

## بررسی اثر الاژیک اسید بر اختلالات حرکتی و حافظه ناشی از ۶- هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی نر

زینب عیدی‌پور، مریم رفیعی راد\*

گروه زیست‌شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

\*مسئول مکاتبات: rafieirad.m@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۹/۱۸

### چکیده

بیماری پارکینسون یک اختلال نوروپاتولوژیک شایع است که به علت دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه ایجاد می‌شود. استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل اصلی ایجاد این بیماری محسوب می‌شود که موجب مرگ نورون‌ها می‌شود. با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی الاژیک اسید، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر الاژیک اسید بر اختلالات حرکتی و شناختی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون است. چهل سر موش صحرایی نر به پنج گروه هشت‌تایی تقسیم شدند. به منظور ایجاد مدل حیوانی پارکینسون موش‌ها، سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) را با دوز ۸ میکروگرم در ۲ میکرولیتر سالین نرمال دارای ۰/۰۱ درصد اسید آسکوربیک را درون هسته میانی- قدامی (MFB) سمت چپ مغز دریافت کردند. گروه‌های درمان الاژیک اسید با دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به مدت ۱۴ روز به صورت گاوژ داخل معدی دریافت کردند. یک روز بعد از آخرین گاوژ تست‌های حرکتی و حافظه از موش‌ها به عمل آمد. الاژیک اسید باعث بهبود اختلالات حرکتی و حافظه ناشی از پارکینسون بویژه در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شد. با توجه به یافته‌های حاضر در این پژوهش می‌توان پیشنهاد نمود که الاژیک اسید دارای اثر حفاظتی در برابر ۶- هیدروکسی دوپامین در مدل تجربی بیماری پارکینسون است.

کلمات کلیدی: الاژیک اسید، حرکت، حافظه، پارکینسون.

### مقدمه

عنوان مدل حیوانی رایج بیماری پارکینسون شناخته شده است که در این مدل کاهش تدریجی در میزان دوپامین استریاتوم و تنظیم افزایش گیرنده‌های دوپامینرژیک پس‌سیناپسی رخ می‌دهد. این تغییرات منجر به ایجاد عدم تقارن عملکردی حرکتی می‌گردد که به‌طور متداول توسط القاء چرخش به همان طرف (ایپسی‌لترال) و به سمت مقابل (کونترالترال) توسط آگونیست‌های دوپامینرژیک با اثر مستقیم (آپومورفین) و با اثر غیرمستقیم (آمفتامین) اندازه‌گیری می‌شود (۲۲). انجام حرکات درمانی می‌تواند تا حدود زیادی در جلوگیری از ناتوان کردن و از کار افتادگی

بیماری پارکینسون دومین اختلال نورودژنراتیو پیشرونده شایع بعد از بیماری آلزایمر است که به وسیله اختلالات حرکتی شدید مانند لرزش درحالت استراحت، سختی یا افزایش در برابر حرکات پاسیو، بی‌ثباتی وضعیت و کندی حرکات ارادی مشخص می‌شود (۱۹). از دیگر مشخصات بیماری پارکینسون می‌توان به خستگی، افسردگی و زوال عقل اشاره کرد (۵). مطالعات نشان داده‌اند که با افزایش سن، شیوع و بروز این بیماری افزایش پیدا می‌کند (۸). آسیب یک- طرفه سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال به دنبال تزریق داخل استریاتال ۶- هیدروکسی دوپامین به

کمک کننده باشد (۲۳). در حالت طبیعی در یک فرد سالم بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی-اکسیدانی که شامل سیستم‌های خاصی برای مقابله با آسیب حاصل از رادیکال‌های آزاد در بدن می‌باشد، تعادل برقرار است در صورتی که این تعادل بهم بخورد سبب ایجاد فرایند استرس اکسیداتیو می‌شود که می‌تواند در پاتوژنز بیش از صد نوع بیماری مختلف از طریق مکانیسم‌های متعدد مانند تخریب عملکرد متابولیک و غیره دخالت کند (۶، ۷).

علی‌رغم وجود آنتی‌اکسیدان‌های مختلف در پلاسما، سیستم دفاعی بدن قادر به از بین بردن رادیکال‌های آزاد شده در بدن نیست به همین جهت نیاز به تامین آنتی‌اکسیدان از منابع خارجی دارد که از طریق منابع غذایی تامین می‌شود (۱۰).

در سال‌های اخیر به خوبی نشان داده شده است که مصرف میوه‌ها و سبزیجات حاوی آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی موجب ابتلا به پیشگیری از بسیاری بیماری‌ها، از جمله عوارض قلبی و حتی سرطان‌های مختلف شده است (۴).

الاژیک اسید یک ترکیب فعال زیستی است که کاربردهای دارویی و صنعتی بسیاری دارد (۱) و پلی-فنلی است که در میوه‌ها از جمله انار، توت فرنگی، تمشک و انگور یافت می‌شود (۳۲). این مولکول دارای خواص متنوعی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۱). درمان‌های دارویی رایج این بیماری تجویز پیش‌سازهای دوپامین، آگونیست‌ها و سایر آنالوگ‌های دوپامین می‌باشد. رایج‌ترین داروی به کار رفته (L-DOPA) است که همچنان موثرترین دارو به شمار می‌رود (۲۹). بیشتر بیماران پاسخ اولیه خوبی به این دارو نشان می‌دهند، اما بعد از استفاده دراز مدت و به ناچار دوزهای بالاتر، در معرض اثرات زیان‌آور آن از جمله: دیسکنزیا، نوسانات اثر دارو، تغییرات حافظه و فقدان اثر دارو قرار می‌گیرند و در

نتیجه کارآیی درمان کاهش می‌یابد. بنابراین اکثر بیماران پارکینسونی در نهایت یک نوع ناتوانی را تجربه خواهند کرد که به وسیله درمان‌های قابل دسترس و رایج کنونی قابل کنترل نخواهد بود. بدین علت تلاش‌های گسترده و هماهنگی برای تکامل یک نوع درمان قطعی برای این بیماری صورت گرفته تا روند تخریب نورونی در این بیماری را متوقف یا کند سازد (۱۶).

در این پژوهش تلاش گردید تا اثر درمانی الاژیک اسید را بر فعالیت‌های حرکتی و شناختی مدل حیوانی بیماری پارکینسون در موش‌های صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گیرد.

#### مواد و روش کار

در این پژوهش از ۴۰ سر موش‌های صحرایی نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز) استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای  $21 \pm 2$  درجه و دسترسی آزاد به آب و غذای کافی درون قفس‌های انفرادی نگهداری می‌شدند و بصورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل: به حیوانات این گروه هیچ‌گونه ضایعه‌ای وارد نشد. ۲- گروه پارکینسونی شده (PD): حیوانات این گروه مقدار ۲ میکرولیتر حاوی ۸ میکروگرم نورتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در ناحیه MFB دریافت کردند. ۳- سه گروه پارکینسونی درمان شده: همانند گروه پارکینسونی بودند و بعد از طی ۷ روز دوره نقاهت، مقدار ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را به مدت ۱۴ روز بصورت گاواژ داخل معدی دریافت کردند، و در روز پانزدهم تست‌های رفتاری انجام شد (۱۴، ۱۶). الاژیک اسید از شرکت Sigma-Aldrich (Steinheim, Germany) تهیه و پس از حل شدن

در نرمال سالین به روش داخل معدی/ گاوژ تجویز شد (۱۷).

**روش انجام عمل جراحی استرنو تاکسیک:** ابتدا موش صحرایی وزن شده و سپس با تزریق داخل سفاقی ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کتامین هیدرو کلراید و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زیلازین بیهوش شد (هر دو دارو تولید شرکت آلسفان هلند. آنگاه موش در دستگاه استرنوتکس قرار گرفت و توسط قطعه دهانی و میله‌های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت شد و موهای ناحیه پشتی جمع‌ه تراشیده شدند. توسط پنبه الکلی پوست سر حیوان ضد عفونی 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 جمع‌ه زدوده شد و نقطه برگما نمایان گردید. نقطه برگما و لامبدا در یک سطح برابر قرارداد شده و نشانگر دستگاه بر روی آن تنظیم شده. سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس جراحی مغز، مختصات MFB (با مختصات  $AP - 4/8$ ، نسبت به نقطه برگما  $ML \pm 1/6$ ،  $ML - 1/2$  - DV) مشخص گردید. در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون از تزریق یک‌طرفه ۶- هیدروکس دوپامین در دسته قدامی - میانی مغز (MFB) استفاده شد (۱۴).

**طرز تهیه محلول ۶- هیدروکسی دوپامین:** ۶- هیدروکسی دوپامین (شرکت سیگما امریکا) با غلظت ۸ میکروگرم در ۲ میکرولیتر سالین نرمال دارای ۰/۰۱ درصد اسید اسکوربیک تهیه شد.

**طرز تهیه محلول اپومورفین (شرکت سیگما امریکا):** این دارو در سالین نرمال ۰/۰۱ درصد اسید اسکوربیک حل گردید.

**تست چرخش با اپومورفین:** رفتار چرخشی موش‌ها بوسیله‌ی تزریق اپومورفین هیدروکلراید ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، آزمایش شد. چرخش‌های کامل (در یک

محفظه استوانه‌ای) برای ۶۰ دقیقه در فواصل ۱۰ دقیقه‌ای اندازه‌گیری گردید (۲۵، ۲۶).

**تست سکوها ۳ و ۹ سانتی‌متری:** دست راست حیوان را روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داد، چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برداشته، نیم نمره می‌گرفت، دست چپ حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داد، چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برداشته مجدداً، نیم نمره می‌گرفت. دست راست حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار می‌گرفت به طوری که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشته باشد چنانچه حیوان حداقل مدت ۱۰ ثانیه دست خود را روی سکو برداشته یک نمره می‌گرفت، دست چپ حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار می‌گرفت به طوری که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشته باشد چنانچه حیوان حداقل مدت ۱۰ ثانیه دست خود را روی سکو برداشته مجدداً یک نمره می‌گرفت (۲۶).

**تست راه رفتن:** حیوان را روی سطح صاف قرار داد، اگر شروع به راه رفتن کرد نمره صفر گرفته، چنانچه حرکت نکرد و یا با تماس دست شروع به حرکت نمود، نمره ۰/۵ می‌گرفت و به همراه تست سکوها بعنوان تست سختی عضلانی محاسبه گردید (۲۶).

**تست حافظه اجتنابی غیر فعال:** با استفاده از دستگاه شاتل باکس (مدل ST-5500) که شامل دو محفظه یکی تاریک و دیگری روشن است و کف آنها از مفتول‌های فلزی استیل با قطر ۲-۱ میلی‌متر و فواصل یک سانتی‌متر پوشیده شده است و توسط یک دستگاه تولید جریان الکتریکی شوک خفیفی به میزان ۷۵ ولت، ۰/۳ میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه جریان متناوب در محفظه تاریک و تنها یکبار به کف پای حیوانات اعمال می‌گردد، انجام گرفت (۳۰). ابتدا حیوانات، هر

کدام برای مدت ۱۰ دقیقه به منظور آشنایی با دستگاه (آموزش) درون شاتل باکس با درب گیوتینی باز قرار داده شدند تا آزادانه بین درون و بیرون محفظه گردش کنند. سپس حیوان درون جعبه روشن قرار داده شده و زمان تأخیر رفتن حیوان به جعبه تاریک ثبت گردید (یادگیری). به محض ورود حیوان به محفظه تاریک درب گیوتینی بسته شده و شوک الکتریکی به کف پای آن اعمال شد. ۲۴ ساعت بعد (یک روز بعد) مدت زمان تأخیر ورود حیوانات به محفظه تاریک (که قبلاً شوک داشت ولی این بار فاقد شوک می باشد) به عنوان حافظه اجتنابی غیرفعال برحسب ثانیه اندازه گیری شد. این عمل برای همه موش ها در تمام گروه های مورد تحقیق انجام شد (۲۴).

**روش های آماری:** داده های این تحقیق به صورت  $Mean \pm SEM$  ارائه و سپس با روش های مناسب آماری در محیط های نرم افزارهای Excel و SPSS و با استفاده از روش ANOVA یک طرفه و تست post hoc Tukey آنالیز شدند و تفاوت نتایج بین گروه های مختلف با حداقل  $p < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

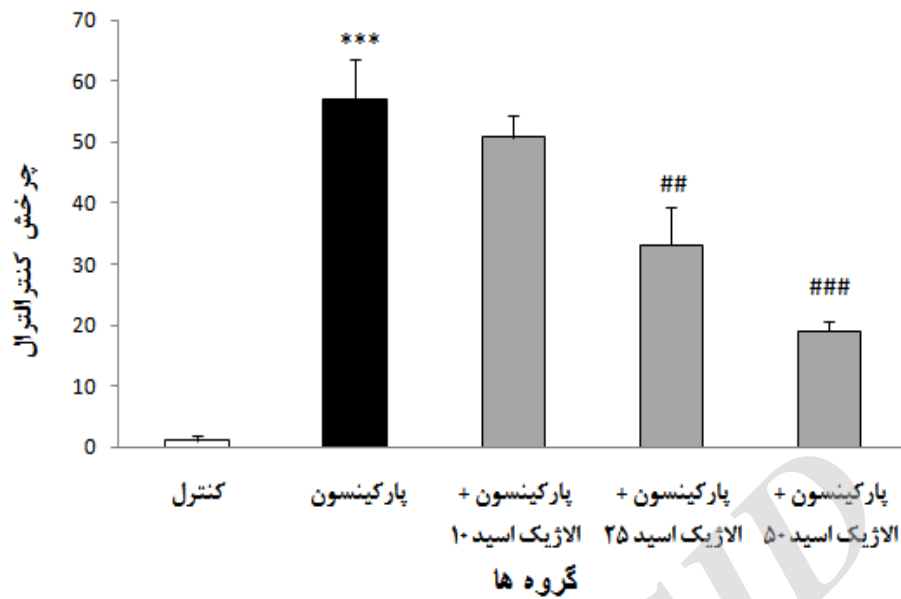
### نتایج

تست چرخش آپومورفین: هنگامی که آپومورفین به صورت زیرجلدی به گروه کنترل و دو هفته پس از جراحی به موش های پارکینسونی بعد از ضایعه MFB

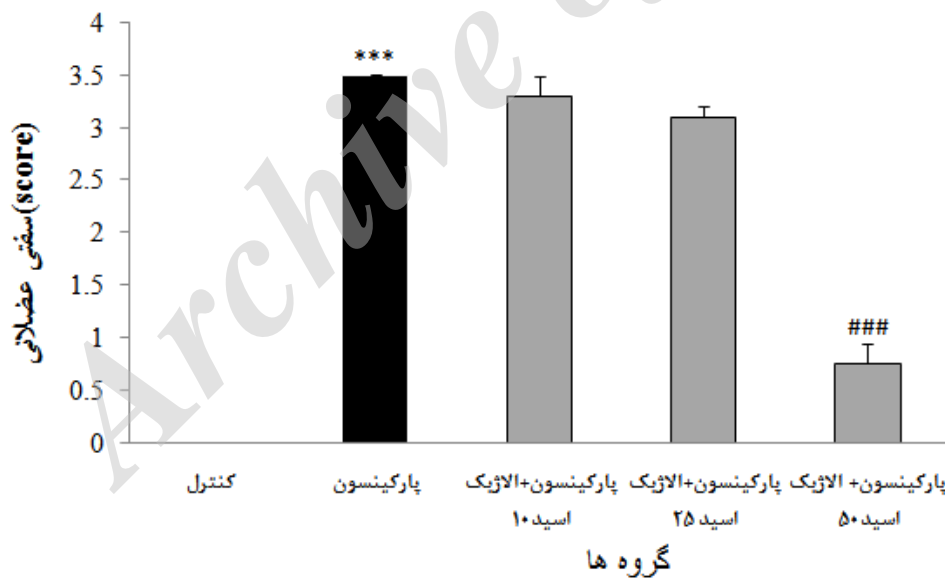
تزریق شد، آپومورفین موجب چرخش کنتراالترال قابل ملاحظه ای در موش های ضایعه دیده شد ( $p < 0/001$ ). تجویز داخل معدی الازیک اسید به حیوانات پارکینسونی در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم الازیک اسید موجب کاهش معنی دار چرخش ها به ترتیب با  $p < 0/01$  و  $p < 0/001$  در مقایسه با گروه پارکینسونی گردید (شکل ۱).

**سختی عضلانی:** در بخش دیگری از این پژوهش سختی عضلانی در گروه پارکینسونی افزایش معنی داری ( $p < 0/001$ ) را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و همچنین مشخص شد که تنها تجویز دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم الازیک اسید سختی عضلانی را به طور معنی دار کاهش داد ( $p < 0/001$ ).

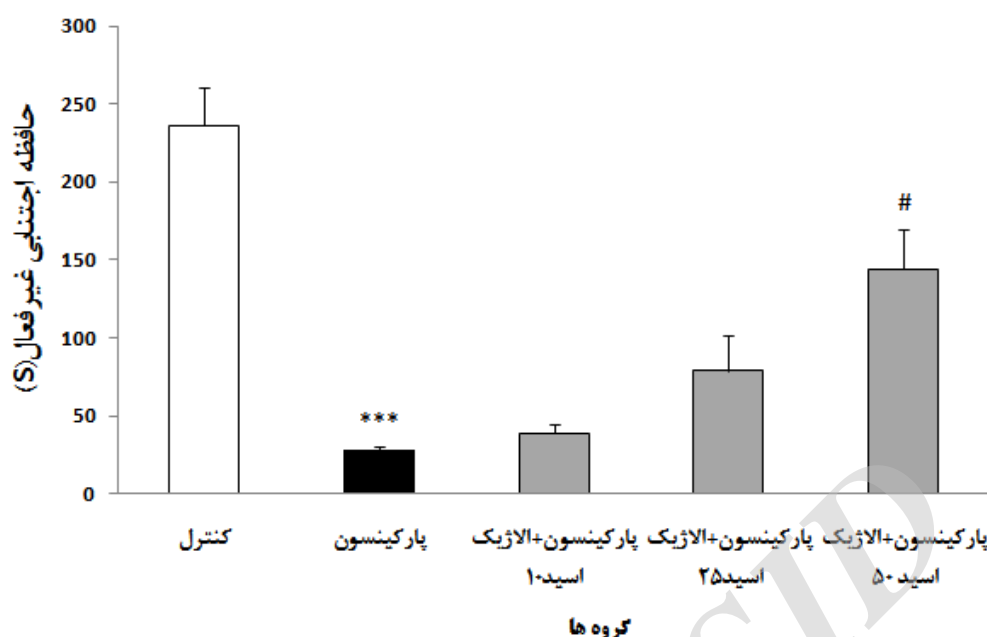
**تست حافظه اجتنابی غیرفعال:** مقایسه میانگین زمان تاخیر اولیه ورود به اتاق تاریک (حافظه اجتنابی غیر فعال) در شکل ۳، نشان می دهد که میزان تاخیر اولیه، به شکل معنی داری در گروه پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم کاهش یافت ( $p < 0/001$ ). همچنین این نمودار نشان می دهد که در تجویز دوزهای ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم الازیک اسید تنها دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم الازیک اسید حافظه را به طور معنی داری افزایش داده است داد ( $p < 0/05$ ).



شکل ۱- تاثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی (گاواژ داخل معدی) مقادیر ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم الایزیک اسید بر چرخش در مدل حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شدند. آنالیز و واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و تست Tukey post hoc (در هر گروه  $n=8$ )، علامت \* روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.



شکل ۲- تاثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی (گاواژ داخل معدی) مقادیر ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم الایزیک اسید بر سفتی حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شدند. آنالیز و واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و تست Tukey post hoc (در هر گروه  $n=8$ )، علامت \* روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.



شکل ۳- تاثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی (گاواژ داخل معدی) مقادیر ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم الازیک اسید بر حافظه اجتنابی غیرفعال در مدل حیوانی پارکینسون. نتایج به صورت  $mean \pm SEM$  ارائه شدند. آنالیز و واریانس یک‌طرفه (one way ANOVA) و تست Tukey post hoc (در هر گروه  $n=8$ )، علامت \* روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.

### بحث

ها به اثبات رسانده است (۲۰). بی‌حرکتی یا آکینزی که در بیماری پارکینسون به وجود می‌آید غالباً به این دلیل است که به دنبال کاهش ترشح دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای، ترشح آن در سیستم لیمبیک نیز کاهش می‌یابد که این امر ممکن است تحریک عصبی برای انجام فعالیت حرکتی را بطور شدید کاهش دهد که آکینزی به وجود آید (۱۴). از طرف دیگر، چون طرح‌های حرکت نیاز به تغییرات متوالی بین تحریک و مهار دارند لذا فقدان اثر مهاری دوپامین، از شروع و پیشرفت طرح‌های متوالی که نیاز به مراحل تحریکی علاوه بر مراحل مهاری دارند جلوگیری می‌کند و این دقیقاً همان چیزی است که در آکینزی اتفاق می‌افتد (۳). عدم تعادل بین تولید رادیکال آزاد و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به سمت اکسیدان‌هایی است که منجر به آسیب بیشتر می‌شوند و همچنین نقش

۶- هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب بروز بیماری پارکینسون می‌شود. درمان با دوزهای مختلف الازیک اسید (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) توانسته است اختلالات حرکتی ناشی از تجویز ۶- هیدروکسی دوپامین شامل چرخش و سفتی عضلانی و اختلال حافظه را به طور معنی‌داری نسبت به گروه درمان نشده بهبود ببخشد. رادیکال‌های آزاد باعث واکنش سلولی و ایجاد بسیاری از بیماری‌ها می‌شوند (۱۲). ارگانیسم‌های سلولی بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌های را تولید می‌کنند اما به علت عدم کفایت سیستم آنتی‌اکسیدانی آندوژن، اخیراً آنتی‌اکسیدان‌های اگزوژن معرفی شده اند که از طریق مواد غذایی و گیاهان تامین می‌شوند (۳۳). مطالعات اپیدمیولوژیکی آثار مفید مواد غذایی غنی از گیاهان و میوه‌جات را در کاهش خطر ابتلا به بیماری-

شود (۱۸). مطالعات فارماکولوژیکی هم در انسان و هم در جانوران از این فرضیه حمایت می‌کند که تغییرات عملکردی در فعالیت کولینرژیکی مرکزی بر فرآیند حافظه و یادگیری تأثیر می‌گذارد و هیپوکامپ و آمیگدال که در شکل‌گیری حافظه نقش دارند و غنی از سیناپس‌های کولینرژیکی می‌باشند تحت کنترل سیستم گابائوژنیک هستند (۲۷).

گریش و راج در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که الاژیک اسید بر سیستم گابائوژنیک اثر دارد (۱۳، ۱۱). این تصور می‌رود که احتمالاً الاژیک اسید از طریق سیستم گابائوژنیک موجب افزایش یادگیری و حافظه شود.

#### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این پژوهش و یافته‌های دیگران می‌توان بیان نمود که درمان با مقادیر ۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم الاژیک اسید بویژه دوز ۵۰ احتمالاً می‌تواند با اثر بر نواحی خاص و درگیر با گیرنده‌های ویژه در مغز، اختلالات حرکتی و شناختی ناشی از بیماری پارکینسون را کاهش و بهبود ببخشد که نیازمند بررسی‌های مولکولی بیشتر می‌باشد.

#### تقدیر و تشکر

نویسنده مقاله بر خود واجب می‌داند که از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه که در اجرای این طرح همراهی نمودند، تشکر و قدردانی نماید.

#### منابع

1. Ascacio-Valdés J.A., Aguilera-Carbó A., Martínez-Hernández J.J., Rodríguez-Herrera R., C.N.A., 2010. Euphorbia antisyphilitica residues as a new source of ellagic acid. *Chemical Papers*, 64(4): 528-32.
2. Baluchnejadmojarad T., Roghani M., M. M., 2011. Protective effects of aqueous

محوری در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو و نورولوژیک مانند پارکینسون، تروما، آلزایمر و سکنه مغزی دارد (۳۱). به کارگیری اسیدهای فنولیک طبیعی به عنوان ترکیباتی هستند که رادیکال‌های آزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۱۷). ترکیبات فنلی به دلیل دارا بودن فعالیت آنتی‌اکسیدانی قادرند رادیکال‌های آزاد را مهار کنند به همین دلیل می‌توانند در پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های عصبی موثر باشد (۹، ۲۱). الاژیک اسید دارای اثرات ضددردی و مهارکنندگی عوامل پیش‌التهابی سایتوکاین توانسته است باعث کاهش حساسیت به محرک‌های محیطی و در نتیجه کاهش درد نوروپاتیک شده و از طرفی سبب تقویت حافظه و محافظت نورون‌ها و بهبود بخشیدن اختلالات حافظه و درد در مدل ایسکمی هیپوپرفیوژن شده است (۱۷، ۱۵). بلوچ نژاد و همکاران در سال (۲۰۱۱) گزارش دادند که تجویز داخل صفاقی آنتی-اکسیدان‌ها دارای اثر حفاظتی در برابر ۶-هیدروکسی دوپامین در مدل تجربی پارکینسون می‌باشد (۲). اسپنسر و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که الاژیک اسید مانع آسیب اکسیداتیو DNA به واسطه کاتکول آمین‌ها می‌شود، در نتیجه نقش محافظتی برای الاژیک اسید در جلوگیری از ROS، پراکسیداسیون لیپیدی و شکستن رشته DNA پیشنهاد شده است (۲۸).

تحقیقات اخیر توانایی فعالیت سایتوتوکسیکی و ضد رشد اسید الاژیک را در سلول‌های انسانی، سرطان‌های ریه، روده بزرگ، پستان و پروستات، بررسی کردند و نشان دادند که دوز ۱ تا ۱۰۰ مول بر لیتر، گسترش سلول‌های سرطانی ذکر شده را مهار می‌کند و نشان داده شده است که اعمال الاژیک اسید، احتمالاً منجر به آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از طریق مهار عواملی که باعث متاستاز می‌گردند، می‌-



population. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 22(1): 50-57

11. Girish C., Raj V., Arya J., Balakrishnan S., 2013. Involvement of the GABAergic system in the anxiolytic-like effect of the flavonoid ellagic acid in mice. *European Journal of Pharmacology*, 710(1-3): 49-58

12. Halliwell B., (1995. Antioxidant characterization methodology and mechanisms. *Biochemical Pharmacological*, 49(10): 1341-1384.

13. Izquierdo I., da Cunha C., Rosat R., Jerusalinsky D., Ferreira M.B., Medina J.H., 1992. Neurotransmitter receptors involved in post-training memory processing by the amygdala, medial septum, and hippocampus of the rat. *Behavioral and Neural Biology*, 58(1): 16-26.

14. Jankovic J., 2008. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4): 368-376.

15. Kirk G.R., White J.S., McKie L., 2006. venson M, Young I, Clements WD, et al. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis. *Journal of gastrointestinal surgery : Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 10(4): 499-503.

16. Kordower J.H., Goetz C.G., (1999. The first miracle in neurodegenerative disease: the discovery of oral levodopa. *Brain Research Bulletin*, 50(5-6): 377-378.

17. Kraus R.L., Pasieczny R., Lariosa-Willingham K., Turner M.S., Jiang A, Trauger J.W., 2005. Antioxidant properties of minocycline: neuroprotection in an oxidative stress assay and direct radical-scavenging activity. *Journal of Neurochemistry*, 94(3) :819-827.

18. Losso J.N., Bansode R.R., Trappey A., 2nd, Bawadi H.A., Truax R., 2004. In vitro anti-proliferative activities of ellagic acid.

extract of silybum marianum in 6-hydroxydopamine-induced model of parkinsonism in male rat: a behavioral, biochemical and histological study *Koomesh*, 12(4): 459-465.

3. Braak H., Rub U., Schultz C., Del Tredici K., 2006. Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Alzheimer's disease*, 9(3): 35-44.

4. Casanova E., Garcia-Mina J.M., Calvo M.I., 2008. Antioxidant and antifungal activity of Verbena officinalis L. leaves. *Plant foods for human nutrition*, 63(3): 93-97.

5. Chaudhuri K.R., Schapira A.H., 2009. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet neurology*, 8(5): 464-474.

6. Chen J.K., Chow S.E., 2005. Antioxidants and myocardial ischemia: reperfusion injuries. *Chang Gung Medical Journal*, 28(6): 369-377.

7. Choi B.R., Kwon K.J., Park S.H., Jeon W.K., Han S.H., Kim H.Y., 2011. Alternations of Septal-hippocampal System in the Adult Wistar Rat with Spatial Memory Impairments Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion. *Experimental Neurobiology*, 20(2): 92-99.

8. De Lau L.M., Giesbergen P.C., de Rijk M.C., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M., 2004. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study. *Neurology*, 63(7): 1240-1244.

9. Esmaeili A., A.K., 2012. Antioxidant Activity of a Solution of Thymol in Ethanoal. *Zahedan Journal of Researches in Medical Science*, 14: 14-18.

10. Franzini L., Ardigo D., Valtuena S., Pellegrini N., Del Rio D., Bianchi M.A., 2012. Food selection based on high total antioxidant capacity improves endothelial function in a low cardiovascular risk





27. Sopala M., Danysz W., 2001. Chronic cerebral hypoperfusion in the rat enhances age-related deficits in spatial memory. *Journal of Neural Transmission*, 108(12): 1445-1456.
28. Spencer W.A., Jeyabalan J., Kichambre S., Gupta R.C., 2011. Oxidatively generated DNA damage after Cu(II) catalysis of dopamine and related catecholamine neurotransmitters and neurotoxins: Role of reactive oxygen species. *Free Radical Biology and Medicine*, 50(1): 139-147.
29. Storch A., Ott S., Hwang Y.I., Ortmann R., Hein A., Frenzel S., 2002. Selective dopaminergic neurotoxicity of isoquinoline derivatives related to Parkinson's disease: studies using heterologous expression systems of the dopamine transporter. *Biochemical Pharmacology*, 63(5): 909-920.
30. Tamburella A., Micale V., Mazzola C., Salomone S., Drago F., 2012. The selective norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine counteracts behavioral impairments in trimethyltin-intoxicated rats. *European Journal of Pharmacology*, 683(1-3): 148-154.
31. Tarawneh R., Galvin J.E., 2010. Potential future neuroprotective therapies for neurodegenerative disorders and stroke. *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(1): 125-147.
32. Thakur K., KS P., 2008. Polarographic (DCP & DPP) Determination of Ellagic Acid in Strawberries & Pharmaceutical Formulations. *Journal of Chinese Chemical Society*, 55: 143-146.
33. Uzar E., Acar A., Evliyaoglu O., Firat U., Kamasak K., Gocmez C., 2012. The anti-oxidant and anti-apoptotic effects of nebivolol and zofenopril in a model of cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 36(1): 22-28.
- The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(11): 672-678.
19. Lotharius J., Brundin P., 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nature Reviews of Neuroscience*, 3(12): 932-942.
20. Martinez J., Moreno J.J., 2000. Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochemical pharmacology*. 1;59(7):865-70.
21. Nickavar B., Abolhasani F.A., 2009. Screening of antioxidant properties of seven Umbelliferae fruits from Iran. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(1): 30-35.
22. Patil D.A., Patil V.A., Bari S.B., Surana S.J., Patil P.O., 2014. Animal Models for Parkinson's Disease. *CNS and Neurological Disorders Drug Targets*, 13(9):1580-94.
23. Puligheddu M., Figorilli M., Arico D., Raggi A., Marrosu F., Ferri R., 2014. Time structure of leg movement activity during sleep in untreated Parkinson disease and effects of dopaminergic treatment. *Sleep Medicine*, 15(7): 816-824.
24. Rafieirad M., Ghasemzadeh Dehkordi M.L.R., 2014. The Effect of Ellagic Acid on Memory and Pain Induced by Brain Ischemia in Adult Male Rats. *ZUMS Journal*, 22: 33-42.
25. Sarkaki A., Eidypour Z., Motamedi F., Keramati K., 2012. Motor disturbances and thalamic electrical power of frequency bands' improve by grape seed extract in animal model of Parkinson's disease. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 2(4): 222-232.
26. Sarkaki A., Norooz Zare F., Farbood Y., A.A. P., 2013. Impaired movements in 6-OHDA induced Parkinson's rat model improves by pomegranate seed hydroalcoholic extract. *Health MED Journal*, 7(2): 348-58.