۵
پارکینسونی	تعداد چرخش‌ها / ساعت	۲۶۰/۳۵±۲۰/۷۳	<۰/۰۰۰۱
	زمان سپری‌شده در ربع هدف	۱۶/۴±۶۷/۴۲	<۰/۰۰۰۱
	مالون دی‌آلدئید هیپوکمپ (nm/mgpr)	۴/۱±۰۴/۰۷	<۰/۰۵
	مالون دی‌آلدئید مغز میانی (nm/mgpr)	۹/۱±۶۴/۷۷	<۰/۰۵
کنترل	تعداد چرخش‌ها / ساعت	۰	-
	زمان سپری‌شده در ربع هدف	۲۵/۵±۴۹/۶۹	-
	مالون دی‌آلدئید هیپوکمپ (nm/mgpr)	۲/۰±۱۴/۴۷	-
	مالون دی‌آلدئید مغز میانی (nm/mgpr)	۵/۰±۸۹/۸۲	-

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار زمان سپری‌شده برای پیدا کردن سکوی پنهان (ثانیه)

زمان سپری‌شده برای پیدا کردن سکوی پنهان (ثانیه)					
گروه‌ها	$\overline{X} \pm SD$				P
	روز اوّل	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	
۵۰۰	۴۵/۱۰±۷۱/۷۵	۴۳/۸±۶۱/۸۵	۴۱/۹±۸۶/۸۰	۴۱/۹±۸۶/۸۰	<۰/۰۰۰۱
۱۰۰۰	۳۷/۱۱±۸۳/۷۰	۳۱/۱۰±۳۰/۴۳	۲۷/۸±۰۲/۵۳	۲۴/۵±۸۴/۳۷	
پارکینسونی	۳۰/۶±۵۶/۹۵	۲۳/۹±۷۳/۴۸	۲۰/۵±۷۲/۶۹	۱۸/۳±۳۳/۴۷	
کنترل	۲۱/۶±۲۱/۹۲	۱۷/۷±۶۲/۹۰	۱۴/۴±۵۷/۴۲	۱۲/۲±۴۳/۵۲	

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز عصاره آبی عناب در مدل حیوانی پارکینسون اثرات مفیدی بر فعالیت چرخشی ناشی از آپومورفین، پراکسیداسیون لیپیدی، یادگیری فضایی و اختلال عملکرد حافظه دارد. ۶-هیدروکسی دوپامین یکی از رایج‌ترین القاکننده‌های شیمیایی برای پارکینسون در جوندگان است [۱۹]. علائم پارکینسون اختلال در فعالیت حرکتی و عملکرد شناختی است [۱]. بنابراین عناب در بین موش‌های پارکینسونی به‌طور قابل‌توجهی سمّیت عصبی - رفتاری ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین را بهبود بخشید. تجویز عصاره آبی عناب در دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش حرکات چرخشی ناشی از آپومورفین شد و بهبود شاخصی در یادگیری و حافظه در اثر تیمار با عصاره آبی عناب با ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رخ داد. طاعتی و همکاران [۱۲] بیان کردند که عناب با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های صحرایی با اختلال حافظه ناشی از اتانول به بهبود قابل‌توجهی در یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس منجر شد. همچنین عناب اختلال حافظه را در مدل حیوانی زوال عقل در ماز Y و موریس به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشید [۱۳]. در مطالعه ربیعی و همکاران اثر این عصاره بر مدل حیوانی آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت که نشان داده شد این عصاره روند یادگیری و تثبیت بهتر حافظه فضایی را در موش‌های صحرایی آلزایمری بهبود می‌بخشد [۲۰]. همچنین در یک مطالعه رفتاری دیگر گزارش شده است که عناب بر فعالیت حرکتی در مدل حیوانی ایسکمی تأثیر می‌گذارد [۲۱]. همچنین یک مطالعه نشان داد که ممکن است عناب بر فعالیت‌های حرکتی و عضلانی در اختلالات مختلف تأثیر بگذارد [۲۲]. این مداخله نشان داد که عصاره آبی عناب در موش‌های صحرایی پارکینسونی باعث کاهش مالون دی‌آلدئید در مغز میانی و هیپوکمپ شد. همین یافته‌ها پس از دریافت عناب توسط موش‌هایی با اختلال حافظه ناشی از اتانول [۱۳] و مصرف عناب در موش‌های مبتلا به آسیب کبدی [۲۳] به‌دست آمد. ۶-هیدروکسی دوپامین به

افزایش استرس اکسیداتیو و مرگ عصبی در مغز منجر می‌شود [۲۴]. در مطالعه حاضر، به‌دنبال تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در جسم سیاه، تغییرات مربوط به استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ مشاهده شد که طبق گزارش‌های قبلی، بین هر دو ناحیه ارتباط وجود دارد [۲۵]. در مطالعه زارع و همکاران فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌کولین استرازی پپتید جداشده از میوه عناب گزارش شده است [۲۶]. در مطالعه کائیدی و همکاران نشان داده شده است که عصاره آبی این گیاه می‌تواند گزینه مناسبی جهت درمان نوروپاتی ناشی از دیابت باشد [۲۷]. ممکن است خواص آنتی‌اکسیدانی عصاره عناب به‌دلیل ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند فلاونوئیدها باشد [۲۸،۱۵]. بنابراین، احتمال دارد عناب به‌دلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی، برای بهبود توانایی‌های حرکتی و غیرحرکتی مرتبط با مغز میانی و هیپوکمپ در حیوانات مبتلا به پارکینسون ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین مفید باشد. این مطالعه دارای محدودیت‌هایی از جمله ارزیابی تنها یک بیومارکر استرس اکسیداتیو و همچنین عدم ارزیابی تغییرات بافتی بود که بهتر است در پژوهش‌های آتی مورد توجه قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی، نشان داده شد که تجویز عصاره آبی عناب در موش‌های صحرایی مبتلا به پارکینسون اثرات مطلوبی بر حافظه، یادگیری، فعالیت چرخشی ناشی از آپومورفین و سطح مالون دی‌آلدئید (MDA) مغز دارد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از حمایت‌های معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کاشان تشکر و قدردانی می‌شود.

References:

[1] Salawu F, Danburam A, Olokoba A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. ***Niger J Med*** 2010; 19(2): 126-31.

[2] Zhang P, Tian B. Metabolic syndrome: an important risk factor for Parkinson's disease. ***Oxid Med Cell Longev*** 2014; 2014: 729194.

[3] Van Kampen JM, Robertson HA. The BSSG rat model of Parkinson's disease: progressing towards a valid, predictive model of disease. ***Epma J*** 2017; 8(3): 261-71.

[4] Aarsland D, Brønnick K, Larsen J, Tysnes O, Alves G. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. ***Neurol*** 2009; 72(13): 1121-6.

[5] Pagonabarraga J, Kulisevsky J. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease. ***Neurobiol Dis*** 2012; 46(3): 590-6.

[6] Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson disease. ***J Neurological Sci*** 2010; 289(1-2): 18-22.

[7] Schelp AO, Mendes-Chiloff CL, Bazan R, Paduan VC, Pioltini ABM. Metabolic syndrome and dementia associated with Parkinson's disease: impact of age and hypertension. ***Arq Neuropsiquiatr*** 2012; 70(2): 114-8.

[8] Chen CM, Liu JL, Wu YR, Chen YC, Cheng HS, Cheng ML, et al. Increased oxidative damage in peripheral blood correlates with severity of Parkinson's disease. ***Neurobiol Dis*** 2009; 33(3): 429-35.

[9] Mansouri MT, Farbood Y, Sameri MJ, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. ***Food Chem*** 2013; 138(2-3): 1028-33.

[10] Taghizadeh M, Tamtaji OR, Dadgostar E, Kakhaki RD, Bahmani F, Abolhassani J, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on clinical and metabolic status in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ***Neurochem Int*** 2017; 108: 183-9.

[11] Choi HS, Park MS, Kim SH, Hwang BY, Lee CK, Lee MK. Neuroprotective effects of herbal ethanol extracts from *Gynostemma pentaphyllum* in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model of Parkinson's disease. ***Molecules*** 2010; 15(4): 2814-24.

[12] Majid T, Masoud A, Mohamad HM, Bahram R, Mehrnoush M, Farzam S, et al. Protective effects of *Ziziphus jujuba* fruit extract against ethanol-induced hippocampal oxidative stress and spatial memory impairment in rats. ***J Med Plants Res*** 2011; 5(6): 915-21.

[13] Lee HE, Lee SY, Kim JS, Park SJ, Kim JM, Lee YW, et al. Ethanolic extract of the seed of *Zizyphus jujuba* var. spinosa ameliorates cognitive impairment induced by cholinergic blockade in mice. ***Biomol Ther*** 2013; 21(4): 299.

[14] Pahuja M, Mehla J, Reeta K, Joshi S, Gupta YK. Hydroalcoholic extract of *Zizyphus jujuba* ameliorates seizures, oxidative stress, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats. ***Epilepsy Behav*** 2011; 21(4): 356-63.

[15] Gao QH, Wu PT, Liu JR, Wu CS, Parry JW, Wang M. Physico-chemical properties and antioxidant capacity of different jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) cultivars grown in loess plateau of China. ***Scientia Horticulturae*** 2011; 130(1): 67-72.

[16] Chen J, Maiwulanjiang M, Lam KY, Zhang WL, Zhan JY, Lam CT, et al. A standardized extract of the fruit of *Ziziphus jujuba* (Jujube) induces neuronal differentiation of cultured PC12 cells: a signaling mediated by protein kinase A. ***J Agric Food Chem*** 2014; 62(8): 1890-7.

[17] Mahboubi M, Taghizadeh M, Talaei SA, Firozeh SMT, Rashidi AA, Tamtaji OR. Combined administration of *Melissa officinalis* and *Boswellia serrata* extracts in an animal model of memory. ***Iran J Psychiatry Behav Sci*** 2016; 10(3).
[18] Chen Y, Zhang DQ, Liao Z, Wang B, Gong S, Wang C, et al. Anti-oxidant polydatin (piceid) protects against substantia nigral motor degeneration in multiple rodent models of Parkinson's disease. ***Mol Neurodegener*** 2015; 10(1): 1-14.
[19] Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease. ***Bioessays*** 2002; 24(4): 308-18.
[20] Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Heidarian E, Saghaei E, Mokhtari S. Effects of *Zizyphus jujube* extract on memory and learning impairment induced by bilateral electric lesions of the nucleus basalis of meynert in rat. ***Neurochemical Res*** 2014; 39(2): 353-60.
[21] Yoo K-, Li H, Hwang IK, Choi JH, Lee CH, Kwon DY, et al. *Zizyphus attenuates* ischemic damage in the gerbil hippocampus via its antioxidant effect. ***J Med Food*** 2010; 13(3): 557-63.
[22] Zhao X, Yi L. Effect of *Ziziphus jujube* leaf extract on the central nervous system. ***Lishizhen Med Mater Med Res*** 2009; 20: 463-4.
[23] Shen X, Tang Y, Yang R, Yu L, Fang T, Duan JA. The protective effect of *Zizyphus jujube* fruit on carbon tetrachloride-induced hepatic injury in mice by anti-oxidative activities. ***J Ethnopharmacol*** 2009; 122(3): 555-60.
[24] Alipour Nosrani E, Tamtaji OR, Alibolandi Z, Sarkar P, Ghazanfari M, Azami Tameh A, et al. Neuroprotective effects of probiotics bacteria on animal model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine: A behavioral, biochemical, and histological study. ***J Immunoassay Immunochem*** 2021; 42(2): 106-20.
[25] Beckstead RM, Domesick VB, Nauta WJ. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. ***Brain Res*** 1979; 175(2): 191-217.
[26] Zare-Zardini H, Tolueinia B, Hashemi A, Ebrahimi L, Fesahat F. Antioxidant and cholinesterase inhibitory activity of a new peptide from *Ziziphus jujuba* fruits. ***Am J Alzheimers Dis Other Demen*** 2013; 28(7): 702-9.
[27] Kaeidi A, Taati M, Hajializadeh Z, Jahandari F, Rashidipour M. Aqueous extract of *Zizyphus jujuba* fruit attenuates glucose induced neurotoxicity in an in vitro model of diabetic neuropathy. ***Iran J Basic Med Sci*** 2015; 18(3): 301.
[28] Sun YF, Liang ZS, Shan CJ, Viernstein H, Unger F. Comprehensive evaluation of natural antioxidants and antioxidant potentials in *Ziziphus jujuba* Mill. var. spinosa (Bunge) Hu ex HF Chou fruits based on geographical origin by TOPSIS method. ***Food Chem*** 2011; 124(4): 1612-9.