

بررسی اثر عصاره آبی- الکی برگ زیتون بر اختلال یادگیری و حافظه ناشی از آسیب نوروهای دوپامینرژیک در موش صحرایی نر

نویسندگان: آتنا ابراهیمی^۱ و اکبر حاجی زاده مقدم^{۲*}

۱. کارشناس ارشد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

۲. دانشیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir

* نویسنده مسئول: اکبر حاجی زاده مقدم

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری پارکینسون، یکی از بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی است که با اختلال یادگیری و حافظه همراه است. ترکیب‌های فنلی موجود در عصاره برگ زیتون خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارند. هدف از این مطالعه، بررسی آثار محافظتی عصاره آبی- الکی برگ زیتون بر اختلال حافظه ناشی از آسیب نوروهای دوپامینی در موش‌های صحرایی نر است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، ۴۲ سر موش به‌طور تصادفی به شش گروه «کنترل، شم، ضایعه‌دیده (۶-هیدروکسی دوپامین به ناحیه جسم مخطط به‌صورت یک‌طرفه در پایان هفته سوم تزریق‌شد) و سه گروه تیمار شده (موش‌ها عصاره برگ زیتون را در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به روش گاواژ به مدت شش هفته، روزانه دریافت کردند)»، دسته‌بندی شدند. گروه شم و ضایعه‌دیده، حلال عصاره دریافت کردند؛ سپس در پایان هفته‌های اول، دوم و سوم پس از تزریق سم، آزمون (تست) شناسایی شیء جدید انجام شد؛ آزمون چرخشی حاصل از القای آپومورفین حیوان‌ها نیز در هفته سوم پس از تزریق سم صورت گرفت.

نتایج: تخریب نوروهای دوپامینی به‌واسطه تزریق سم OHDA-6، باعث کاهش معنادار عامل تشخیص شیء جدید، طی سه هفته شده است ($P < 0/001$)؛ همچنین مصرف دوز ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ زیتون، موجب افزایش معنادار این عامل شده است ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش نشان دادند که مصرف عصاره برگ زیتون می‌تواند سبب محافظت نوروهای دوپامینی و کاهش اختلال‌های یادگیری در مدل حیوانی پارکینسونی شود.

واژگان کلیدی: ۶-هیدروکسی دوپامین، عصاره برگ زیتون، آزمون شناسایی شیء جدید.

دانشور
پژوهشی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌ودوم-شماره ۱۱۷
تیر ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۱۵

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۳/۲۳

پذیرش: ۱۳۹۴/۰۳/۲۷

مقدمه

بیماری پارکینسون، دومین بیماری تحلیل نورونی پس از آلزایمر و شایع‌ترین علت زوال عقل پیری است (۱)؛ از مشخصات این بیماری به کمبود حافظه و اختلال‌های شناختی می‌توان اشاره کرد (۲). اختلال در عملکرد شناختی، در اوایل بیماری پارکینسون رخ می‌دهد (۳)؛ در این بیماری، سازوکارهایی از قبیل سمیت حاصل از تحریک و استرس اکسیداتیو، به ازمیان رفتن نورون‌های دوپامینرژیک و اختلال‌های رفتاری و کاهش یادگیری منجر می‌شوند (۴، ۵).

یکی از مدل‌های مناسب برای القای بیماری پارکینسون و مطالعه‌ی این بیماری در حیوان‌های آزمایشگاهی، تزریق سم ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) درون جسم مخطط است؛ این سم از طریق استرس اکسایشی به واسطه تولید پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل مشتق از آن، موجب انحطاط نورونی می‌شود (۶، ۷). 6-OHDA از طریق حامل‌های انتخابی دوپامین به پایانه‌های نورون‌های دوپامینی جسم مخطط وارد می‌شود (۷)؛ در واقع، رهایی رادیکال آزاد از عوامل اصلی ازمیان رفتن نورون‌های دوپامینرژیک و اکسید شدن ماکرومولکول‌های سلولی است.

امروزه استفاده از گیاهان دارویی برای پیشگیری و کند کردن پیشرفت بیماری پارکینسون، مورد توجه محققان قرار گرفته است. ترکیب‌های فنولی موجود در گیاهان، متابولیت‌هایی ثانویه هستند که با مهار اکسیداسیون، سبب حذف رادیکال آزاد می‌شوند و مصرف این آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی، نقشی مهم در پیشگیری از بیماری‌هایی مزمن دارند که به دلیل استرس اکسایشی اتفاق می‌افتند (۸، ۹). اولئوتروپین، کافئیک اسید، وانیلیک اسید، هیدروکسی تیروزول و تیروزول از جمله مهم‌ترین فنول‌های موجود در گیاه زیتون هستند (۱۰)؛ همچنین این ترکیب‌های پلی‌فنولی طبیعی، موجب فعال‌سازی آبشار سیگنالینگ پروتئین کیناز و لیپید کیناز می‌شوند و به احتمال می‌توانند تأثیری قابل توجه، روی شکل‌پذیری سیناپسی و جریان خون

عروق مغزی داشته باشند. توانایی ترکیب‌های فنولی برای فعال‌سازی کیناز تنظیم‌کننده سیگنالینگ خارج سلولی (ERK1/2) و مسیر سیگنالینگ پروتئین کیناز B/Akt به فعال‌سازی یک عامل (فاکتور) رونویسی (CREB) cAMP response element-binding protein منجر می‌شود که این عامل، مسئول افزایش بیان نوروتروفین بوده، در تعریف حافظه مهم است و از این طریق، سبب بهبود حافظه می‌شود (۱۱)؛ بنابراین ارتباطی مستقیم، میان مصرف ترکیب‌های فنولی و بهبود حافظه وجود دارد.

آزمون شناسایی شیء جدید، رفتار طبیعی گرایش جوندگان را نسبت به جستجو شیء جدید بررسی می‌کند و به طور عمده به منظور بررسی حافظه شناسایی استفاده می‌شود؛ در واقع، این نوع حافظه توانایی شناسایی و به یادآوری شیء جدید نسبت به شیء قدیمی است (۱۲).

با توجه به اختلال یادگیری القایی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون، مطالعه حاضر انجام شده است تا نشان دهد که «آیا اثر حفاظتی عصاره برگ زیتون بر حافظه و یادگیری با استفاده از آزمون شناسایی شیء جدید می‌تواند سبب بهبود اختلال‌های یادگیری القا شده در مدل حیوانی بیماری پارکینسون شود یا خیر؟».

مواد و روش‌ها

حیوان‌ها و گروه‌های آزمایشی

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از پژوهشکده انستیتو پاستور آمل، خریداری و به اتاق حیوان‌های گروه زیست‌شناسی دانشگاه مازندران انتقال داده شدند. حیوان‌ها در شرایط آزمایشگاهی با درجه حرارت کنترل شده و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در حالی که به آب و غذا به‌جز هنگام آزمایش‌ها به صورت نامحدود دسترسی داشتند، نگهداری می‌شدند. آزمایش‌ها یک هفته پس از انتقال موش‌ها به مکان حیوان‌خانه به منظور سازگاری با محیط و

دوپامینرژیک)، چرخش‌هایی پی‌درپی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده نشان‌می‌دهند؛ تعداد این چرخش‌ها در واحد زمان، معیاری از شدت تخریب نورونی در جسم مخطط و تأثیر مداخله است؛ برای اجرای این آزمون، موش‌ها ابتدا در داخل یک استوانه پلکسی گلاس شفاف قرار داده شدند و به آنها ۵ دقیقه برای سازش با محیط زمان داده شد؛ سپس آپومورفین با غلظت ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت محلول در سالیین حاوی اسید آسکوربیک ۰/۱ درصد به صورت درون‌صفافی به موش‌ها تزریق شد و ۱ دقیقه پس از تزریق، به مدت ۱ ساعت، تعداد چرخش‌ها به سمت راست عدد منفی و به سمت چپ عدد مثبت ثبت شد؛ در پایان تعداد چرخش خالص موش‌ها به یک طرف با جمع جبری اعداد به دست آمده محاسبه شد (۱۵).

آزمون شناسایی شیء جدید

اناسور و دلا سور در سال ۱۹۸۸ برای نخستین بار، آزمون شناسایی شیء جدید (NORT) Novel Object Recognition Test را به منظور بررسی یادگیری و حافظه معرفی کردند (۱۶). دستگاه یادگیری NORT از جنس چوب و مربعی شکل به ابعاد ۶۰×۸۰ سانگروهتر به ارتفاع ۵۰ سانگروهتر است. نور مناسب توسط یک لامپ ۶۰ واتی که در ارتفاع ۶۰ سانتی‌متری از مرکز آن قرار دارد، تأمین می‌شود. اشیاء تشخیص توسط حیوان از جنس چوب به سه شکل مثلثی، هرمی و استوانه‌ای به طول ۷ سانتی‌متر بودند.

این آزمون، طی چهار روز پیاپی در پایان سه هفته متوالی انجام شد. روزهای اول، دوم و سوم به آشنایی موش‌ها با دستگاه اختصاص داشتند که فاز عادت نام دارد؛ به این صورت که موش در دستگاه به مدت ۲ دقیقه بدون شیء به جستجو می‌پردازد؛ در روز چهارم مرحله اول فاز آشنایی آزمون (T1)، دو شیء هم‌شکل در دو گوشه مخالف دستگاه گذاشته شدند؛ حیوان به مدت ۲ دقیقه در میان این دو شیء در وسط دستگاه قرار داده شد.

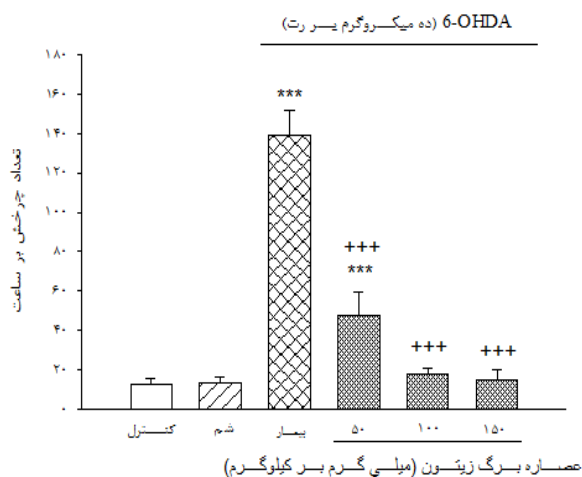
با پیروی از قوانین و مقررات مراقبت و استفاده از حیوان‌های آزمایشگاهی انجام گرفتند که مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوان‌های آزمایشگاهی دانشگاه مازندران بودند.

حیوان‌ها به طور تصادفی به شش گروه شامل گروه‌های «کنترل، شم، ضایعه‌دیده (۶-هیدرووکسی دوپامین) و سه گروه تیمار شده با عصاره هیدروالکلی برگ گیاه زیتون» دسته‌بندی شدند. گروه‌های شم و ضایعه‌دیده، حلال عصاره و سه گروه تیمار شده به روش گاواژ به مدت شش هفته، روزانه عصاره برگ زیتون را به ترتیب در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند (۱۳).

سه هفته پس از تیمار با عصاره، تمامی گروه‌ها به‌غیر از گروه کنترل با استفاده از کتامین ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، بیهوش و با کمک دستگاه استرنوتاکس (stoelting, USA) و اطلس پاکسینوس و واتستون جراحی شدند. کانول گذاری در جسم مخطط نیمکره راست مغز با مختصات برگما ۲/۵ میلی‌متر از شیار میانی به طرف راست، ۱ میلی‌متر به سمت عقب و ۴/۵ میلی‌متر از سطح جمجمه به عمق انجام شد. تزریق درون جسم مخطط به کمک سرنگ‌های ۲ میلی‌لیتری از طریق کانول تزریقی شماره ۲۷ انجام گرفت. محلول 6-OHDA با غلظت ۱۰ میکروگرم بر ۲ میکرولیتر در اسکوربیک اسید- سالیین ۰/۱ درصد در جسم مخطط طرف راست به‌آهستگی تزریق شد (۱۴)؛ گروه شم نیز به کمک سرنگ‌های ۲ میلی‌لیتری در ادامه برای بررسی اختلال حافظه و یادگیری در پایان هفته‌های اول، دوم و سوم پس از تزریق سم، آزمون شناسایی شیء جدید انجام شد.

آزمون‌های رفتاری

رفتار چرخش القاشده با آپومورفین: تزریق سم ۶-هیدرووکسی دوپامین، سبب تخریب گسترده نورونی در جسم مخطط شد. سه هفته پس از جراحی، موش‌ها در قبال تزریق آپومورفین (آگونست گیرنده‌های



نمودار ۱. تعداد کل دفعات چرخش القا شده با تزریق داخل صفاقی آپومورفین در هفته سوم پس از جراحی ***اختلاف معنادار با گروه کنترل ($p < 0.001$)
+++ اختلاف معنادار با گروه ضایعه دیده ($p < 0.001$)

آزمون شناسایی شیء جدید در پایان هفته اول
با توجه به نتایج نمودار ۲، درصد یادگیری در گروه شم نسبت به گروه کنترل در پایان هفته اول، تغییری معنی دار را نشان نداد. اما در گروه ضایعه دیده، کاهش معنادار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. درصد یادگیری در گروه های تیمار شده با دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون، مانند گروه ضایعه دیده، کاهش معنی دار را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد؛ البته در گروه تیمار با دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، این کاهش نسبت به گروه کنترل، کمتر مشاهده شد؛ همچنین پایان هفته اول گروه تیمار شده با دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون، اختلال یادگیری ایجاد شده با سم را به طور معناداری در مقایسه با گروه ضایعه دیده کاهش داد (نمودار ۲).

در مرحله دوم فاز آزمون (T2)، شیئی جدید، جایگزین یکی از آن دو شیء یکسان در مرحله T1 شد؛ حیوان در این مرحله با یک وسیله آشنا (F) و یک وسیله جدید (N)، روبه رو شد. جستجو اکتشاف هر شیء به واسطه نزدیکی بینی حیوان با اشیاء به فاصله ۲ سانتی متر یا کمتر مورد نظر بود. زمان اکتشاف در T1 و T2 برای هر شیء سنجیده شد. بر این اساس، زمان اکتشاف برای شیء F در T1 و همچنین برای شیء F و N در T2 به دست آمد. شاخص تشخیص (D) به صورت زیر محاسبه شد (۱۷).

$$\text{شاخص تشخیص} = \frac{\text{زمان لمس شیء جدید}}{\text{زمان لمس شیء جدید} + \text{زمان لمس شیء قدیم}} \times 100$$

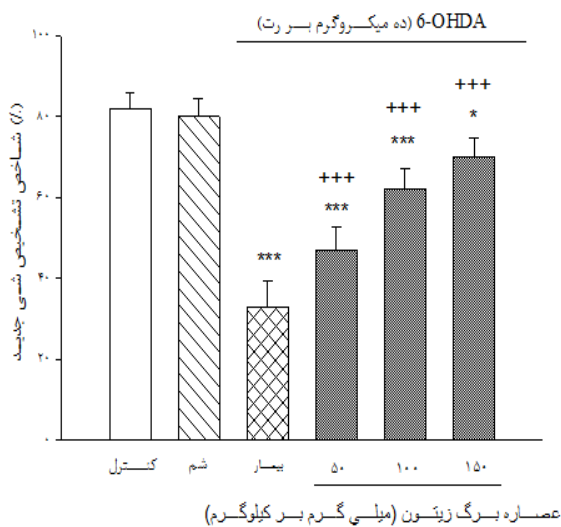
تجزیه و تحلیل داده ها

محاسبات از طریق انجام روش آنالیز واریانس یک طرفه به کمک نرم افزار SPSS انجام شد؛ سپس، سطح معنی داری، داده ها به کمک Tukey بررسی شدند. از لحاظ آماری P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده و برای رسم نمودارها از نرم افزار سیگما پلات استفاده شد. تعداد موش ها در هر گروه ۷ سر بود.

نتایج

رفتار چرخش القا شده با آپومورفین: با توجه به نمودار ۱، نتایج حاصل از این آزمون در پایان هفته سوم پس از تزریق 6-OHDA، القای مدل بیماری پارکینسون را در گروه های تجربی تأیید کرد؛ در این آزمایش، تعداد چرخش های القایی میان گروه های کنترل و شم در هفته سوم بررسی شد. با توجه به نمودار ۱، نتایج به دست آمده، تغییری معنی دار را در تعداد چرخش های خالص گروه شم نسبت به گروه کنترل نشان نمی دهند؛ همچنین، تعداد چرخش خالص حیوان های گروه ضایعه دیده در مقایسه با گروه کنترل، افزایشی معنادار یافت و در گروه های تیمار شده با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن عصاره برگ زیتون، تعداد چرخش ها به طرف مقابل بدن کاهش یافتند.

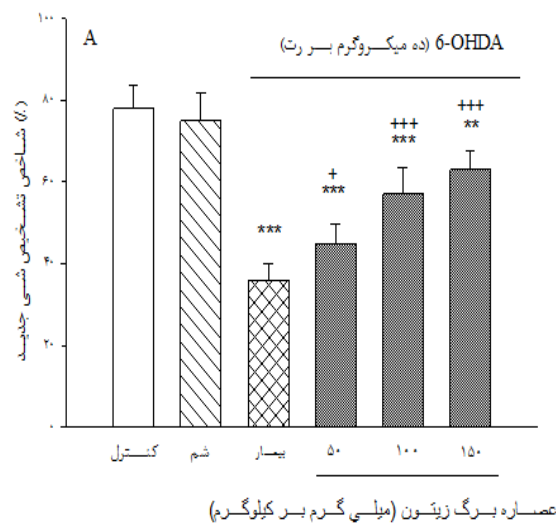
آزمون شناسایی شیء جدید در پایان هفته سوم
با توجه به نتایج نمودار، همچنان، کاهش معنادار درصد یادگیری گروه تیمار شده با دوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره برگ زیتون در پایان هفته سوم در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد و مشابه هفته دوم، افزایش معنادار درصد یادگیری در گروه های تیمار شده با عصاره در مقایسه با گروه ضایعه دیده مشاهده شده است (نمودار ۳).



نمودار ۴. اثر عصاره برگ زیتون بر اختلال های یادگیری در آزمون شناسایی شیء جدید
اختلاف معنادار با گروه کنترل ($P < 0/05$: **, $P < 0/001$: ***)
اختلاف معنادار با گروه ضایعه دیده ($p < 0/001$: +++)

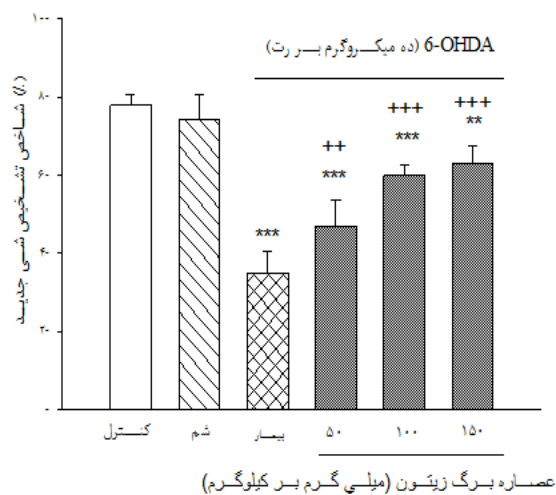
بحث

بررسی نتایج این تحقیق نشان می دهد که تزریق 6-OHDA به ناحیه جسم مخطط مغز به واسطه ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون، موجب بروز اختلال های یادگیری در گروه ضایعه دیده شده است و مصرف عصاره برگ زیتون، اختلال های یادگیری القایی ناشی از سم ۶- هیدروکسی دوپامین را به صورت معنی داری کاهش داده، باعث بهبود حافظه و توانایی یادگیری این موش ها نسبت به گروه ضایعه دیده شد.



نمودار ۲. اثر عصاره برگ زیتون بر اختلال های یادگیری در آزمون شناسایی شیء جدید
اختلاف معنادار با گروه کنترل ($P < 0/01$: **, $P < 0/001$: ***)
اختلاف معنادار با گروه ضایعه دیده ($p < 0/001$: +++, $p < 0/05$: +)

آزمون شناسایی شیء جدید در پایان هفته دوم
با توجه به نتایج نمودار ۳، کاهش معنادار درصد یادگیری گروه های تیمار شده با دوزهای مختلف عصاره برگ زیتون در پایان هفته دوم، مشابه هفته اول در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. اما افزایش معنادار درصد یادگیری در گروه های تیمار شده با عصاره در مقایسه با گروه ضایعه دیده مشاهده شده است (نمودار ۳).



نمودار ۳. اثر عصاره برگ زیتون بر اختلال های یادگیری در آزمون شناسایی شیء جدید
اختلاف معنادار با گروه کنترل ($P < 0/01$: **, $P < 0/001$: ***)
اختلاف معنادار با گروه ضایعه دیده ($p < 0/001$: +++, $p < 0/01$: ++)

همچنین مشخص شده که تغذیه با توت سیاه از طریق سازوکار درگیر در افزایش رگ‌زایی، افزایش جریان خون در شکنج دندان‌های هیپوکمپ و تنظیم بالادست ژن‌های درگیر یادگیری در هیپوکمپ، سبب بهبود حافظه کاری (حافظه کوتاه‌مدت) و عملکرد شناختی در موش‌های مسن می‌شود و پلی‌فنول‌های موجود در شراب قرمز نیز، تأثیری مثبت، روی عملکرد حافظه فضایی دارد (۱۰). عصاره برگ زیتون، دارای ترکیب‌های فنولی مهم مختلفی است که تأثیرهای فارماکولوژیکی مختلف را القامی‌کنند؛ این ترکیب‌ها دارای خواص آنتی‌اکسیدانی وسیعی هستند و موجب از میان بردن رادیکال‌های آزاد می‌شوند (۲۴).

مطالعه‌ای، آسیب سلول‌های CA1 هیپوکمپ را دلیل فراموشی و کمبود حافظه در بیماری اسکیمی معرفی کرد؛ برگ زیتون، اثر محافظتی نوروئی روی سلول‌های CA1 هیپوکمپ در این بیماری دارد و درمان با این عصاره، سبب کاهش مرگ سلول‌های مغزی در ناحیه CA1 هیپوکمپ می‌شود (۲۵). فار و همکارانش گزارش کردند که زیتون، تأثیرهایی مفید، روی حافظه و یادگیری در بیماری‌های وابسته به سن، مانند آلزایمر دارد و باعث بهبود استرس اکسایشی القاشده با پروتئین آمیلوئید بتا از طریق افزایش سطح گلوکاتینون و افزایش فعالیت گلوکاتینون ردوکتاز و سوپراکسیددسموتاز می‌شود (۲۶).

نتیجه این پژوهش نشان می‌دهد که مصرف عصاره برگ زیتون، به احتمال به واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی، سبب محافظت نوروئی‌های دوپامینرژیک در برابر آسیب نوروئی ناشی از سم 6-OHDA می‌شود و می‌تواند نقشی بسزا، روی حافظه بیماران پارکینسونی داشته باشد و اختلال‌های یادگیری ناشی از مسمومیت با 6-OHDA را کاهش دهد؛ اما تحقیق‌هایی بیشتر برای روشن کردن سازوکار آنزیمی و مولکولی اثر عصاره لازم‌اند و پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده، اثر عصاره بر سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بررسی شود.

همچنین، علایم بیماری بر اثر تزریق 6-OHDA مطابق با علایم بیماری پارکینسون است (۱). تزریق نوروتوکسین 6-OHDA در جسم مخطط به کاهش دوپامین در این ناحیه منجر می‌شود (۱۸).

نلسون و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش کردند که تزریق سم ۶-هیدروکسی دوپامین در هسته و پوسته نوکلئوس آکمبونس، سبب تخلیه دوپامین در این هسته و اختلال در حافظه می‌شود و شناسایی اشیاء را مختل می‌کند (۱۲). سی و همکارانش (۲۰۱۰) با بررسی اختلال‌های رفتاری در هفته چهارم پس از تزریق داروی MPTP گزارش کردند که اختلال در شناخت اشیاء در آزمون شناسایی اشیاء جدید، از اختلال‌های حرکتی ناشی نمی‌شود؛ بلکه سم MPTP، سبب التهاب نوروئی و کمبود نوروئی در هیپوکمپ می‌شود و از میان رفتن نوروئی‌های دوپامینرژیک را در پی دارد (۱۹). استرس اکسایشی به شدت در پاتوژنز بیماری پارکینسون، دخیل است (۲۰)؛ در راستای این مطالعه، برخی از پژوهش‌ها، تأثیر مصرف عصاره‌های گیاهی را بر حافظه و یادگیری گزارش کردند.

به تازگی نشان داده شده که مصرف آب‌انگور و زغال‌اخته در افراد مسن دارای اختلال خفیف شناختی، پس از دوازده هفته، سبب بهبود عملکرد حافظه در این افراد می‌شود؛ علاوه بر این، مکمل‌های زغال‌اخته می‌توانند سبب بهبود حافظه شناسایی اشیاء در حافظه فضایی شوند؛ در واقع، مکمل‌های زغال‌اخته به صورت غیرمستقیم، روی شکنج دندان‌های و سایبیکولوم هیپوکمپ اثر گذاشته، سبب نوروئی‌زایی در شکنج دندان‌های هیپوکمپ می‌شود و از این طریق، حافظه فضایی را بهبود می‌بخشد (۲۱)؛ در مطالعه‌ای دیگر که روی گیاه جینک‌گیلو با انجام گرفت، مشخص شد که عصاره برگ این گیاه، باعث کاهش اختلال‌های فعالیت‌های مغزی و بهبود حافظه کوتاه‌مدت در حیوانات و انسان‌های درگیر اختلال شناختی می‌شود (۲۲، ۲۳).

سپاس و قدردانی

این تحقیق با حمایت حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران به انجام رسیده است که بدین وسیله از ایشان قدردانی می شود.

منابع

- Nagatsu T. Amine-related neurotoxins in Parkinson's disease: past, present, and future. *Neurotoxicology and Teratology* 2002;24(5):565-9.
- De Wied D. Neuropeptides in learning and memory processes. *Behavioural Brain Research* 1997;83(1):83-90.
- Chaudhuri K, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *The Lancet Neurology* 2009;8(5):464-74.
- Browne SE, Bowling AC, Macgarvey U, Baik MJ, Berger SC, Muquit MM, et al. Oxidative damage and metabolic dysfunction in Huntington's disease: selective vulnerability of the basal ganglia. *Annals of Neurology* 1997;41(5):646-53.
- Cilia R. How neurodegeneration, dopamine and maladaptive behavioral learning interact to produce impulse control disorders in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* 2012;2(4):195-9.
- Sachs C, Jonsson G. Mechanisms of action of 6-hydroxydopamine. *Biochemical Pharmacology* 1975;24(1):1-8.
- Kaakkola S, Teräväinen H. Animal models of parkinsonism. *Pharmacology and Toxicology* 1990;67(2):95-100.
- Dewapriya P, Himaya S, Li Y-X, Kim S-K. Tyrosol exerts a protective effect against dopaminergic neuronal cell death in *in vitro* model of Parkinson's disease. *Food Chemistry* 2013;141(2):1147-57.
- Ebadi M, Srinivasan SK, Baxi MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 1996;48(1):1-19.
- Kountouri A, Mylona A, Kaliora A, Andrikopoulos N. Bioavailability of the phenolic compounds of the fruits (drupes) of *Olea europaea* (olives): Impact on plasma antioxidant status in humans. *Phytomedicine* 2007;14(10):659-67.
- Kovacsova M, Barta A, Parohova J, Vrankova S, Pechanova O. Neuroprotective mechanisms of natural polyphenolic compounds. *Acta Nerv Super Rediviva* 2010;52(3):181-6.
- Nelson AJ, Cooper MT, Thur KE, Marsden CA, Cassaday HJ. The effect of catecholaminergic depletion within the prelimbic and infralimbic medial prefrontal cortex on recognition memory for recency, location, and objects. *Behavioral Neuroscience* 2011;125(3):396.
- Nekooeian A, Dehghani G, 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. *Iran Cardiovasc Research Journal* 2011;5(1):1-6.
- Shrivastava P, 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. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013;24(4):680-7.
- 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 and immunohistochemical studies. *Brain Research* 2011;1368:254-63.
- Gervais NJ, Jacob S, Brake WG, Mumby DG. Systemic and intra-rhinal-cortical 17- β estradiol administration modulate object-recognition memory in ovariectomized female rats. *Hormones and Behavior* 2013;64(4):642-52.
- Gourgiotis I, Kampouri NG, Koulouri V, Lempeis IG, Prasinou MD, Georgiadou G, et al. Nitric oxide modulates apomorphine-induced recognition memory deficits in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2012;102(4):507-14.
- Suzuki K, Okada K, Wakuda T, Shinmura C, Kameno Y, Iwata K, et al. Destruction of dopaminergic neurons in the midbrain by 6-hydroxydopamine decreases hippocampal cell proliferation in rats: reversal by fluoxetine. *PLoS One* 2010;5(2).
- Sy H-N, Wu S-L, Wang W-F, Chen C-H, Huang Y-T, Liou Y-M, et al. MPTP-induced dopaminergic degeneration and deficits in object recognition in rats are accompanied by neuroinflammation in the hippocampus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2010;95(2):158-65.

20. Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Animal models of Parkinson's disease. *Bioessays* 2002;24(4):308-18.
21. Vauzour D. Dietary polyphenols as modulators of brain functions: biological actions and molecular mechanisms underpinning their beneficial effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012.
22. Itil T, Eralp E, Ahmed I, Kunitz A, Itil K. The pharmacological effects of ginkgo biloba, a plant extract, on the brain of dementia patients in comparison with tacrine. *Psychopharmacology Bulletin* 1997;34(3):391-7.
23. Shif O, Gillette K, Damkaoutis CM, Carrano C, Robbins SJ, Hoffman JR. Effects of Ginkgo biloba administered after spatial learning on water maze and radial arm maze performance in young adult rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2006;84(1):17-25.
24. Fernández-Bolaños JG, López Ó, López-García MÁ, Marset A. Biological Properties of Hydroxytyrosol and Its Derivatives. *ChemInform* 2013;44(29).
25. Zamani M, Hassanshahi J, Soleimani M, Zamani F. Neuroprotective effect of olive oil in the hippocampus CA1 neurons following ischemia: Reperfusion in mice. *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 2013;4(2):164.
26. Farr SA, Price TO, Dominguez LJ, Motisi A, Saiano F, Niehoff ML, et al. Extra virgin olive oil improves learning and memory in SAMP8 mice. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012;28(1):81-92.