

## مقایسه‌ی اثر آب انگور قرمز و ورزش بر روی موش‌های صحرایی نر پارکینسونی شده

فاطمه اشراقی جزی<sup>۱</sup>، دکتر حجت‌اله علایی<sup>۲</sup>، دکتر حمید عزیزی ملک‌آبادی<sup>۳</sup>، دکتر علی اصغر پیله‌وریان<sup>۴</sup>، مهین غروی نائینی<sup>۵</sup>، محمد صالح احمدی<sup>۶</sup>، عماد شاه منصورى<sup>۷</sup>، زهرا سیاهمرد<sup>۱</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** آب انگور قرمز دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی است. از سوی دیگر گزارش شده است که تحلیل نورونی به وسیله‌ی تولید اکسیدان‌ها در مجموعه‌های نورونی اتفاق می‌افتد. همچنین ورزش نیز می‌تواند اثرات حفاظتی روی نورون‌های دوپامینرژیک مغز داشته باشد. بنابراین به نظر می‌رسد که آب انگور قرمز و ورزش بتوانند مانع از تخریب نورونی در بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی شوند. در این مطالعه، اثر آب انگور قرمز بر بیماری پارکینسون و مقایسه‌ی تأثیر آن با ورزش مورد بررسی قرار گرفت.

**روش‌ها:** جهت ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون، بخش متراکم جسم سیاه در موش‌های صحرایی با تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به طور یک طرفه در دستگاه استرئوتاکس تخریب شد. دو هفته پس از جراحی، حیوانات به مدت یک ماه تحت تیمار آب انگور قرمز و ورزش قرار گرفتند. به منظور ارزیابی میزان تخریب، موش‌های صحرایی به صورت درون صفاقی آپومورفین دریافت کردند. تعداد چرخش‌های حاصل به مدت یک ساعت پس از تزریق شمرده شد. این چرخش‌ها پارامتر اصلی برای سنجش بیماری پارکینسون در موش صحرایی بود.

**یافته‌ها:** در گروه پارکینسونی که آب انگور دریافت کردند، تعداد چرخش‌های حاصل از تزریق آپومورفین در مقایسه با گروه پارکینسونی که آب انگور دریافت نکرده بودند، کاهش پیدا کرد. علاوه بر این، گروه پارکینسونی در مقایسه با گروه شم چرخش‌های بیشتری از خود نشان دادند. این نتایج نشان داد که از یک طرف نوروتوکسین 6-OHDA می‌تواند در موش‌های صحرایی ایجاد پارکینسون کند که اثرات آن با تزریق آگونیست دوپامین به صورت چرخش بروز می‌کند. از سوی دیگر، آب انگور قرمز می‌تواند تعداد این چرخش‌ها را کاهش دهد و در بهبودی آن نقش مؤثری داشته باشد. ورزش نیز در گروه‌های پارکینسونی تیمار شده تعداد چرخش‌ها را در مقایسه با گروه پارکینسونی کاهش داد. همچنین در گروه‌های پارکینسونی تیمار شده، آب انگور قرمز در مقایسه با ورزش چرخش‌ها را به طور چشمگیری کاهش داد.

**نتیجه‌گیری:** جسم سیاه جایگاه اصلی ترشح دوپامین است که در کنترل حرکات ارادی و هماهنگی در وضعیت عضلات اسکلتی نقش مؤثری را ایفا می‌کند. با توجه به این که در این مطالعه، 6-OHDA تخریب‌کننده‌ی این ناحیه از مغز بود، غلظت دوپامین را کاهش داد و پارکینسون ایجاد نمود. آب انگور قرمز ممکن است از طریق جبران غلظت دوپامین در مراکز دیگری از سیستم اعصاب مرکزی باعث بهبودی این بیماری شود. ورزش نیز شاید با افزایش ترازهای دوپامین در مغز در بهبود بیماری پارکینسون نقش مؤثری داشته باشد، اما به دلیل ایجاد استرس در بدن اثرات درمانی کمتری نسبت به آب انگور قرمز دارد.

**واژگان کلیدی:** بیماری پارکینسون، آب انگور قرمز، ورزش، آپومورفین، ۶-هیدروکسی دوپامین.

### مقدمه

بیماری تحلیل برنده‌ی نورونی است (۱) که در اثر تخریب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه و

بیماری پارکینسون پس از بیماری آلزایمر، دومین

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان، اصفهان، ایران

<sup>۴</sup> استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۵</sup> عضو هیأت علمی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۶</sup> سرپرست جهاد کشاورزی بانه، کردستان، ایران

<sup>۷</sup> عضو پژوهشکده‌ی گیاهان دارویی، جهاد کشاورزی اصفهان، اصفهان، ایران

نظیر افسردگی، فشار خون بالا، آلزایمر و اعتیاد آمده است. ورزش می تواند میزان آزادسازی نوروترانسمیترها نظیر گلوتامات، دوپامین، استیل کولین و سروتونین را در مغز تغییر دهد (۸). شواهد نشان می دهد که ورزش سیستم دوپامینرژیک مغز را فعال کرده، دوپامین موجود در جسم مخطط را افزایش می دهد. این یافته ها وجود این احتمال را افزایش می دهد که ورزش باعث کاهش آسیب پذیری نورون های دوپامینرژیک نسبت به 6-OHDA می شود (۹). بنابراین با توجه به مطالب پیش گفته و نیز مطالعات انجام شده در مورد اثرات ورزش و آب انگور روی سیستم عصبی، هدف این تحقیق ارزیابی اثر درمانی آب انگور قرمز بر روی بیماری پارکینسون و مقایسه ی آن با تأثیر ورزش روی این بیماری بود.

### روش ها

در این مطالعه از ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده ی وزنی ۳۲۰-۲۷۰ گرم به طور تصادفی استفاده شد. این حیوانات در شرایط استاندارد و دوره ی تاریکی/روشنایی ۱۲ ساعته و در دمای معمولی و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری و به ۴ گروه ۶ تایی زیر تقسیم شدند: گروه آسیب دیده با دریافت آب انگور قرمز (GJ+L)، گروه شم (Sh)، گروه آسیب دیده بدون درمان (L) و گروه آسیب دیده درمان شده با ورزش (Ex+L).

حیوانات سه روز پیش از عمل جراحی با محیط آزمایش آشنا شدند. سپس با تزریق درون صفاقی کتامین با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و زایلازین ۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند. سر موش های صحرایی به کمک

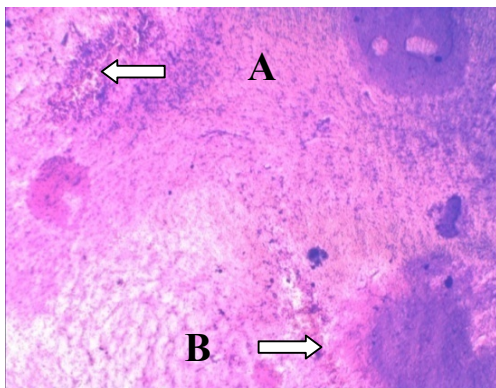
هسته های قاعده ای ایجاد می شود (۲). یافته ها نشان می دهند که مصرف عصاره های گیاهی بر بیماری پارکینسون تأثیر دارد؛ به طوری که مصرف خوراکی عصاره ی گیاه Ginseng باعث توقف تخریب سلولی در جسم سیاه و کاهش ظهور اختلالات عملکردی در موش های پارکینسونی شده می شود (۳). در مطالعه ای دیگر که روی گیاه ژنگگو بیلوبا انجام گردید، مشخص شد که عصاره ی برگ این گیاه باعث کاهش اختلالات رفتاری ناشی از آسیب های ایجاد شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین (6-hydroxydopamine یا 6-OHDA) می شود (۴). همچنین مطالعه روی گیاه *Delphinium denudatum* نشان داد که پیش درمان موش های صحرایی با عصاره ی الکلی این گیاه، اثرات مخرب سم عصبی 6-OHDA را در جسم سیاه و جسم مخطط کاهش می دهد (۵). همچنین مشخص شده است که شیرهی انگور منبع غنی از پلی فنول هایی نظیر فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها و غیر فلاونوئیدهایی نظیر رسوراترول می باشد (۶) که همگی از آنتی اکسیدان های فعال هستند. مطالعات انجام شده بر روی آب انگور نشان داده است که ترکیبات آنتی اکسیدانی موجود در آن، باعث بهبود فعالیت های حرکتی و حافظه در موش های صحرایی سالم می شود (۷) و همچنین باعث کاهش اثرات مخرب استرس اکسیداتیو روی بخش هایی از سیستم عصبی مرکزی نظیر جسم سیاه و جسم مخطط می گردد (۶). در مطالعات اشاره شده است که استرس اکسیداتیو با تولید رادیکال های آزاد، سیستم های آنتی اکسیدانی مغز را تضعیف می کند و مغز در برابر اثرات مخرب آن آسیب می بیند (۷). از طرف دیگر گزارش هایی مبنی بر اثرات درمانی ورزش بر روی بسیاری از بیماری ها و مشکلات

سه تا چهار روز دوره‌ی بهبودی، حیوانات در قفس‌های سه تایی قرار گرفتند و برای انجام آزمایشات به آزمایشگاه بازگردانده شدند.

در این پژوهش از آب انگور قرمز با غلظت ۵۰ درصد استفاده شد (۷). بدین منظور ابتدا انگورهای قرمز با نام علمی *Vitis vinifera* با واریته‌ی خوشنام از باغات جهاد کشاورزی شهرستان بانه واقع در استان کردستان تهیه گردید. قابل ذکر است در این باغات از هیچ نوع سم ضد آفت استفاده نشده است. پس از تمیز کردن و شستشوی انگورها، حبه‌ها از خوشه‌ها جدا و بسته‌بندی و فریز شدند. به منظور تازه ماندن آب انگور و جلوگیری از ترش شدن آن، انگورها به مرور آبگیری شدند. برای تهیه‌ی آب انگور با غلظت ۵۰ درصد ابتدا میانگین آب مصرفی روزانه‌ی موش‌های صحرایی در گروه‌های سه تایی به مدت یک هفته اندازه‌گیری و سپس به نسبت ۵۰:۵۰ آب انگور قرمز و آب معمولی مخلوط گردید. حیوانات به مدت یک ماه آب انگور ۵۰ درصد را به عنوان منبع آب استفاده کردند. برای جلوگیری از تغییر مواد محلول در آب انگور، ظروف محتوی آب انگور به طور روزانه تعویض شدند.

برای ورزش دادن اجباری موش‌های صحرایی در گروه Ex + L، از دستگاه تردمیل مخصوص حیوانات استفاده شد. به منظور خو گرفتن موش‌های صحرایی با دستگاه، یک روز قبل از جراحی به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه تردمیل گذاشته شدند. پس از گذشت دو هفته از زمان جراحی و سپس انجام آزمایش‌های رفتاری، حیوانات روزانه دو بار و هر بار به مدت ۱۵ دقیقه (۱۲) با سرعت ۱۷ متر در دقیقه و به مدت یک ماه مجبور به دویدن شدند. در روزهای اول ورزش، موش‌های صحرایی با دریافت شوک الکتریکی از

میله‌ی دهانی جلویی و میله‌های داخل گوشی در دستگاه استرنوتاکس ثابت شد. پس از ایجاد برشی طولی در حد فاصل چشم‌ها و گوش‌ها، سطح روی جمجمه تمیز گردید و سپس بخش متراکم جسم سیاه (SNC) با مختصات  $AP: -4/8$ ،  $DV: 8/2$  و  $ML: 1/6$  (۱۰) روی سطح جمجمه با کمک دستگاه تنظیم و علامت‌گذاری شد. پس از سوراخ کردن محل علامت‌گذاری شده به کمک دریل دندان‌پزشکی، ۱۶ میکروگرم 6-OHDA در ۴ میکرولیتر محلول نمکی ۰/۹ درصد که حاوی اسید اسکوربیک ۰/۲ درصد بود، به طور یک طرفه درون SNC چپ مغز تزریق شد. تزریقات با سرنگ همیلتون ۵۰ میکرولیتری و با کمک پمپ Microinjection با سرعت یک میکرولیتر در دقیقه در مدت ۴ دقیقه انجام شد. به منظور جلوگیری از بازگشت محلول به درون سرنگ و نیز برای انتشار بهتر محلول درون SNC، سر سوزن به مدت ۳ دقیقه پس از تزریق در جای خود باقی ماند. نیم ساعت قبل از تزریق محلول 6-OHDA، داروی دزیپرامین ۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طور درون صفاقی تجویز شد. این تزریق به منظور حفاظت از مسیرهای نورادرنژیکی انجام گردید (۱۱). در گروه ششم نیز اعمال جراحی به همین ترتیب انجام شد با این تفاوت که به جای محلول 6-OHDA، ۴ میکرولیتر محلول نمکی ۰/۹ درصد که محتوی اسید اسکوربیک ۰/۲ درصد بود، به مغز حیوانات تزریق گردید. به منظور جلوگیری از عفونت‌های بعدی در پایان جراحی، آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین به حیوانات زده شد. پس از اتمام عمل جراحی، حیوانات جراحی شده تا زمان به هوش آمدن به اتاقی با دمای مناسب منتقل و پس از به هوش آمدن به طور انفرادی نگه داشته شدند. پس از گذشت



شکل ۱. اسکن فوتومیکروگراف مقطع کرونال (۵۰ میکرون) که نشانگر محل تزریق درون SNc می‌باشد. A: بخش متراکم جسم سیاه که در اثر تزریق 6-OHDA تخریب شد. B: مسیر عبور سوزن تزریق

به منظور مقایسه‌ی نتایج به دست آمده، از آزمون‌های غیر پارامتریک Wilcoxon (مقایسه‌ی قبل و بعد هر گروه)، Mann-Whitney (مقایسه‌ی دو به دوی گروه‌ها) و Kruskal-Wallis (مقایسه‌ی همه‌ی گروه‌ها با یکدیگر) استفاده شد. تفاوت در سطح  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی گردید.

#### یافته‌ها

نتایج نشان داد که در گروه Sh قبل و بعد از دوره‌ی تیمار چرخش قابل ملاحظه‌ای ثبت نشد و در گروه L تفاوت معنی‌داری بین میانگین قبل و بعد از دوره‌ی تیمار مشاهده نگردید، در حالی که در گروه GJ+L تفاوت معنی‌دار بین میانگین تعداد کل چرخش‌ها قبل و بعد از دوره‌ی تیمار مشاهده شد ( $P < 0/05$ ) و همچنین در گروه Ex+L تفاوت معنی‌داری بین میانگین تعداد کل چرخش‌ها قبل و بعد از دوره‌ی تیمار مشاهده گردید ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱).

میله‌های انتهایی تردمیل مجبور به دویدن و فاصله گرفتن از میله‌ها می‌شدند. در روزهای بعد حیوانات یاد گرفتند بدون برخورد به میله‌ها در دستگاه بدونند.

دو هفته پس از عمل جراحی، برای اثبات ایجاد بیماری پارکینسون و تخمین شدت تخریب، آپومورفین با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طور درون صفاقی به حیوانات تزریق شد (۱۳). آپومورفین به عنوان آگونیست دوپامین روی گیرنده‌های دوپامینی پس سیناپسی اثر گذاشته، باعث می‌شد که موش‌ها به سمت مقابل ناحیه‌ی تخریب شده بچرخند (۱۴). پس از تزریق آپومورفین، حیوانات به مدت یک ساعت درون محفظه‌ی شفاف به ابعاد  $28 \times 28 \times 50$  سانتی‌متر قرار گرفتند و چرخش‌های آن‌ها به سمت ناحیه‌ی تخریب شده و سمت مقابل ناحیه‌ی تخریب شده شمرده و ثبت گردید. این چرخش‌ها پارامتر اصلی برای اثبات ایجاد تخریب یک طرفه و تخمین شدت آن بود (۱۵). پس از اتمام دوره‌ی یک ماهه‌ی تیمار، آزمایش‌های رفتاری دوباره تکرار گردید.

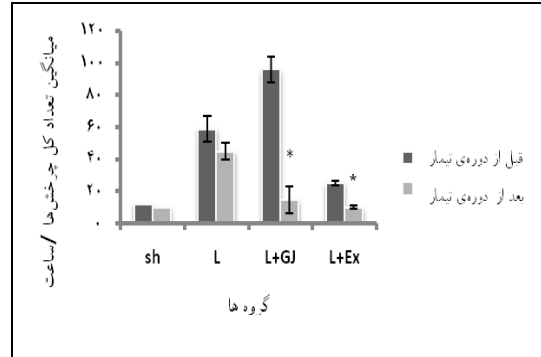
در پایان تمام آزمایشات، تمام حیوانات با دوز بالای کتامین و زایلازین به طور عمقی بیهوش شده و با تزریق درون قلبی محلول نمکی ۰/۹ درصد و فرمالین ۱۰ درصد پرفیوژن شدند. مغزها پس از خارج شدن از مجموعه به مدت یک هفته درون فرمالین نگهداری و سپس برش‌های بافتی به ضخامت ۵۰ میکرومتر با استفاده از میکروتوم تهیه شد. به منظور تأیید محل تخریب، برش‌ها پس از رنگ‌آمیزی با cresyl violet تحت بررسی بافتی قرار گرفتند (۱۴، ۱۰) و تنها حیواناتی که درستی محل تخریب در آن‌ها تأیید شد، در آنالیز آماری شرکت داده شدند (شکل ۱).

در مقایسه‌ی میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته بین گروه‌های Sh و L، همچنین گروه‌های L و GJ+L و نیز گروه‌های GJ+L و Ex+L تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). ولی در مقایسه‌ی میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته بین گروه‌های L و Ex+L تفاوت معنی‌داری مشاهده نگردید (نمودار ۲).

### بحث

در مطالعه‌ی حاضر برای ایجاد مدل بیماری پارکینسون از تزریق یک طرفه‌ی 6-OHDA به درون جسم سیاه مغز موش صحرایی استفاده شد. به دنبال این تزریق، تخریب فوری و کامل نورون‌های دوپامینژیکی SNC ایجاد می‌گردد که این تخریب منجر به کاهش دوپامین در جسم مخطط می‌شود (۱۰). میزان کاهش دوپامین در جسم مخطط با اندازه‌گیری تعداد چرخش‌های ناشی از تزریق آپومورفین سنجیده می‌شود. آپومورفین باعث تحریک چرخش حیوان به سمت مقابل ناحیه‌ی تخریب شده می‌گردد که این بیانگر تخریب ۸۰ درصدی در SNC می‌باشد. بروز این چرخش‌ها علامت ایجاد بیماری پارکینسون در موش‌های صحرایی است (۱۴). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که آب انگور قرمز دارای اثرات درمانی روی موش‌های صحرایی مدل بیماری پارکینسون است که این اثرات درمانی به صورت کاهش تعداد کل چرخش‌ها نسبت به قبل از دوره‌ی تیمار بروز کرد. تحقیقات دیگر نیز نتایج این مطالعه را تأیید می‌کند.

در مطالعه‌ای مشخص شد که تجویز درون صفاقی رسوراترول (یکی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در انگور) به عنوان پیش‌درمان، باعث کاهش تعداد



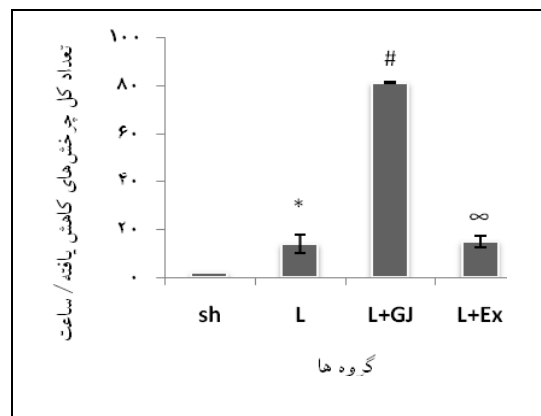
نمودار ۱. مقایسه‌ی میانگین تعداد کل چرخش‌ها قبل و بعد از دوره‌ی تیمار در هر گروه.

تفاوت معنی‌دار بین میانگین قبل و بعد از دوره‌ی تیمار در گروه Sh و نیز در گروه L مشاهده نشد.

\*: تفاوت بین میانگین قبل و بعد از دوره‌ی تیمار با آب انگور قرمز به لحاظ آماری معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ).

\*: همچنین بین میانگین قبل و بعد از دوره‌ی تیمار با ورزش تفاوت معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

گروه آسیب دیده با دریافت آب انگور قرمز (GJ+L)، گروه شم (Sh)، گروه آسیب دیده بدون درمان (L) و گروه آسیب دیده درمان شده با ورزش (Ex+L).



نمودار ۲. مقایسه‌ی میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته بین گروه‌های مختلف.

\*: در مقایسه‌ی میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته بین گروه L و Sh تفاوت معنی‌دار مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

# تفاوت معنی‌دار بین میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته در گروه L و گروه GJ+L مشاهده شد ( $P < 0/05$ )

∞: میانگین تعداد کل چرخش‌های کاهش یافته بین گروه GJ+L و گروه Ex+L تفاوت معنی‌دار داشت ( $P < 0/05$ )

گروه آسیب دیده با دریافت آب انگور قرمز (GJ+L)، گروه شم (Sh)، گروه آسیب دیده بدون درمان (L) و گروه آسیب دیده درمان شده با ورزش (Ex+L).

چرخش‌ها به سمت مقابل ناحیه‌ی تخریب شده می‌گردد (۱) که این نتایج تأیید کننده‌ی اثر درمانی آب انگور قرمز در کاهش تعداد چرخش‌ها در مطالعه‌ی حاضر است. همچنین در بررسی دیگری مشخص شد که پلی‌فنول‌های موجود در چای سبز ناهنجاری‌های رفتاری ناشی از تزریق آپومورفین و آمفتامین را در موش‌های صحرایی پارکینسونی شده کاهش می‌دهد (۱۶). در مطالعه‌ای دیگر که روی گیاه ژنگویلبوبا انجام گرفت، مشخص شد که عصاره‌ی برگ این گیاه اثر حفاظتی در برابر سمیت عصبی ناشی از 6-OHDA دارد و باعث کاهش بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی نیمه پارکینسونی می‌شود (۴).

در مطالعه‌ی حاضر نیز آب انگور قرمز تعداد کل چرخش‌های ناشی از تزریق آپومورفین را در موش‌های صحرایی کاهش داد. مطالعات قبلی نشان داده است که در بروز بیماری پارکینسون استرس اکسیداتیو نقش دارد. استرس اکسیداتیو به وسیله‌ی رادیکال‌های آزاد مانند رادیکال‌های هیدروکسیل و سوپراکسید بروز می‌کند. سطوح پایین این رادیکال‌های آزاد به وسیله‌ی فرایندهای آنتی‌اکسیدانی درون‌زا شامل واکنش با ویتامین E، C و یا آنزیم‌هایی نظیر سوپر اکسید دسموتاز، گلوکوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز حفظ می‌شود. هر گونه اختلال در تعادل میان تولید رادیکال‌های آزاد و فرایندهای آنتی‌اکسیدانی منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود (۳). سطوح بالای مالون دی‌آلدهید و هیدروپراکسیدهای لیپید که مارکرهای تخریب اکسیداتیو هستند، در مغز میانی بیماران پارکینسونی گزارش شده است (۱۷).

یافته‌های پیشین نشان می‌دهد که آب انواع مختلف انگور غنی از آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر فنولیک‌ها،

فلاونوئیدها و رسوراترول می‌باشد که به نظر می‌رسد اثرات درمانی آب انگور ناشی از وجود این ترکیبات باشد (۱۸). این ترکیبات قادر هستند آسیب‌های ناشی از پراکسیداسیون لیپید و اکسیداسیون پروتئین‌ها را کم کنند. مطالعات دیگر نشان داده است که این ترکیبات فنولی می‌توانند سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی مغز را افزایش دهند. مغز دارای سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی است که به عنوان سد دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند، اما با افزایش سن و بروز کهنسالی این سیستم‌های دفاعی تضعیف می‌گردند. از آنزیم‌های موجود در این سیستم‌ها می‌توان به آنزیم‌های سوپراکسید دسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) اشاره کرد. آنزیم SOD نقش کلیدی در کاهش سمیت آنیون‌های سوپراکسید دارد. کاهش فعالیت این آنزیم در ارتباط با بیماری پارکینسون بیانگر نقش اصلی و مهم آن در رویارویی با رادیکال‌های آزاد تولید شده در مغز است (۶).

در مطالعه‌ای مشابه گزارش شد که مصرف شیره‌ی انگور باعث افزایش فعالیت SOD و CAT می‌گردد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که محتوای بالای ترکیبات فنولی و نیز سطوح بالای رسوراترول و آنتوسیانین‌های موجود در شیره‌ی انگور در افزایش سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی آنزیمی نقش دارند (۶). در تحقیق حاضر نیز نشان داده شد که آب انگور قرمز تعداد کل چرخش‌ها را کاهش می‌دهد که این نشانه‌ی بهبود بیماری است که ممکن است به وسیله‌ی مکانیزم اشاره شده صورت گرفته باشد. در بررسی دیگری گزارش شد که رسوراترول قادر است پراکسیداسیون لیپید را کاهش دهد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و CAT را افزایش دهد (۱۹). همچنین افزایش فعالیت این آنزیم‌ها

OHDA به درون جسم مخطط، بیان ژن GDNF را در این هسته افزایش می دهد. همچنین تمرین فیزیکی باعث تنظیم بالای عوامل نوروتروفیک نظیر BDNF (Brain-derived Neurotrophic factor) و IGF-I (Insulin-like growth factor-I) در ناحیه‌ی سیستم عصبی مرکزی می شود. این عوامل باعث تنظیم بقای نورونی، تمایز و شکل پذیری سیناپسی می گردند. تمرین بدنی فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی درون زا را در مغز افزایش می دهد و باعث تنظیم پایین بیان گیرنده‌های گلوتامات که در سمیت تحرکی نقش دارند، می گردد (۹). در تحقیق حاضر نیز ممکن است تأثیر دویدن روی تردمیل بر کاهش تعداد کل چرخش‌ها از طریق همین مکانیسم‌ها باشد.

همچنین نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که آب انگور قرمز به مراتب بیشتر از ورزش باعث کاهش تعداد کل چرخش‌ها می شود و این مطلب نشان می دهد که آب انگور قرمز اثرات درمانی بیشتری نسبت به ورزش روی بیماری پارکینسون دارد. طبق مطالعات انجام شده ورزش باعث افزایش جذب اکسیژن در اندام‌های مختلف بدن به ویژه در ماهیچه‌های اسکلتی می شود (۲۲) و این باعث تولید گونه‌های اکسیژن آزاد نظیر سوپر اکسید و رادیکال هیدروکسیل می گردد (۲۳). این رادیکال‌های آزاد باعث پراکسیداسیون لیپیدها در غشاهای بیولوژیکی و در نهایت اختلال در عملکرد سلولی می گردند. مالون دی آلدئید که در پراکسیداسیون لیپیدها تولید می شود، اغلب به عنوان مارکر تخریب بافتی اکسیداتیو در طول ورزش مورد مطالعه قرار گرفته است. در مطالعات نشان داده شده است که ورزش فیزیکی شدید باعث کاهش سطوح آنتی اکسیدانی و افزایش میزان مارکرهای پراکسیداسیون لیپید در

در مغز موش‌های صحرایی که با عصاره‌ی دانه‌ی انگور تیمار شدند، مشاهده شده است (۲۰). توجه به نسبت SOD/CAT نیز نکته‌ی بسیار مهمی است؛ چرا که عدم تعادل بین این دو آنزیم باعث افزایش تراز استرس اکسیداتیو و پیشرفت بیماری‌های مرتبط با آن می شود. بنابراین مصرف شیره‌ی انگور باعث افزایش فعالیت SOD و CAT و کاهش نسبت این دو آنزیم می گردد (۶). همچنین در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد که ورزش در موش‌های صحرایی مدل بیماری پارکینسون باعث کاهش تعداد کل چرخش‌ها نسبت به قبل از دوره‌ی تیمار می گردد. مطالعات دیگر، نتایج این تحقیق را تأیید می کند.

مطالعه‌ی نشان داد که دویدن موش‌های صحرایی به مدت ۱۴ روز اثرات حفاظتی در برابر تخریب نورون‌های دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه-مخطط دارد و تعداد چرخش‌های ناشی از تزریق آپومورفین را کاهش می دهد (۹). در بررسی دیگری نشان داده شد که دویدن موش‌های صحرایی روی تردمیل به مدت یک ماه، کمبود دوپامین در جسم مخطط را بهبود بخشیده، باعث کاهش تعداد چرخش‌های بدن به سمت مقابل ناحیه‌ی تخریب شده می گردد (۲۱).

نتایج این تحقیق نیز نشان داد که دویدن موش‌های صحرایی روی تردمیل با سرعت ۱۷ متر در دقیقه توانست تعداد کل چرخش‌ها را کاهش دهد. مطالعات قبلی نشان می دهد که ورزش باعث حفاظت نورون‌های دوپامینی در بیماری پارکینسون می شود (۱۴). تأثیرات حفاظت عصبی ورزش در برابر سمیت عصبی ناشی از 6-OHDA به افزایش بیان GDNF (Glial cell-line derived neurotrophic factor) مربوط می شود. تمرین اجباری پس از تزریق 6-



مختلف ورزش از نظر شدت و مدت زمان تمرین، روی بیماری پارکینسون مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

با تشکر از استادان گرامی و پرسنل محترم گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین دکتر علیرضا سرکاکی عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز که در ارائه‌ی این تحقیق کمال همکاری و مساعدت را مبذول داشتند.

بافت‌های هدف و خون می‌شود (۲۲). بنابراین در مطالعه‌ی حاضر بر اساس همین مکانیسم، می‌توان دلیل اثربخشی کمتر ورزش نسبت به آب انگور قرمز را روی بیماری پارکینسون توجیه کرد. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که آب انگور قرمز و ورزش هر کدام به تنهایی می‌تواند اثرات بهبودی روی بیماری پارکینسون داشته باشند. اما به نظر می‌رسد که آب انگور قرمز نسبت به ورزش دارای اثرات درمانی بیشتری باشد. البته این موضوع نیاز به تحقیقات بیشتری دارد و پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده درجات

### References

1. Faghihi A, Joghataie MT, Darabi S, Mehdizadeh M, Roghani M, Bakhtiari M. Evaluation of behavioral effects of trans-resveratrol in the hemi-parkinsonian rat model. *Journal of Iranian Anatomical Sciences* 2007; 5(19-20): 107-14.
2. Guyton A. *Textbook of Medical Physiology*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 1991.
3. Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 2003; 184(1): 521-9.
4. Kim MS, Lee JI, Lee WY, Kim SE. Neuroprotective effect of Ginkgo biloba L. extract in a rat model of Parkinson's disease. *Phytother Res* 2004; 18(8): 663-6.
5. Ahmad M, Yousuf S, Khan MB, Ahmad AS, Saleem S, Hoda MN, et al. Protective effects of ethanolic extract of Delphinium denudatum in a rat model of Parkinson's disease. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25(7): 361-8.
6. Dani C, Pasquali MA, Oliveira MR, Umezu FM, Salvador M, Henriques JA, et al. Protective effects of purple grape juice on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in brains of adult Wistar rats. *J Med Food* 2008; 11(1): 55-61.
7. Shukitt-Hale B, Carey A, Simon L, Mark DA, Joseph JA. Effects of Concord grape juice on cognitive and motor deficits in aging. *Nutrition* 2006; 22(3): 295-302.
8. Naderi A, Alaei H, Sharifi MR, Hoseini M. The comparison between effect of short-term and mid-term exercise on the enthusiasm of the male rats to self-administer morphine. *Iran J Basic Med Sci* 2006; 9(4): 1608-15.
9. Yoon MC, Shin MS, Kim TS, Kim BK, Ko IG, Sung YH, et al. Treadmill exercise suppresses nigrostriatal dopaminergic neuronal loss in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats. *Neurosci Lett* 2007; 423(1): 12-7.
10. Sarkaki A, Badavi M, Hoseiny N, Gharibnaseri MK, Rahim F. Postmenopausal effects of intrastriatal estrogen on catalepsy and pallidal electroencephalogram in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2008; 154(3): 940-5.
11. Hritcu L. Hematological disorders in 6-hydroxydopamine-induced rat model of Parkinson's disease. *Turk J Hematol* 2008; 25: 140-4.
12. Tillerson JL, Caudle WM, Reveren ME, Miller GW. Exercise induces behavioral recovery and attenuates neurochemical deficits in rodent models of Parkinson's disease. *Neuroscience* 2003; 119(3): 899-911.
13. Dabbeni-Sala F, Di SS, Franceschini D, Skaper SD, Giusti P. Melatonin protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in rats: a role for mitochondrial complex I activity. *FASEB J* 2001; 15(1): 164-70.
14. Howells FM, Russell VA, Mabandla MV, Kellaway LA. Stress reduces the neuroprotective effect of exercise in a rat model for Parkinson's disease. *Behav Brain Res* 2005; 165(2): 210-20.
15. Blumberg M, Freeman J, Robinson S. *Oxford Handbook of Developmental Behavioral Neuroscience*. Oxford: Oxford University Press; 2009.
16. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Green tea polyphenol Epigallocatechin-3-Gallat attenuates behavioral abnormality in hemi-parkinsonian rat. *Iranian Biomedical Journal* 10(4):203-207. *Iran Biomed J* 2006; 10(4): 203-7.



17. Sankar SR, Manivasagam T, Krishnamurti A, Ramanathan M. The neuroprotective effect of *Withania somnifera* root extract in MPTP-intoxicated mice: an analysis of behavioral and biochemical variables. *Cell Mol Biol Lett* 2007; 12(4): 473-81.
18. Emami M, Hosseini A, Saeedi A, Golbidi D, Reisi P, Alaei H. Effect of red grapejuice on learning and passive avoidance memory in rats. *Journal of Isfahan Medical School* 2010; 28(104): 1-8.
19. Kasdallah-Grissa A, Mornagui B, Aouani E, Hammami M, El MM, Gharbi N, et al. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver. *Life Sci* 2007; 80(11): 1033-9.
20. Balu M, Sangeetha P, Haripriya D, Panneerselvam C. Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neurosci Lett* 2005; 383(3): 295-300.
21. Poulton NP, Muir GD. Treadmill training ameliorates dopamine loss but not behavioral deficits in hemi-parkinsonian rats. *Exp Neurol* 2005; 193(1): 181-97.
22. Morillas-Ruiz JM, Villegas Garcia JA, Lopez FJ, Vidal-Guevara ML, Zafrilla P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clin Nutr* 2006; 25(3): 444-53.
23. Meijer EP, Coolen SA, Bast A, Westerterp KR. Exercise-induced oxidative stress in older adults as measured by antipyrine oxidation. *Metabolism* 2001; 50(12): 1484-8.

## The Effects of Red Grape Juice and Exercise on Parkinson's Disease in Male Rats

Fatemeh Eshraghi Jazi MSc<sup>1</sup>, Hojjatollah Alaei PhD<sup>2</sup>, Hamid Azizi Malekabadi<sup>3</sup>,  
Ali Asghar Pilehvarian<sup>4</sup>, Mahin Gharavi Naeini<sup>5</sup>, Mohammad Saleh Ahmadi<sup>6</sup>,  
Emad Shah-Mansouri<sup>7</sup>, Zahra Ciahmard MSc<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Neural degeneration is induced by production of oxidant agents in neural pools. Red grape juice has antioxidant agents. Exercise can be able to protect dopaminergic neurons of brain. Therefore, it seems that red grape juice and exercise can prevent neural impairment in neurodegenerative diseases. In this study, neuroprotective effects of red grape juice and exercise on Parkinson's disease in male rats were compared.

**Methods:** In order to create Parkinson's in rats, they were received unilateral infusion of 6-hydroxydopamine (6-OHDA) into substantia nigra pars compacta by a stereotaxic apparatus. Two weeks after surgery, the rats were treated with red grape juice and exercise for 1 month. In order to estimate the extent of lesion, they received intraperitoneal apomorphine. The number of rotations until 1 hour after injection was calculated as the main parameter for evaluation of Parkinson's disease.

**Findings:** Our results showed that red grape juice decreased the signs of Parkinson's disease compared to other groups. In addition, groups with Parkinson's disease which did not receive red grape juice presented the highest numbers of rotations. The results also indicated that injection of 6-OHDA induced Parkinson's disease whose signs occurred as rotations resulted by the administration of dopamine agonist agents. These effects were reduced using red grape juice. Exercise also reduced rotations in treated groups with Parkinson's disease. Moreover, red grape juice reduced rotations in Parkinson's disease rats significantly more than exercise.

**Conclusion:** The main place of release of dopamine in the brain is substantia nigra nucleus. This nucleus has an important role in controlling and coordination of voluntary activities of skeletal muscles. Injection of 6-OHDA into this area decreased the release of dopamine and finally induced Parkinson's disease. Using red grape juice probably treats this disease via compensation of dopamine concentration in other areas of central nervous system. In addition, exercise probably treated Parkinson's disease by increasing levels of dopamine in the brain. However, since exercise produces stress in the body, it was less successful in treating the disease compared to red grape juice.

**Keywords:** Parkinson's disease, Red grape juice, Exercise, Apomorphine, 6-hydroxydopamine.

<sup>1</sup> Department of Biology, Payam-e-Noor University, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Khorasgan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Payam-e-Noor University, Isfahan, Iran

<sup>5</sup> Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>6</sup> Baneh Agricultural Jihad, Baneh, Iran

<sup>7</sup> Medical Plants Research Center, Isfahan Agricultural Jihad, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Hojjatollah Alaei PhD, Email: alaei@med.mui.ac.ir