مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۷، تیر ۱۳۹۴، صفحه ۴۳-۳۶

بررسی اثر حفاظتی عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

سیده سعیده حسینی (MSc)[۱]، اکبر حاجی‌زاده مقدم (PhD)*[۱]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران

دریافت: ۹۳/۹/۹، اصلاح: ۹۳/۱۱/۱۵ ، پذیرش: ۹۴/۲/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: استرس اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی بروز بیماری پارکینسون است. اختلالات خلقی مانند اضطراب در پارکینسون شایع است. عصاره برگ زیتون به‌دلیل ترکیبات فنلی فراوان، دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و حفاظت نورونی قوی می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر حفاظتی عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در مدل بیماری پارکینسون با استفاده از تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع است.

مواد و روشها: در این تحقیق تجربی، از ۴۲ سر موش صحرایی که به ۶ گروه ۷تایی شامل گروه‌های کنترل، شم، بیمار، بیمار تیمار شده با عصاره تقسیم شدند، استفاده گردید. گروه کنترل با عصاره تیمار نشد. گروه‌های شم و بیمار حلال عصاره و گروه‌های بیمار تیمار شده دوزهای ۵۰ ، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره را به روش گاواژ به‌مدت ۷ هفته دریافت نمودند. تمام گروه‌ها به جز گروه کنترل و شم، از طریق جراحی با دستگاه استریوتاکسی، سم ۶-هیدروکسی دوپامین در ناحیه استریاتوم مغز به‌صورت یک‌طرفه دریافت کردند و مدل حیوانی بیماری پارکینسون ایجاد شد. سپس در پایان ۳ هفته متوالی بعد از تزریق سم، رفتارهای شبه‌اضطرابی با استفاده از تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع ارزیابی شدند.

یافته‌ها: تزریق سم ۶-هیدروکسی دوپامین به سبب کاهش مدت زمان ورود به بازوی باز و تعداد دفعات ورود به بازوی باز گردید و تیمار با غلظت‌های مختلف عصاره سبب افزایش این فاکتورها در مقایسه با گروه بیمار شده است.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که مصرف خوراکی عصاره برگ زیتون می تواند موجب کاهش معنی‌دار رفتارهای شبه‌اضطرابی القاء شده با ۶-هیدروکسی‌دوپامین در مدل حیوانی بیماری پارکینسون شود.

واژه‌های کلیدی: پارکینسون، تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع، رفتار شبه اضطرابی، عصاره برگ زیتون.

مقدمه

اضطراب از شایع‌ترین اختلالات روانی است که با علائم جسمی و بدنی مختلف همراه است (۱) و یکی از علل آن استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی است. استرس اکسیداتیو، به‌واسطه پراکسیداسیون لیپیدی منجر به کاهش سیالیت غشاء و آسیب پروتئین‌های غشاء نورون‌ها شده و در نتیجه موجب تغییر رهایی ناقلین عصبی و عملکرد کلی مغز می‌گردد (۲). همچنین استرس اکسیداتیو یکی از دلایل اصلی تحلیل نورون‌های دوپامینرژیک در بیماری پارکینسون است که این بیماری با بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی همراه است (۳و۴). به‌طوری‌که بروز این رفتارها در بیش از ۴۰٪ از افراد پارکینسونی اثرات نامطلوبی بر توانایی حرکتی و کیفیت زندگی آن‌ها دارد (۵). تزریق سم۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) (Sigma Aldrich) به هسته جسم سیاه و یا استریاتوم از طریق تخریب نورون‌های دوپامینی سبب القاء مدل حیوانی بیماری پارکینسونی می‌گردد (۶). این سم پس از ورود انتخابی از طریق انتقال دهنده‌های دوپامینی، با تولید گونه‌های فعال اکسیژن در نورون‌های مسیر نیگرواستریاتال، منجر به تخریب، التهاب و در نهایت مرگ نورونی می‌شود (۷و۸). مطالعات متعددی گزارش نمودند که مصرف مواد غذایی گیاهی و یا مکمل‌های غنی از پلی‌فنل احتمالا موجب تاخیر در شروع و پیشرفت بیماری‌هایی از قبیل آلزایمر، پارکینسون و اختلالات عصبی مرتبط با آن‌ها می‌شود (۹و۱۰). در میان آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی، درخت زیتون به‌طور گسترده به‌عنوان یکی از گونه‌هایی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی در روغن، میوه و برگ خود در نظر گرفته شده است (۱۱). مطالعات نشان داده است که بیوفنل‌های زیتون دارای خواص ضدآتروژنیک، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهاب هستند که موجب جلوگیری یا توقف فرآیندهای تخریب نورونی می‌شوند. اخیرا روغن زیتون نیز به‌عنوان یک آرام‌بخش پیشنهاد شده است (۱۲). از طرفی، مطالعاتی نیز اثرات پلی فنل‌های موجود در عصاره‌های گیاهی از قبیل چای سبز را گزارش نمودند که این ترکیب‌ها می‌توانند از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون جلوگیری کنند (۱۳). عصاره برگ زیتون که غنی از فنل‌هایی مانند اولئوروپین، لوتئولین-۷-گلوکوزید، آپیژنین-۷-گلوکوزید، ورباسکوزید و هیدروکسی‌تیروزول است که این ترکیبات خنثی کننده سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل در شرایط آزمایشگاهی هستند. در این شرایط عمدتا هیدروکسی‌تیروزول، رادیکال‌های پیروکسل را در سطح غشا حذف می‌کند و اولئوروپین نیز روی زنجیره انتشار لیپیدی رادیکال‌های پیروکسل عمل می‌کند

▣ این مقاله حاصل پایان نامه سیده سعیده حسینی دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه مازندران می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر اکبر حاجی زاده مقدم
آدرس: بابلسر، دانشگاه مازندران، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی . تلفن: ۳۵۳۰۲۴۵۳-۰۱۱
E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

(۱۴). در همین راستا اثرات پلی‌فنل‌ها در فرآیندهای شناختی و تخریب نورونی از طریق برهم‌کنش با مسیرهای سیگنالینگ عصبی و گلیال اعمال شده که موجب اختلال در بیان ژن و مرگ سلولی می شود (۹). این مطالعه به منظور بررسی اثر حفاظتی عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در مدل بیماری پارکینسون با استفاده از تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی بر روی ۴۲ سر موش نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم وزن بدن انجام شد. حیوانات از پژوهشکده پاستور آمل خریداری و در قفس‌های جداگانه در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی به آب و غذای کافی نگه‌داری شدند. کلیه آزمایشات مطابق آیین‌نامه اخلاقی کمیته اخلاق زیستی معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران انجام شد. موش های صحرایی به ۶ گروه ۷ تایی: کنترل، شم، بیمار، بیمار تیمار شده با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن عصاره برگ زیتون (۱۶و۱۵) تقسیم شدند. گروه‌های شم و بیمار با استفاده از روش گاواژ، حلال عصاره و گروه‌های بیمار تیمار شده، عصاره هیدروالکلی برگ زیتون را به‌صورت روزانه در بازه زمانی ۱۲-۱۰ صبح دریافت نمودند. سه هفته پس از تیمار، همه گروه‌ها به جزء گروه کنترل با تزریق درون صفاقی۷۰میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین و ۴میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلزین بی‌هوش شده، سپس توسط دستگاه استریوتاکس جراحی شدند. کانول‌گذاری براساس اطلس Paxinos و Watson با مختصات قدامی-خلفی: ۱میلی‌متر، خط جانبی: ۲/۵ میلی‌متر و عمقی نسبت به برگما: ۴/۵میلی‌متر (۱۷) به‌صورت یک‌طرفه به داخل هسته استریاتوم نیمکره راست مغز انجام شد. بعد از چند روز، به موش‌های گروه بیمار و بیمار تیمار شده با عصاره، ۱۰میکروگرم از 6-OHDA در ۲میکرولیتر سالین حاوی ۰/۱ درصد آسکوربیک‌اسید از طریق سرنگ هامیلتون تزریق شدند. گروه شم نیز به کمک سرنگ هامیلتون، سالین دریافت کردند. تیمار با عصاره به‌مدت سه هفته بعد از جراحی نیز در گروه‌های بیمار تیمار شده ادامه یافت.

تست‌های رفتاری

رفتار چرخشی القاء شده با آپومورفین: آپومورفین (Apomorphin hydrochloride hemihydrate: Sigma-Aldrich) آگونیستی برای دوپامین است که سبب چرخش به‌طرف مقابل ناحیه آسیب‌دیده با 6-OHDA در موش‌ها می‌شود (۱۸). رفتار چرخشی القاء شده با آپومورفین، ۲۱ روز پس از جراحی در تمامی گروه‌ها بررسی شد. حیوانات به مدت ۱۰دقیقه برای آشنایی با محیط، درون یک محفظه استوانه‌ای به قطر ۲۸ و ارتفاع ۳۸ سانتی‌متر قرار گرفتند. سپس آپومورفین با غلظت۰/۵میلی‌گرم برکیلوگرم به‌صورت محلول در سالین حاوی اسید آسکوربیک ۰/۱ درصد به‌صورت درون‌صفاقی به موش‌ها تزریق شد (۱۹). یک دقیقه پس از تزریق، موش‌ها درون محفظه قرار گرفته و تعداد چرخش‌ها به سمت ناحیه آسیب‌دیده و ناحیه مقابل آن، به‌مدت یک ساعت ثبت شد. تعداد چرخش‌های خالص به‌صورت تفاضل بین چرخش‌ها در دو جهت محاسبه گردید.

تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus-maze): در این مطالعه از تست رفتاری ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع(Elevated plus-Maze: EPM) برای بررسی رفتارهای شبه‌اضطرابی استفاده شد. دستگاه مورد استفاده یک ماز چوبی به شکل بعلاوه است. این ماز دارای دو بازوی باز بدون دیواره و دو بازوی بسته با دیواره‌ای به ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر می‌باشد. طول و عرض بازوی باز به‌ترتیب ۵۰ و۱۰سانتی‌متر است که به‌صورت عمود به بازوهای بسته به ابعاد ۱۰سانتی‌مترمربع در ناحیه مرکز، متصل می‌باشند. این مجموعه بر روی پایه‌ای به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار دارد. لامپ کم نوری در اتاق تست به‌عنوان منبع روشنایی در طول آزمایش وجود دارد (۱۵). قبل از شروع آزمایش، موش‌ها به‌مدت ۵ دقیقه در اتاقی که دستگاه در آن است، قرار گرفتند تا با محیط آشنا شوند. حیوانات در قسمت مرکز دستگاه و رو به بازوی باز قرارداده شدند و به مدت ۵ دقیقه اجازه داشتند تا در بازوهای باز و بسته حرکت کنند. درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز (OAT%) و درصد ورود به بازوی باز (OAE%) به عنوان فاکتورهای استاندارد ارزیابی اضطراب (۲۰) به این شکل محاسبه شدند: OAT%: زمان ورود به بازوی باز تقسیم بر زمان ورود به کل بازوها × ۱۰۰، OAE%: دفعات ورود به بازوی باز تقسیم بر کل دفعات ورود به بازوها ×۱۰۰. در این مطالعه کل دفعات ورود به بازوها به عنوان فاکتور فعالیت حرکتی درنظر گرفته شد (۲۱). هر چه مدت زمان صرف شده در بازوی باز و تعداد دفعات ورود به آن کمتر باشد، رفتار شبه‌اضطرابی در آن بیشتر می‌باشد. برای تجزیه وتحلیل آماری و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم افزار SPSSویرایش ۱۶ انجام شد و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد. برای رسم نمودارها نیز از نرم‌افزار سیگما پلات با ویرایش ۱۲/۵ استفاده گردید.

یافته ها

نتایج آزمون چرخشی با آپومورفین: نتایج آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین نشان داد که تعداد چرخش‌های القایی در گروه کنترل و شم کمتر از ۳۰ چرخش بوده که تفاوت معنی داری در تعداد چرخش‌های خالص در این دو گروه مشاهده نشد. همچنین تعداد چرخش خالص در حیوانات گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری یافت ($p<0/001$). مصرف عصاره برگ زیتون نیز به‌طور قابل توجهی سبب کاهش چرخش به‌طرف مقابل در گروه‌های بیمار تیمار شده با دوزهای ۵۰، ۱۰۰و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن شده است ($p<0/001$) (جدول ۱).

جدول۱. میانگین تعداد کل دفعات چرخش القاء شده با تزریق داخل صفاقی آپومورفین در هفته سوم بعد از جراحی

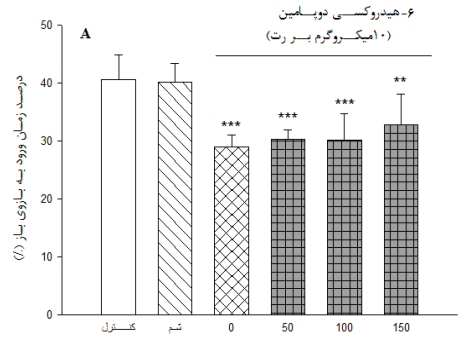
گروه	میانگین چرخش خالص Mean±SE
کنترل	۱۲/۷۱±۳/۰۳
شم	۱۳/۷۱±۳/۰۳
بیمار(۱۰ میکروگرم بر رت)	۱۳۷/۸۵±۲۵/۷۵***
دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم	۵۰/۱۴±۹/۰۹***+++
دوز ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم	۱۷/۸۵±۳/۲۳+++
دوز ۱۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم	۱۵/۷۱±۴/۴۹+++

***اختلاف معنی دار با گروه کنترل ($p<0/001$)، +++ اختلاف معنی دار با گروه بیمار ($p<0/001$). نتایج به‌صورت Mean±SE بیان شده است (n=۷)

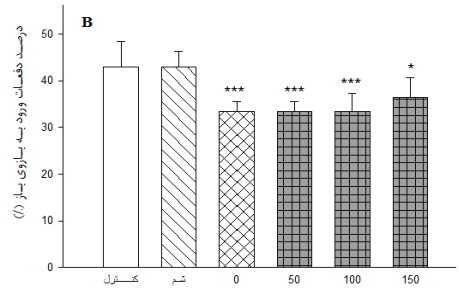
[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

اثر تزریق سم 6-OHDA بر رفتارهای شبه‌اضطرابی: نتایج تزریق سم 6-OHDA بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در طی سه هفته متوالی نشان داد که شاخص‌های OAT٪ و OAE٪ کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل دارند (p<۰/۰۰۱). این نتایج نشان‌دهنده بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی در مدل حیوانی پارکینسون است که با گذشت زمان بر شدت آن‌ها افزوده می‌گردد.

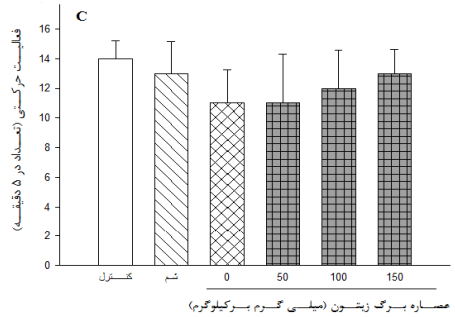
اثر مصرف عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در پایان هفته اول: فاکتورهای OAT٪ و OAE٪ در گروه‌های تیمار با دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون در پایان هفته اول همانند گروه بیمار کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. داده‌های مربوط به فعالیت حرکتی، تفاوت معنی داری را بین این گروه‌ها در مقایسه با گروه کنترل نشان نداند (نمودار۱).



نمودار A. درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز



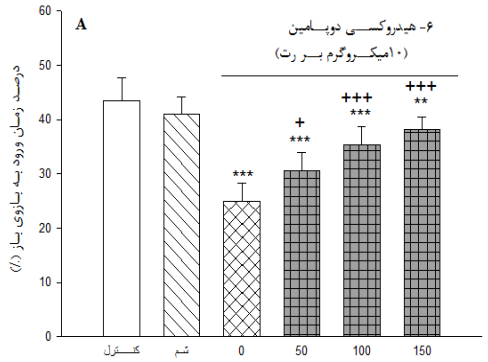
نمودار B. درصد دفعات ورود به بازوی باز



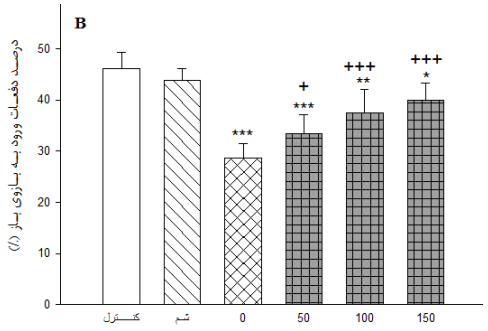
نمودار C. فعالیت حرکتی

نمودار۱. اثر مصرف دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی القاء شده با 6-OHDA در آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع در هفته اول. اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (*p<۰/۰۵، **p:۰/۰۱>p<۰/۰۰۱). نتایج به صورت Mean±SE بیان شده است (n=۷)

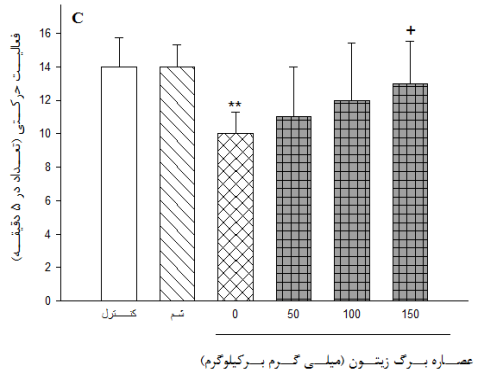
اثر مصرف عصاره بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در پایان هفته دوم: کاهش معنی دار فاکتورهای OAT ٪ و OAE٪ گروه‌های تیمار شده با دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون در پایان هفته دوم مشابه هفته اول در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. نتایج بررسی رفتارهای شبه اضطرابی در پایان هفته دوم نشان می‌دهد که مصرف خوراکی دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون موجب کاهش معنی دار رفتارهای اضطرابی القاء شده با سم در مدل بیماری پارکینسون گردید (نمودار ۲).



نمودارA. درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز



نمودارB. درصد دفعات ورود به بازوی باز



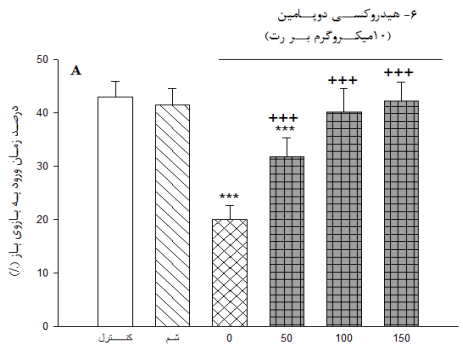
نمودارC. فعالیت حرکتی

نمودار۲. اثر مصرف دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه‌اضطرابی القاء شده با 6-OHDA در آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع در هفته دوم. اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (*p<۰/۰۵، **p:۰/۰۱>p<۰/۰۰۱، ***p<۰/۰۰۱). اختلاف معنی‌دار با گروه بیمار (+ p<۰/۰۵، ++ p:۰/۰۱>p<۰/۰۰۱، +++ p<۰/۰۰۱). نتایج به‌صورت Mean±SE بیان شده است (n=۷)

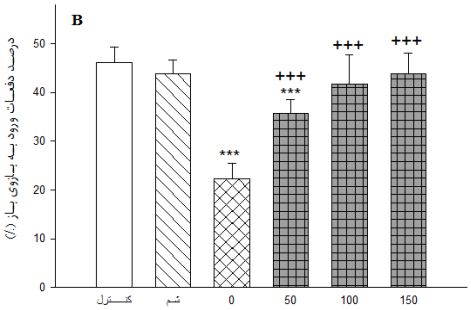
[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

اثر مصرف عصاره بر رفتارهای شبه اضطرابی در پایان هفته سوم:

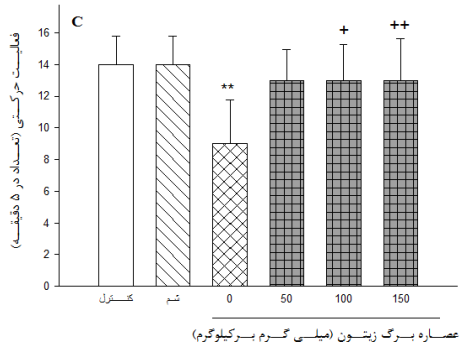
مشابه هفته دوم افزایش معناداری در فاکتورهای OAT ٪ و OAE٪ در گروه‌های تیمار شده با عصاره در مقایسه با گروه بیمار مشاهده شده که بیانگر تاثیر مصرف عصاره بر کاهش رفتارهای اضطرابی القاء شده با 6-OHDA است. نتایج بررسی رفتارهای شبه‌اضطرابی در پایان هفته سوم نشان می‌دهد که مصرف خوراکی دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون نه تنها موجب کاهش معنی دار رفتارهای اضطرابی القاء شده با سم در مدل بیماری پارکینسون گردیده، بلکه باعث برگشت رفتارهای اضطرابی به سطح نرمال شده است (نمودار ۳).



نمودارA. درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز



نمودارB. درصد دفعات ورود به بازوی باز



نمودارC. فعالیت حرکتی

نمودار ۳. اثر مصرف دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون بر رفتارهای شبه اضطرابی القاء شده با 6-OHDA در آزمون ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع در هفته سوم. اختلاف معنی دار با گروه کنترل (p<۰/۰۱:، p<۰/۰۰۱:***). اختلاف معنی دار با گروه بیمار (p<۰/۰۵:+، p<۰/۰۱:++، p<۰/۰۰۱:+++). نتایج به‌صورت Mean±SE بیان شده است (n=۷)**

بحث و نتیجه گیری

نتایج یافته‌های این تحقیق در هفته اول نشان داد که رفتارهای اضطرابی القا شده در مدل حیوانی پارکینسون بعد از یک ماه تیمار دوزهای مختلف عصاره تاثیر معنی داری نداشتند. تزریق 6-OHDA به مغز، به‌طور گسترده، برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون استفاده می‌گردد. مکانیسم اصلی سمیت 6-OHDA، به‌واسطه تولید گونه‌های رادیکال اکسیژن از طریق اتواکسیداسیون است. همچنین، تزریق درون استریاتومی این سم به‌تدریج سبب تحلیل نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد (۲۲). مطالعات نشان داده است که استرس اکسیداتیو عامل موثر در کاهش عملکرد شناختی در پیری به‌شمار می‌رود (۲۳). Deumens و همکارانش نیز نشان دادند که تزریق 6-OHDA می‌تواند مدل مناسبی برای بررسی علائم بیماری پارکینسون و آگاهی بیشتر به مکانیسم پاتولوژیکی این اختلالات عصبی باشد (۲۴). در همین راستا Tadaiesky و همکاران گزارش نمودندکه ضایعه ایجاد شده با 6-OHDA در جسم مخطط موش، موجب افزایش پاسخ‌های اضطرابی در تست رفتاری ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع می‌گردد (۲۵). پلی‌فنل‌های موجود در عصاره‌های گیاهی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد استرس اکسیداتیو فراوانی هستند (۲۷و۲۶). Shrivastava و همکارانش پیشنهاد کردند که پیپرین به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، از طریق مکانیسم ضدآپوپتوزی، دارای اثرحفاظتی در بیماری پارکینسون ناشی از 6-OHDA است (۱۷). همچنین برخی از مطالعات نیز تاثیر عصاره‌های گیاهی را بر اختلالات اضطرابی گزارش نمودند. ShahGagan و همکارانش اثرات ضداضطرابی عصاره متانولی برگ Cymbopogon citratus را بررسی و وجود ترکیبات فلاونوئیدی را دلیل افزایش فاکتورهای OAT٪ و OAE٪ در تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع پیشنهاد نمودند (۲۸). در مطالعه‌ای دیگر خاصیت آرام‌بخشی عصاره برگ گیاه Passiflora actinia گزارش شده است (۲۹). بر اساس مطالعات قبلی، عصاره برگ گیاه زیتون نیز غنی از ترکیبات پلی‌فنلی می‌باشند (۳۰و۲۶) و دارای فعالیت حفاظت نورونی قوی است که سبب بهبود استرس اکسیداتیو و آسیب عصبی در حیوانات می‌شود (۳۱). نتایج شاخص‌های رفتاری در پایان هفته‌های دوم و سوم نشان می‌دهند که با گذشت زمان و مصرف دوزهای مختلف عصاره، رفتارهای اضطرابی در گروه‌های بیمار تیمار شده با عصاره به‌طور معنی داری کمتر شده که در پایان شش هفته مصرف عصاره در دوزهای بالاتر، رفتارهای شبه‌اضطرابی به سطح طبیعی خود برگشت نمود که احتمالا نتیجه اثر حفاظتی این ترکیب بر آسیب القا شده در مدل پارکینسونی است. در همین راستا، مطالعاتی نشان داده که پیش‌تیمار با پلی‌فنل‌های موجود در برگ زیتون به‌طور قابل ملاحظه‌ای تولید آنیون سوپراکسید و نیتریک اکسید را بعد از ایسکمی کاهش می‌دهد و از پراکسیداسیون لیپیدها ممانعت می‌کند (۳۲). در واقع، فلاونوئیدهای این گیاه می‌توانند احتمالا از طریق مکانیسم‌های مختلفی از قبیل تحریک بازسازی نورون‌های آسیب‌دیده و افزایش عملکرد نورون‌های باقیمانده، سبب محافظت از سلول‌های عصبی شوند. از طرفی فلاونوئیدها ممکن است بر مدولاسیون پروتئین و مسیرهای سیگنالینگ لیپید کیناز از طریق مهار آبشار سیگنالینگ MAPکیناز مانند P38 یا ERK1/2 اثر داشته باشند (۹). بنابراین نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف عصاره برگ زیتون در دراز مدت احتمالا به‌واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن به‌طور چشم‌گیری سبب محافظت نورون در برابر آسیب ناشی از 6-OHDA و درنتیجه سبب کاهش رفتارهای القایی با این سم می گردد و محققیق نقش حفاظتی مصرف این عصاره را در مورد

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

اختلالات عصبی از جمله بیماری پارکینسون پیشنهاد نمودند. بر اساس یافته‌های این تحقیق، احتمالا مصرف خوراکی دوزهای بالاتر عصاره برگ زیتون می‌تواند سبب افزایش مدت زمان و تعداد دفعات ورود به بازوی باز در تست ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع شود که بیانگر بهبود آسیب ناشی از ۶-هیدروکسی دوپامین در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت‌های مالی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران و همچنین از همکاری خانم صدیقه خانجانی جلودار در اجرای این تحقیق تشکر و قدردانی می‌گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

Evaluation of the Protective Effect of Olive Leaf Extracts on Anxiety-like Behaviors in an Animal Model of Parkinson's Disease

S.S. Hosseini (MSc)[1], A. Hajizadeh Moghaddam (PhD)*[1]

1.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(7); Jul 2015; PP:36-43

Received: Nov 30th 2014, Revised: Feb 4th 2015, Accepted: May 6th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Oxidative stress is one of the main causes of Parkinson's disease. Mood disorders such as anxiety are commonly reported in these patients. Olive leaf extracts have strong antioxidative and neuroprotective properties due to the presence of various phenolic compounds. The aim of the present study was to investigate the effects of olive leaf extracts on anxiety-like behaviors in an animal model of Parkinson's disease, using elevated plus maze test.

METHODS: In this experimental study, 42 rats were divided into six groups (seven rats per group): control, sham, patient and treatment (receiving extracts at doses of 50, 100 and 150 mg/kg) groups. The control group did not receive any injections, whereas the sham and patient groups received saline solutions and the treatment group received 50, 100 and 150 mg/kg of olive leaf extracts via gavage for seven weeks. All groups, except the control and sham groups, were administered unilateral 6-hydroxydopamine in the striatum, using a stereotactic device, and an animal model of Parkinson's disease was established. Three weeks after toxin injections, anxiety-like behaviors were assessed, using the elevated plus maze test.

FINDINGS: The injection of 6-hydroxydopamine caused a reduction in the time of animals' entry into the open arm and the number of entries. Administration of different concentrations of the extract caused an increase in the mentioned parameters in all treatment groups, compared to the patient group.

CONCLUSION: The results showed that oral administration of olive leaf extracts caused a significant decrease in anxiety-like behaviors, induced by 6-hydroxydopamine in an animal model of Parkinson's disease.

KEY WORDS: *Parkinson, Elevated Plus Maze Test, Anxiety-like Behavior, Olive Leaf Extract*.

Please cite this article as follows:

Hosseini SS, Hajizadeh Moghaddam A. Evaluation of the Protective Effect of Olive Leaf Extracts on Anxiety-like Behaviors in an Animal Model of Parkinson's Disease. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(7):36-43.

***Corresponding Author: A. Hajizadeh Moghaddam (PhD)**

Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, I.R.Iran

Tel: +98 11 35302453

Email: a.hajizadeh@umz.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]

[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

References

1.Bueno CH, Zangrossi Jr H, Viana MB. The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. Braz J Med Biol Res. 2005;38(11):1697-1701 .

2.Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. Oxid Med Cell Longev. 2009; 2(2):63-7.

3.Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S, O'Sullivan JD, Silburn PA, Byrne GJ, et al. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. Mov Disord. 2010;25(7):838-45.

4.Dexter David T & Jenner Peter. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms. Free Radical Biology and Medicine. 2013;62, 132-144 .

5.Pontone GM, Williams JR, Anderson KE, Chase G, Goldstein SR, Grill S, et al. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in Parkinson disease. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2013; 21(6), 520-528 .

6.Jin F, Wu Q, Lu YF, Gong QH, Shi JS. Neuroprotective effect of resveratrol on 6-OHDA-induced Parkinson's disease in rats. European journal of pharmacology. 2008; 600(1), 78-82 .

7.Antunes MS, Goes AT, Boeira SP, Prigol M, Jesse CR. Protective effect of hesperidin in a model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine in aged mice. Nutrition . 2014; 30, 1415-1422.

8.Bove J, Perier C. Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. Neuroscience. 2012;211:51-76 .

9.Vauzour D, Rodriguez-Mateos A, Corona G, Oruna-Concha MJ, Spencer JP. Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. Nutrients. 2010;2(11):1106-31.

10.Pandey KB, Rizvi SI. Plantpolyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid Med Cell Longev. 2009;2(5):270-8.

11. Abo Ghanema II, Sadek KM. Olive leaves extract restored the antioxidant perturbations in red blood cells hemolysate in streptozotocin induced diabetic rats. World Acad Sci, Engin Technol. 2012;6(4):04-29.

12.Obied HK, Prenzler PD, Omar SH, Ismael R, Servili M, Esposto S. Pharmacology of olive biophenols, Chapter 6. In book: Advances in Molecular Toxicology. Elsevier; 2012.p.195.

13.Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB.. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. J Nutr Biochem. 2004;15(9):506-16.

14.Lockyer S, Yaqoob P, Spencer JPE, Rowland I. Olive leaf phenolics and cardiovascular risk reduction: Physiological effects and mechanisms of action. Nutr Aging. 2012;1(2):125-40.

15.Nekooeian AA, Dehghani GA, Mostafavi H, Khalili A. The effect of hydroalcoholic extract of olive leaves on blood pressure in rat model of two-kidney, one-clip goldblatt hypertension. Int Cardiovasc Res J. 2011;5(1):1-6.

16.Al-Attar AM, Shawush NA. Physiological investigations on the effect of olive and rosemary leaves extracts in male rats exposed to thioacetamide. Saudi J Biol Sci. 2014;21(5):473-80.

17.Shrivastava P[1], Vaibhav K, Tabassum R, Khan A, Ishrat T, Khan MM, et al. Anti-apoptotic and anti-inflammatory effect of piperine on 6-OHDA induced Parkinson's rat model. J Nutr Biochem. 2013;24(4):680-7.

18.Khan MM, Ahmad A, Ishrat T, Khan MB, Hoda MN, Khuwaja G, et al. Resveratrol attenuates 6-hydroxydopamine-induced oxidative damage and dopamine depletion in rat model of Parkinson's disease. Brain Res. 2010;1328,139-51.

19.Khuwaja G, Khan MM, Ishrat T, Ahmad A, Raza SS, Ashafaq M, et al. Neuroprotective effects of curcumin on 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rats: behavioral, neurochemical andimmunohistochemical studies. Brain Res. 2011;1368:254-63.

20.Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in themurine elevated plus-maze test of anxiety. Pharmacol Biochem Behav. 1995;52(2):297-303.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]

21.Rezayat M, Roohbakhsh A, Zarrindast MR, Massoudi R, Djahanguiri B. Cholecystokinin and GABA interaction in the dorsal hippocampus of rats in the elevated plus-maze test of anxiety. Physiol Behav. 2005;84(5):775-82.

22.Martí MJ, Saura J, Burke RE, Jackson-Lewis V, Jiménez A, Bonastre M, et al. Striatal 6-hydroxydopamine induces apoptosis of nigral neurons in the adult rat. Brain Res. 2002;958(1):185-91.

23.Rabiei Z, Alibabaei Z, Rafieian-Kopaei M. Effects of matricaria chamomilla extract on motor coordination impairment induced in rat and determination antioxidant properties of chamomile. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(4):44-50. [In persian].

24.Deumens R, Blokland A, Prickaerts J. Modeling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. Exp Neurol. 2002;175(2):303-17.

25.Tadaiesky MT, Dombrowski PA, Figueiredo CP, Cargnin-Ferreira E, Da Cunha C, Takahashi RN. Emotional, cognitive and neurochemical alterations in a premotor stage model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2008;156(4):830-40 .

26.Sarbishegi M, Mehraein F, Soleimani M. Antioxidant role of oleuropein on midbrain and dopaminergic neurons of substantia nigra in aged rats. Iran Biomed J. 2014;18(1):16-22.

27.Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions :biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:914273.

28.Shah G, Shiri R, Dhabiliya F, Nagpal N, Mann AS. Anti-anxiety activity of cymbopogon citratus (dc.) stapf leaves extracts on the elevated plus-maze model of anxiety in mice. Pharmaco J. 2010;2(15):45-50.

29.Santos Kely Cristina dos, Kurtz Stella Maris Tessaro Figura, Müller Simony, Biavatti DM, de Oliveira RM, de Moraes Santos CA. Sedative and anxiolytic effects of methanolic extract from the leaves of Passiflora actinia. Braz Arch Biol Technol. 2006;49(4):565-73.

30.Aytul KK. Antimicrobial and antioxidant activities of olive leaf extract and its food applications. izmir institute of technology. 2010.available at:http://library.iyte.edu.tr/tezler/master/biyoteknoloji/T000831.pdf.

31.Dekanski Dragana, Selaković Vesna, Piperski Vesna, Radulovic Zeljka, Korenic Andrej & Radenovic, Lidija. Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. Phytomedicine. 2011; 18(13), 1137-1143 .

32.Johri A, Beal MF. Antioxidants in Huntington's disease. Biochim Biophys Acta. 2012;1822(5):664-74.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.7.5.4]
[DOI: 10.22088/jbums.17.7.36]