اثر حفاظتی عصاره گیاه کارده بر افسردگی و درد در مدل پارکینسون ایجاد شده توسط ٦-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی

راضیه محمودی[۱]، زهرا زنگنه نژاد[*۲] و محبوبه سترکی[۱]

دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۲۱/ اصلاح: ۱۳۹۶/۰۳/۰۱/ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۳/۱۶/ انتشار: ۱۳۹۷/۱۲/۲۸

[۱]گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه ازاد اسلامی، ایذه، ایران
[۲]گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه ازاد اسلامی، شهرکرد، ایران
[*]مسئول مکاتبات:zzangenehnejad@yahoo.com

چکیده: بیماری پارکینسون یک اختلال طولانی مدت دستگاه عصبی مرکزی است که به طور عمده سیستم حرکتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. درد و اختلالات خلقی و ناشی از بیماری پارکینسون اثر نامطلوبی بر کیفیت زندگی فرد دارد. گیاه کارده گیاهی با اثرات آنتی‌اکسیدانی است که در طب سنتی نیز کاربرد دارد. هدف این تحقیق بررسی اثر عصاره کارده بر افسردگی و درد ناشی از تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی نر است. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند. گروه پارکینسونی (PD)، با تزریق نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی- میانی مغز (MFB) پارکینسونی شدند. گروه‌های سوم، چهارم و پنجم ۷ روز پس از القای مدل پارکینسون با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره کارده به روش گاواژ به مدت ۱۴ روز تیمار شدند و در روز ۱۵ تست‌های رفتاری شامل تست شنای اجباری و تیل فلیک انجام شد. تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره کارده در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ به طور چشمگیری مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون شنای اجباری کاهش داد ($p<۰/۰۵$). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره کارده در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به طور معنی‌داری مدت زمان مقاومت به درد را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داده است ($p<۰/۰۵$) . نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عصاره گیاه کارده باعث بهبود افسردگی و کاهش درد ناشی از القای پارکینسون می‌شود که احتمالا به اثرات آنتی‌اکسیدانی آن مربوط است.

واژه‌های کلیدی. آستانه‌ی درد ، آنتی‌اکسیدانی، بی‌حرکتی، تیل فلیک، هیدروکسی دوپامین

Protective effect of *Biarum carduchrum* extract on depression and pain in Parkinson's model induced by 6-hydroxydopamine in rats

Razieh Mahmoodi[1], Zahra Zanganehnejad[2*]& Mahbubeh Setorki[1]

Received 09.02.2017/ Revised 22.05.2017 / Accepted 06.06.2017/ Published 19.03.2019

[1]Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran
[2]Department of Biology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[*]Correspondent author: m.setorgi@izehiau.ac.ir

Abstract. Parkinson is a long-term degenerative disorder of the central nervous system that mainly affects the motor system. Pain and emotional disorders due to Parkinson negatively affect the quality of the patient's life. *Biarum carduchrum* is an antioxidant plant with some application in traditional medicine. The aim of this study is to evaluate the protective effects of *Biarum carduchrum* extract on pain and emotional disorders caused by 6-hydroxydopamine injection. Rats were randomly divided into 5 groups of 8 animals. The control group received normal saline. Parkinson's groups were subjected to the injection of 6- OHDA in the right anterior mid-brain (MFB). In third, fourth and fifth groups, rats received *Biarum carduchrum* extract at doses of 100, 200 and 400 mg/kg via gavage 7 days after induction of Parkinson for 14 days. On day 15th, behavioral tests including forced swimming test and tail flick were performed. Treatment of Parkinsonian rats with *Biarum carduchrum* extract at doses of 100, 200 and 400 mg dramatically reduced the duration of immobility time in the forced swimming test. Rats treated by *Biarum carduchrum* extract at doses of 100, 200 and 400 mg showed significantly increased resistance to pain compared with Parkinsonian rats. The results of this study show that the *Biarum carduchrum* extract improves depression and pain induced by Parkinson, which is probably related to its antioxidant effects.

Keywords. antioxidant, hydroxy dopamine, immobilization, pain threshold, tail flick

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

مقدمه

پارکینسون بیماری تحلیل برنده عصبی است و حاصل از دست دادن تدریجی سلول‌های عصبی دوپامین در هسته جسم سیاه در مغز میانی است. از دست دادن این سلول‌ها موجب علائم تومور، سفتی عضلات و کندی حرکات می‌شود (Bender *et al*., 2006). ارتعاش و لرزش دست و پا در حالت استراحت، کندی حرکات، سختی و خشک شدن دست و پا و بدن و نداشتن تعادل چهار علامت اصلی بیماری پارکینسون را تشکیل می‌دهند (Dauer *et al*., 2003). در اثر این بیماری ۵۰ تا ۷۰ درصد نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه تخریب می‌شوند. علاوه بر نورون‌های دوپامینرژیک سایر جمعیت‌های نورونی نیزکه شامل بخش‌هایی از لوکوس سرلئوس (نورآدرنرژیک)، هسته‌های رافه (سروتونرژیک)، هسته‌های ماینرت و هسته حرکتی پشتی واگ (کولینرژیک)، قشر سینگولیت، قشر اینتورینال، پیاز بویایی و گانگلیون‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک در روده نیز متاثر می‌گردند. تخریب برخی از این نواحی غیر دوپامینرژیک با علائم ثانویه بیماری پارکینسون از قبیل اختلالات خلقی، اختلالات شناختی، اختلالات خواب و درد مرتبط می‌باشند (Dauer *et al*., 2003). حدود ۸۰ درصد افراد مبتلا به بیماری پارکینسون، از درد به عنوان یکی از علایم آزار دهنده شکایت می‌کنند. در بعضی از این افراد، درد به عنوان یکی از اولین علائم اصلی بیماری پارکینسون، حتی پیش از تشخیص بیماری بروز می‌کند. درد گاهی بقدری شدید است که توانایی حرکتی بیمار را نیز تحت شعاع قرار می‌دهد و با اختلالات حرکتی بیماری همپوشانی دارد. با این حال، درد در بیماران پارکینسونی اغلب تشخیص داده نشده و درمان نمی‌شود (Lee *et al*., 2006). افسردگی در حدود ۳۵ درصد از بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون رخ می‌دهد و اغلب به صورت مداوم است. نشانه‌های افسردگی در بیماران پارکینسونی شامل اختلال روانی–حرکتی، اختلال توجه، اختلال خواب، کاهش وزن، خستگی و کاهش علایم چهره‌ای اغلب با اختلالات حرکتی همپوشانی داشته و مترادف آن‌ها در نظر گرفته می‌شوند (Wernig *et al*., 2008). در بیماری پارکینسون برخلاف اختلال افسردگی اساسی، گرایش به خودکشی و احساس گناه و سرزنش خود به ندرت مشاهده می‌گردد. علائم افسردگی می‌تواند در افراد در زمان تشخیص بیماری آشکار شوند و در مراحل بعدی توسعه یابند (Mayeux *et al*., 1981). تشکیل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری پارکینسون و آسیب نورون‌های دوپامینرژیک بازی کنند. عواملی از قبیل استرس اکسیداتیو و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، تجمع آهن، کاهش سطح گلوتاتیون و تخریب اکسیداتیو DNA از مهم‌ترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی هستند (Schwarting *et al*., 1996). استرس اکسیداتیو نه تنها نورون‌های دوپامینرژیکی را تخریب می‌کند بلکه با ایجاد اختلال در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود. حفاظت در برابرآسیب اکسیداتیو القاء شده بر اثر رادیکال‌های آزاد در سیستم اعصاب مرکزی و از جمله در نورون‌های دوپامینرژیک توسط آنتی‌اکسیدان‌های با وزن ملکولی پائین نظیر ویتامین‌های E و C و ملکول‌های پروتئینی بزرگ از قبیل سوپر اکسید دسموتاز، گلوتاتیون پر اکسیداز و گلوتاتیون احیاء شده انجام می‌شود (Ebadi *et al*., 1996). در مطالعات قبلی نقش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در بهبود علایم بیماری پارکینسون و اختلالت خلقی و شناختی ناشی از آن نشان داده شده است (Rijk *et al*., 1977).

کارده *Biarum carduchrum* (Boyce, 2008) از گیاهان تیره گل شیپوریان (Areaceae) است که به دلیل ویژگی برندگی زبان در زمان خوردن برگ‌های تازه آن به این نام معروف شده است. این گیاه به صورت وحشی در دامنه رشته کوه‌های زاگرس واقع در استان‌های فارس و کهکیلویه و بویر احمد می‌روید و در برخی مناطق ترکیه، سوریه و عراق نیز انتشار دارد (Karimi, 2002; Boyce, 2008). گیاهان تیره گل شیپوری از جمله کارده حاوی فلاونوئیدها، آنتوسیانین‌ها، آلکالوئیدها، آمین‌ها، ساپونین‌ها و اسیدهای سینامیک هستند (Williams *et al*., 1981; Rice-Evans *et al*., 1995). در مطالعه‌ی Seifi Zangeneh و همکاران (2015) اثر عصاره آبی الکلی گیاه کارده بر کاهش درد در موش‌های صحرایی دیابتی شده نشان داده شده است. علاوه عصاره کارده اثرات آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی در مهار رادیکال‌های آزاد نشان داده است (Sowndhararajan *et al*., 2013) باتوجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضددردی گیاه کارده به نظر می‌رسد این گیاه در بهبود اختلالات خلقی و درد ناشی از پارکینسون مفید باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر عصاره گیاه

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

کارده در مدل پارکینسونی ایجاد شده توسط تزریق داخل بطنی ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی، با استفاده از آزمون‌های رفتاری است.

مواد و روش‌ها

روش تهیه عصاره گیاه کارده

گیاه کارده در ابتدای فصل بهار از حوالی شهرستان ایذه جمع‌آوری شده و پس از شناسایی توسط کارشناسان گیاه‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه به عنوان *Biarum carduchrum* استفاده شد. سپس برگ‌های آن جدا شده و در سایه و هوای آزاد خشک شد. پس از خشک شدن برگ‌ها مقدار ۱ کیلو توزین و توسط آسیاب برقی به پودر بسیار ریز با قطر کمتر از ۰/۴ میلی‌متر تبدیل شد. پودر کارده سپس به مدت ۷۲ ساعت در اتانول ۷۰ درجه و در دمای اتاق خیسانده شد. مخلوط پودر کارده و الکل هر روز به اندازه کافی و در چندین نوبت به هم زده شد. سپس مخلوط الکل و پودر از صافی‌های ریزی عبور داده شده تا عصارهٔ آن بدست آید. عصارهٔ بدست آمده در خلأ تحت تقطیر قرار گرفت تا الکل آن به طور کامل تبخیر شد. در پایان پس از تبخیر الکل، عصاره به صورت پودر قهوه‌ای بدست آمد (درجه خلوص عصاره ۲۸ درصد محاسبه گردید) (Seifi Zangeneh *et al.*, 2015).

گروه‌بندی حیوانات

در پژوهش حاضر از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان نگهداری می‌شدند. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ‌گونه ضایعه‌ای دریافت نکردند. گروه پارکینسونی (PD)، با تزریق ۸ میکروگرم نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی- میانی مغز (MFB) پارکینسونی شدند. گروه‌های سوم، چهارم و پنجم ۷ روز پس از القای مدل پارکینسون با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره کارده به روش تجویز داخل معدی به مدت ۱۴ روز تیمار شدند و پس از آن تست‌های رفتاری انجام شد. دوزهای مورد استفاده بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شد (Seifi Zangeneh *et al.*, 2005).

ایجاد مدل پارکینسونی

موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدرو کلراید و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زیلازین بیهوش شدند. آن‌گاه موش در دستگاه استرئوتکس قرار گرفت و توسط قطعه دهانی و میله‌های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت شد و موهای ناحیه پشتی جمجمه تراشیده شدند. توسط پنبه الکلی پوست سر حیوان ضدعفونی شده و یک برش طولی از میان سطح پشتی سر بین دو چشم تا فاصله نقطه سطح پشتی میانی گوش‌ها ایجاد گردید. بافت‌های پیوندی روی سطح جمجمه زدوده شد و نقطه برگما نمایان گردید. نقطه برگما و لامبدا در یک سطح برابر قرارداده شده و نشانگر دستگاه بر روی آن تنظیم شد. سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس جراحی مغز، مختصات MFB (۳/۸ -AP:، ۱/۸± ML: ، ۸/۳- DV:) مشخص گردید. موش‌ها با تزریق یک طرفه ۸ میکروگرم نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین (تهیه شده در ۲ میکرولیتر نرمال سالین حاوی ۱ درصد اسیدآسکوربیک) در دسته قدامی- میانی مغز (MFB) پارکینسونی شدند (Bilang-Bleuel *et al.*, 1997).

آزمون شنای اجباری

این آزمون یکی از معتبرترین و رایج‌ترین آزمون‌های حیوانی برای بررسی افسردگی است. افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابهٔ اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می‌گیرند. روش آزمایش به این صورت است که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ سانتیمتر و عرض ۱۲ سانتیمتر با ارتفاع ۱۵ سانتیمتر از آب ۲۵ درجه پر و حیوان از ارتفاع ۲۰ سانتیمتری و به ملایمت درون آب قرار داده می‌شود. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن محسوب می‌گردد. تمام نمونه‌ها به وسیله یک فرد زمان‌گیری می‌شود. کل آزمایش شنای اجباری ۱۰ دقیقه است و دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده است و زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌گردد بلکه زمان بی‌حرکتی برای هشت دقیقه بعدی اندازه‌گیری می‌شود (Rabiei *et al.*, 2016).

تست درد

با استفاده از دستگاه تیل فیلیک آستانه‌ی درد در حیوانات در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش که

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

روشی استاندارد برای ارزیابی درد در مدل‌های حیوانی است، با تاباندن گرمای ۵۰ تا ۵۵ درجه سانتی‌گراد روی نقطه‌ای در فاصله ۸ سانتی‌متری از نوک دم موش‌های صحرایی، مدت زمان تاخیر تکان دادن و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت شد. زمان قطع گرما به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم روی ۱۰ ثانیه تنظیم و کنترل شد (Nikoui *et al*., 2016).

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16 و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد. به منظور تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های آزمایشی از آزمون توکی استفاده شد. اختلاف معنی‌داراز نظر آماری در سطح $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. نتایج به صورت Mean ± SEM بیان شد.

نتایج

نتایج مربوط به تأثیر دوزهای مختلف عصاره گیاه کارده بر مدت زمان بی‌حرکتی، مدت زمان حرکات افقی و مدت زمان حرکات صعودی در آزمون شنای اجباری در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به شکل تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان بی‌حرکتی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد ($p<۰/۰۰۱$). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره کارده در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ به طور چشمگیری مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون شنای اجباری کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$). تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان شنای افقی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p<۰/۰۵$). عصاره کارده مدت زمان شنای افقی را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داد ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان شنای صعودی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p<۰/۰۵$). عصاره کارده با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به طور معنی داری مدت زمان شنای عمودی را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داد ($p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۰۱$).

نتایج مربوط به تأثیر دوزهای مختلف عصاره گیاه کارده بر مدت زمان مقاومت در برابر درد در تست تیل فیلیک در شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به شکل تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان پاسخ به درد را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p<۰/۰۰۱$). گاواژ موش های صحرایی با عصاره کارده در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به طور معنی داری مدت زمان مقاومت به درد را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داده است ($p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۵$).

بحث

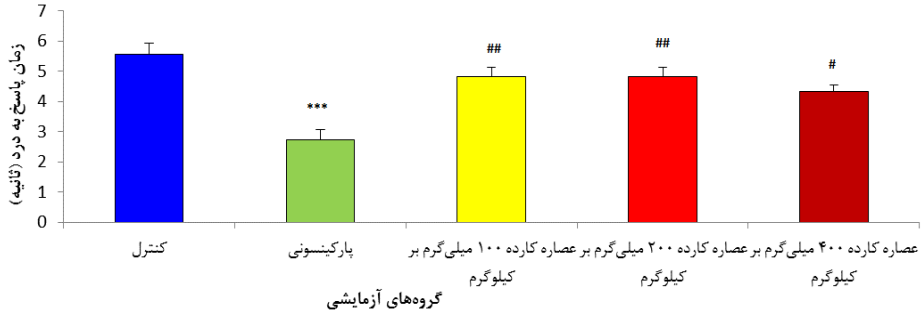
در بررسی حاضر ایجاد مدل پارکینسونی از طریق تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی سبب القای رفتار افسردگی در آزمون شنای اجباری شد و مدت زمان بی‌حرکتی را نسبت به گروه کنترل افزایش داد. یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره گیاه کارده می‌تواند باعث کاهش بی‌حرکتی در تست شنای اجباری در موش‌های پارکینسونی شود که احتمالاً به دلیل اثر محافظتی بر سلول‌های مغزی است. مطالعه‌ی Kabuto و همکاران (2005) نیز حاکی از ایجا افسردگی در موش های صحرایی متعاقب تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین بود. مطالعات نشان داده که علایم افسردگی و اضطراب ناشی از پارکینسون با مصرف L-DOPA که بطور عمده در درمان بیماران پارکینسونی استفاده می‌شود، بهبود نمی‌یابد. L-DOPA در عقده‌های مغز به دوپامین تبدیل می‌گردد و قادر است علایم حرکتی ناشی از کمبود دوپامین را بهبود بخشد ولی بر علایم خلقی بیماری بی‌تاثیر است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که علایم خلقی در بیماران پارکینسونی عمدتا ناشی از کاهش سروتونین و نوراپی‌نفرین است (Mayeux *et al*., 1981). این احتمال وجود دارد که عصاره گیاه کارده با اثر بر سطوح سروتونین و نوراپی‌نفرین سبب بهبود علایم افسردگی ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین می‌شود ولی با توجه به اینکه تا کنون تحقیقی در رابطه با اثرات نوروپروتکتیو عصاره کارده و همچنین ترکیبات آن صورت نگرفته نمی‌توان با قطعیت اظهار نظر کرد.

در شرایط فیزیولوژیکی سم ۶-هیدروکسی دوپامین خیلی سریع اکسید شده و تبدیل به پراکسید هیدروژن و سپس تبدیل به رادیکال هیدروکسیل می شود که از مخربترین رادیکال های آزاد برای سلول زنده است. در مطالعات گزارش شده است که رادیکال‌های آزاد اکسیژن همانند رادیکال های هیدروکسیل و سوپراکسید بطور غیر مستقیم از طریق آسیب و مرگ سلول های عصبی سبب بروز اختلالات شناختی، خلقی و درد ناشی از پارکینسون می گردند (Salinas *et al*., 2003). در حالت معمول

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

شکل ۱- تأثیر دوزهای مختلف عصاره کارده بر مدت زمان بی‌حرکتی، حرکت افقی و حرکت صعودی در آزمون شنای اجباری. *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح p<۰/۰۰۱، * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح p<۰/۰۵، ### نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح p<۰/۰۰۱، # نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح p<۰/۰۵،

Fig. 1. Effect of different doses of *Biarum carduchrum* extract on the duration of immobilization, horizontal and upward movements in the forced swimming test. *** indicates a significant difference with the control P<0.001, * indicates a significant difference with the control P<0.05, ### indicates a significant difference with the Parkinson P<0.001, # indicates a significant difference with the Parkinson p<0.05.



شکل ۲- تأثیر دوزهای مختلف عصاره کارده بر مدت زمان پاسخ به درد در تست تیل فیلیک. *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح p<۰/۰۰۱، ## نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح p<۰/۰۱، # نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح p<۰/۰۵،

Fig. 2. Effect of different doses of *Biarum carduchrum* extract on the duration of pain reaction in Flick Teal Test. *** indicates a significant difference with the control P<0.001, ## indicates a significant difference with the Parkinson P<0.01, # indicates a significant difference with the Parkinson P<0.05.

رادیکال‌های آزاد توسط آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا (ویتامین E و ویتامین C) یا آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز) در سطح پایین نگه داشته می‌شوند. افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در ناحیه SNC بیماران پارکینسونی می‌تواند در نتیجه افزایش یون آهن، اختلال در فعالیت کمپلکس ۱ میتوکندریایی و افزایش تولید نیتریک اکساید باشد. نقش هرکدام از این عوامل در افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و همچنین مغز بیماران پارکینسونی نشان داده شده است. علاوه بر این در افراد پارکینسونی کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مغز گزارش شده است (Ebadi *et al.*, 1999). مطالعات نشان داده که ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی موجود در عصاره‌های گیاهی قادرند با کاهش پارامترهای استرس اکسیداتیو از بروز اختلالات خلقی و حرکتی ناشی از پارکینسون ممانعت بعمل آورند (Gao *et al.*, 2012). با توجه به حضور ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی در عصاره گیاه کارده به نظر می‌رسد عصاره گیاه با کاهش سطوح رادیکال‌های آزاد مانع از مرگ و آسیب نورون‌های دوپامینرژیک، سروتونرژیک و آدرنرژیک شده و از بروز اختلالات خلقی ناشی از آسیب آن‌ها ممانعت می‌کند. تا کنون در تعدادی از مطالعات

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

اثرات آنتی‌اکسیدانی کارده در محیط in vitro نشان داده شده است. فعالیت مهارکنندگی رادیکاهای آزاد DPPH توسط عصاره گیاه کارده در مطالعه Sowndhararajan و همکاران گزارش شده است (Sowndhararajan *et al*., 2013). در مطالعه‌ی حسینی و همکاران نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره کارده از طریق سه آزمون، مهار رادیکال آزاد DPPH، شلاته کنندگی و کاهندگی فلزات نشان داده شد و گزارش شد که عصاره کارده در مهار DPPH و قدرت احیاء کنندگی و کاهندگی آهن به ترتیب بهتر از BHT و آلفا توکوفرول است (Hosseini *et al*., 2014). آن‌ها گزارش کردند که فلاونوئیدهای موجود در عصاره گیاه کارده به دلیل دارا بودن خاصیت جمع آوری رادیکال‌های آزاد، با آنیون هیدروکسیل، رادیکال فنوکسیل و اسید هیپوکلر واکنش داده و از پراکسیداسیون لیپیدی که به وسیله رادیکال‌های آزاد در میتوکندری القا می‌شود، جلوگیری به عمل می‌آورند (Hosseini *et al*., 2014).

در بررسی حاضر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی سبب کاهش معنی‌دار آستانه تحمل درد در مقایسه با موش‌های گروه کنترل شد و تیمار بعدی موش‌ها توسط عصاره کارده باعث افزایش زمان پاسخ به درد شد. مطابق مطالعه حاضر Bläsig و همکاران گزارش (2013) کردند که تزریق داخل مغزی ۶-هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی با کاهش معنی‌دار آستانه تحمل درد همراه است. این نتایج با یافته‌های صیفی زنگنه و همکاران مبنی بر اثرات ضددردی عصاره کارده در موش‌های صحرایی دیابتی همخوانی دارد (Seifi Zangeneh *et al*., 2015). با توجه به اینکه مطالعات بسیار اندکی بر روی این گیاه انجام شده توصیه می‌شود در مطالعات بعدی با شناسایی ترکیبات عصاره و اندازه گیری پارامترهای استرس اکسیداتیو و سطوح نوروترنسمیترهای مغزی مکانیسم اثرگذاری گیاه تعیین گردد.

نتیجه‌گیری کلی

درمان موش های پارکینسونی با عصاره گیاه کارده می تواند از تخریب نورون‌های بخش متراکم جسم سیاه جلوگیری نماید. به نظر می‌رسد ویژگی‌های آنتی‌کسیدانی فلاونوئیدهای موجود در این عصاره نقش مهمی در اثرات حفاظتی آن داشته باشند که این می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی و حفاظتی در افراد مبتلا به بیماری پارکینسون به ویژه در مراحل اولیه کاربرد داشته باشد.

سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد ایذه قدردانی می نمایند.

REFERENCES

Bender, A., Krishnan. K.J., Morris, C.M., Taylor, G.A., Reeve, A.K. and Perry, R.H. 2006. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. – Nat. Genet. 38: 515-517.

Bilang-Bleuel, A., Revah, F., Colin, P., Locquet, I., Robert, J.J. and Mallet, J. 1997.Intrastriatal injection of an adenoviral vector expressing glial-cell-line-derived neurotrophic factor prevents dopaminergic neuron degeneration and behavioral impairment in a rat model of Parkinson disease. – Proc. Natl. Acad. Sci.- 94: 8818-8823.

Bläsig, J., Reinhold, K. and Herz, A. 2003.Effect of 6-hydroxydopamine, 5, 6-dihydroxytryptamine and raphe lesions on the antinociceptive actions of morphine in rats. – Psychopharmacol. 2: 22-26.

Boyce P.C. 2008. A taxonomic revision of Biarum. – Curtis's Botani Maga. 25: 2-17.

Dauer, W. and Przedborski, S. 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. – Neuron. 39: 889-909.

Ebadi M., Srinivasan, S.K. and Baxi, M.D. 1996. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. – Prog. Neurobiol. 48: 1-19.

Gao, H., Cassidy, A., Schwarzschild, M.A. and Rimm, M.B. 2012. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. – Neurol. 55: 36-45.

Hosseini, E., Rousta, E., TabibLoghmany, F. and Mahmoudpour, M. 2014. In vitro antioxidant activity of hydromethanolic extract of karde (*Biarum carduchrum*) and its effects on the serum lipids of rats. – Iran J. Nutr. Sci. Food Technol. 9: 1-8.

Kabuto H., Nishizawa, M., Tada, M., Higashio, C., Shishibori, T. and Kohno, M. 2005. Zingerone [4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone] prevents 6-hydroxydopamine-induced dopamine depression in mouse striatum and increases superoxide scavenging activity in serum. – Neurochem Res. 30: 325-332.

Karimi, H. 2002. A dictionary of Iran's vegetation plants. – Tehran: Parcham Publisher 8: 3-6.

Lee, M.A., Walker, R.W., Hildreth, T.J. and Prentice, W.M. 2006. A Survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. – JPSM. 32: 462-469.

Mayeux, R., Stern, Y., Rosen, J. and Leventhal, J. 1981. Depression, intellectual impairment, and Parkinson disease. – Neurol. 31: 645-649.

Nikoui, V., Ostadhadi, S., ImranKhan, M. and Allahverdi, A. 2016.Evaluation of the analgesic effect of Thymus kotschyanus hydroalcoholic extract in male mice by formalin and tail flick tests. – JBCP. 4: 1-6.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]

Rabiei, Z., Gholami, M. and Rafieian-Kopaei, M. 2016. Antidepressant effects of *Mentha pulegium* in mice. – Bangladesh J. Pharmacol. 11: 711-715.

Rice-evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M. and Pridham, J.B. 1995. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. – Free Radic. Res. 22: 375-383.

Rijk, M.C., Breteler, M.M. and Breeijen, H. 1997. Dietary antioxidants and Parkinson disease: the Rotterdam Study. – Arch. Neurol. 54: 762-765

Salinas, M., Diaz, R., Abraham, N.G., de, Galarreta, C.M.R. and Cuadrado, A. 2003. Nerve growth factor protects against 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress by increasing expression of heme oxygenase-1 in a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent manner. – J. Biologi. Chem.. 278: 13898-13904.

Schwarting, R. and Huston, J. 1996. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. – Neurotoxicology 18: 689-708.

Seifi Zangeneh, M., Rafieirad, M. and Sazgar, H. 2015.The effect of Kardeh (Biarum Bovei) hydro-alcoholic extract on pain threshold in STZ induced diabetic rats. – J. Herb. Drugs 6: 137-142.

Sowndhararajan, K., Joseph, J.M. and Manian, S. 2013.Antioxidant and free radical scavenging activities of Indian Acacias: *Acacia leucophloea* (Roxb.) Willd., *Acacia ferruginea* DC., *Acacia dealbata* Link. and *Acacia pennata* (L.) Willd. – Int. J. Food Prop. 16: 1717-1729.

Wernig, M., Zhao, J.P., Pruszak, J., Hedlund, E., Fu, D. and Soldner, F. 2008. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. – PNAS. 105: 5856-5861.

Williams, C.A, Harborne, J.B and Mayo, S.J. 1981. Anthocyanin pigments and leaf flavonoids in the family Araceae. – Phytochem. 20: 217-234.

*****

How to cite this article:

Mahmoodi, R., Zanganehnejad, Z. and Setorki, M. 2019. Protective effect of *Biarum carduchrum* extract on depression and pain in Parkinson's model induced by 6-hydroxydopamine in rats. – Nova Biol. Reperta 5: 365-371.

محمودی، ر.، زنگنه‌نژاد، ز. و سترگی، م. ۱۳۹۷. اثر حفاظتی عصاره گیاه کارده بر افسردگی و درد در مدل پارکینسون ایجاد شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۵: ۳۷۱-۳۶۵.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-01]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1397.5.4.4.8]
[DOI: 10.29252/nbr.5.4.365]