فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی 27، جلد 7، شماره4، پائیز 93، صفحه 33 تا 41

بررسی اثر الاژیک اسید بر اختلالات حرکتی در مدل حیوانی پارکینسونی

مریم رفیعی راد
استادیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، واحد ایذه، ایذه. ایران. **Rafieirad.m@gmail.com**

تاریخ دریافت:93/5/26 **تاریخ پذیرش:93/8/10**

چکیده

زمینه وهدف: بیماری پارکینسون نوعی تحلیل در سیستم عصبی است که با اختلالات حرکتی متعددی شناخته می‌شود. عواملی از قبیل استرس اکسیداتیو از مهم‌ترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی جسم سیاه و ایجاد پارکینسون به شمار می روند. الاژیک-اسید از اثرات نامطلوب استرس اکسیداتیو که باعث مرگ سلول‌ها می‌شود، جلوگیری می کند. هدف از این مطالعه بررسی اثر الاژیک-اسید بر اختلالات حرکتی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه از 40 سر موش صحرایی نر بالغ استفاده‌گردید که به‌طور تصادفی به گروه‌های 8تایی کنترل، پارکینسونی و سه گروه پارکینسونی که روزانه یک‌بار به مدت 14روز به ترتیب دوزهای 10mg/kg، 25 و 50 الاژیک اسید را به روش گاواژ دریافت نمودند، تقسیم شدند. بیماری پارکینسون با تزریق 8 میکروگرم سم عصبی 6 هیدروکسی دوپامین(6-OHDA) در 2 میکرولیتر سالین دارای 1٪ اسید اسکوربیک درون دسته میانی-قدامی(MFB) نیمکره چپ مغز موش‌ها القاء شد. نتایج به صورت میانگین و انحراف از معیار(mean± SEM)، آنالیز و واریانس یک طرفه و تست پشتیبان LSD ارائه شدند.

یافته ها: ضایعه در MFB سمت چپ مغز با 6-OHDA موجب گردید تا 14 روز بعد از ضایعه حیوانات متعاقب تجویز زیرجلدی 2/5mg/kg آپومورفین در جهت راست به میزان 10< دور در دقیقه چرخش 360 درجه داشته باشند و نیز در تست‌های (حفظ تعادل، بی‌حرکتی و طول قدم) نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان دادند. درمان حیوانات پارکینسونی با دوزهای مختلف الاژیک‌اسید در مقایسه با گروه پارکینسونی بدون درمان، موجب بهبودی معنی‌دار فعالیت‌های حرکتی گردید و دوز 25mg/kg و 50 بیشترین اثرات درمانی را نشان دادند.

نتیجه گیری: الاژیک‌اسید احتمالاً به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی و تداخل با فعالیت گیرنده‌های مسیرهای حرکتی می‌تواند جهت بهبود و کاهش اختلالات حرکتی پارکینسون مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: الاژیک‌اسید، پارکینسون، حرکت، موش صحرایی

مقدمه

بیماری پارکینسون (PD) بیماری تحلیل برنده عصبی است و حاصل از دست دادن تدریجی سلول های عصبی دوپامین در هسته جسم سیاه، در مغز میانی می باشد(28). از دست دادن این سلول‌ها باعث ایجاد طیفی از اختلالات حرکتی، از جمله اختلالات بالینی، لرزش در حال استراحت، سفتی عضلانی و کندی حرکات می-گردد(24). علت مرگ سلول‌های دوپامینی در هسته جسم سیاه به‌طور کامل شناخته شده نیست(32). آکسون نورون‌های دوپامینرژیکی بخش متراکم جسم سیاه در مسیر دسته مغز قدامی-میانی(MFB) حرکت می کنند و در استریاتوم ختم می‌شوند(7) و در حقیقت در پارکینسون ورودی‌ها به نورون‌های گابائرژیک استریاتوم از بین می‌روند(20). تزریق یک طرفه 6 هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) درون دسته میانی–قدامی موش به طور متداول برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون استفاده می‌شود(35) و تشکیل رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری پارکینسون بازی کنند و سیستم عصبی مرکزی درجه بسیار بالایی از آسیب پذیری به گونه های اکسیژن فعال (ROS) نشان می دهد(10). تولید بیش از حد و نامتعادل از ROSها ممکن است منجر به افزایش استرس اکسیداتیو گردد و می‌تواند آسیب های عصبی بسیاری را

www.SID.ir

القاء نماید و درنهایت منجر به مرگ نورون ها توسط آپوپتوز و نکروزگردد(1). سلول‌ها در حالت سلامت دارای تعدادی مکانیسم برای مقاومت در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد هستند(38)، آنتی اکسیدان‌ها یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌ها برای محافظت مغز محسوب می‌شوند و خیلی سریع سعی در جلوگیری از ایجاد ROS القاء شده دارند(36). ترکیبات پلی فنلی مانند الاژیک اسید، از قوی‌ترین آنتی اکسیدان ها می باشند(31) و در چای سبز و دیگر منابع طبیعی از جمله انار، توت فرنگی، تمشک، گردو و پوست درخت اکالیپتوس یافت می-گردد(31، 9). الاژیک اسید می تواند در طیف گسترده-ای از فعالیت های فارماکولوژیکی به عنوان آنتی اکسیدان(14)، ضد سرطان(19)، ضد حساسیت(27)، ضد مالاریا(34) و نیز با فعالیت های ضد التهابی نقش داشته باشد(15، 5). علاوه بر این، خاصیت آنتی اکسیدانی آن در هر دو هم در داخل بدن و هم در شرایط آزمایشگاهی نشان داده شده است(15). با توجه به خواص آنتی اکسیدانی الاژیک اسید هدف از این مطالعه بررسی تاثیر دوزهای متفاوت اسیدالاژیک بر اختلالات حرکتی در مدل حیوانی پارکینسون است.

مواد و روش ها

در این پژوهش از 40 سر موش صحرایی Wistar در محدوده وزنی 250-200 گرم(تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز) استفاده شد. حیوانات در شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی و دمای 2±21 درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای کافی درون قفس های انفرادی نگهداری می شدند و به‌صورت تصادفی به گروه های زیر تقسیم شدند.

1- گروه کنترل (Control): به حیوانات این گروه هیچ‌گونه ضایعه ای وارد نشد.

2- گروه پارکینسونی شده(PD): حیوانات این گروه مقدار 2 میکرولیتر حاوی 8 میکروگرم نوروتوکسین 6 هیدروکسی دوپامین در ناحیه MFB دریافت کردند.

3- سه گروه پارکینسونی درمان شده: همانند گروه پارکینسونی بودند و بعد از طی 7 روز دوره نقاهت، مقدار(10mg/kg، 25 و 50) الاژیک اسید را به مدت 14 روز به‌صورت گاواژ داخل معدی دریافت کردند، و در روز پانزدهم تست‌های رفتاری انجام شد(25).

روش انجام عمل جراحی استرئو تاکسیک

ابتدا موش صحرایی وزن شده و سپس با تزریق داخل صفاقی 90mg/kg با ازای هر کیلوگرم وزن بدن کتامین هیدروکلراید و 10 mg/kg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن زیلازین بیهوش شد(هر دو دارو تولید شرکت آلوسفان هلند). آن‌گاه موش در دستگاه استرئوتکس قرار گرفت و توسط قطعه دهانی و میله های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت شد و موهای ناحیه پشتی جمجمه 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. بافت های 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) (با مختصات 4/8 - AP نسبت به نقطه برگما1/6±ML ، 8/2 -DV;) مشخص گردید(30). در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون از تزریق یک طرفه 6 هیدروکس دوپامین در دسته قدامی- میانی مغز (MFB) استفاده شد.

طرز تهیه محلول 6- هیدروکسی دوپامین:

Archive of SID

www.SID.ir

6- هیدروکسی دوپامین (شرکت سیگما امریکا) با غلظت 8 میکروگرم در 2 میکرولیتر سالین نرمال دارای0/01 درصد اسید اسکوربیک تهیه شد.

طرز تهیه محلول اپومورفین(شرکت سیگما امریکا): این دارو در سالین نرمال0/02 درصد اسید اسکوربیک حل گردید.

تهیه الاژیک اسید: الاژیک اسید(شرکت سیگما آلدریچ-آلمان) تهیه و پس از حل شدن در نرمال سالین به روش داخل معدی / گاواژ تجویز شد(25).

تست چرخش با آپومورفین

رفتار چرخشی موش ها به وسیله ی تزریق آپومورفین هیدروکلراید 2/5mg/kg، آزمایش شد. چرخش های کامل(در یک محفظه استوانه ای) برای 60 دقیقه در فواصل 10 دقیقه‌ای اندازه‌گیری گردید(30).

تست کاتالپسی (بارفیکس)

دو دست حیوان را روی میله ای به ارتفاع 9 سانتی‌متر گذاشته و در حالی‌که پاهای آن روی کف جعبه چوبی قرار داشت، مدت زمانی که طول می کشد تا حیوان دست‌هایش را بردارد یاداشت شد(8).

تست روتارود (تست تعادل حرکتی)

این آزمون با هدف اندازه گیری میزان تعادل حرکتی و هماهنگی در حرکت(motor performance and coordination) انجام می شود. به همین منظور حیوانات روی میله دستگاه روتارود (Rota rod) که سرعت حرکت آن متغیر است قرار داده شد، سرعت اولیه چرخش میله 5 دور در دقیقه(5rpm) بود و سپس سرعت چرخش میله درطی مدت 300 ثانیه(5 دقیقه) به تدریج تا 25rpm افزایش می یافت. ملاک اصلی برای تعادل در همه گروه ها 25rpm بوده است. حیوانات قبلاً برای انجام این تست آشنایی پیدا می کنند. آن‌گاه هر موش سه بار در یک روز و با فاصله بین جلسات 45 دقیقه ای تست شدند و میانگین زمان محاسبه گردید(29).

ارزیابی طول قدم

این دستگاه متشکل از یک جعبه چوبی تاریک با درب کشویی با ابعاد 20×17×10سانتی‌متر است که تونل باریکی با ابعاد 45×10×4/5 سانتی‌متربه آن متصل است، انتهای تونل باز است. مرز بین بخش مربعی و تونل نیز توسط یک تیغه گیوتینی از هم جدا می شود. در انتهای باز تونل یک جعبه مربعی پلاستیکی که کف آن جوهری است قرار گرفته و کف تونل یک کاغذ سفید نواری که پهنای آن به اندازه 4/3سانتی‌متر می باشد فرش شد. سپس کف انگشتان اندام‌های حرکتی موش را در جعبه جوهری قرار داده و به سمت تونل هدایت و به محض وارد شدن به جعبه تاریک تیغه گیوتینی را رها کرده و حیوان به منظور ممانعت از برگشت و راه رفتن روی کاغذ درون کف تونل درون جعبه تیره محبوس می‌شد تا حیوان برنگردد. سپس نوار کاغذی را از کف تونل برداشته تا اثر انگشتان موش خشک گردد. به این ترتیب طول قدم‌ها روی کاغذ ثبت می گردید. قابل ذکر است که قبل از تست، حیوان با جعبه آشنا شد(29).

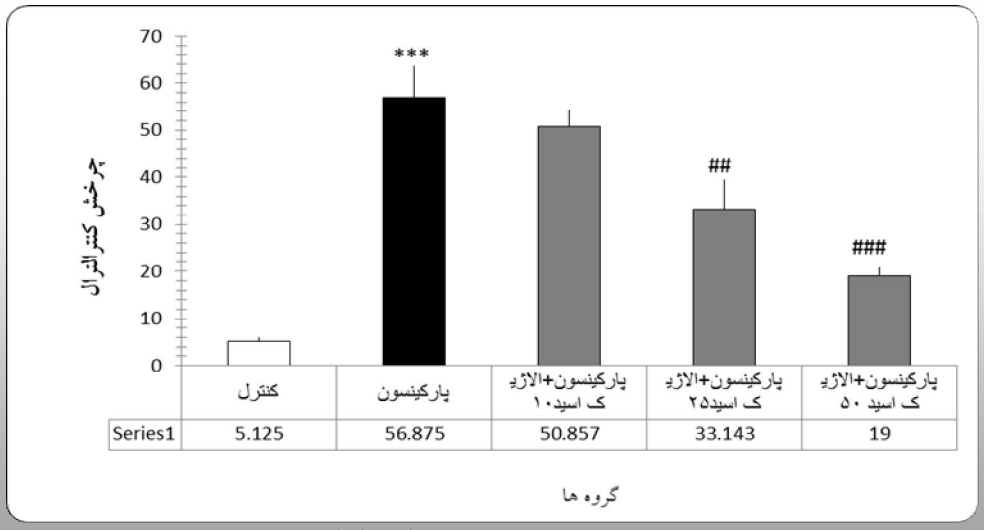
نتایج

تست چرخش آپومورفین

هنگامی‌که آپومورفین به صورت زیر جلدی به گروه کنترل و دو هفته پس از جراحی به موش‌های پارکینسونی بعد از ضایعه MFB تزریق شد، آپومورفین موجب چرخش کنترالترال قابل ملاحظه ای در موش های ضایعه دیده گردید($P<0/001$). تجویز داخل معدی الاژیک اسید به حیوانات پارکینسونی در دوزهای (25 mg/kg و50) الاژیک اسید موجب کاهش معنی دار چرخش ها به ترتیب ($P<0/01$) و ($P<0/001$) در مقایسه با گروه پارکینسونی شد (نمودار1).

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار1- تاثیر 14 روز تجویز خوراکی (گاواژ داخل معدی) مقادیر 10mg/kg، 25 ،50 الاژیک اسید بر چرخش در مدل حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت Mean± SEM ارائه شدند. آنالیز و واریانس یک طرفه (One Way ANOVA)و تست پشتیبان LSD (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 می دهد.

آزمون بی حرکتی(کاتالپسی)

در این آزمون میزان اختلال بی حرکتی در گروه پارکینسونی شده نسبت به گروه‌های کنترل افزایش معنی‌داری داشته است($P<0/001$) و درمان با دوزهای (25 mg/kg و 50) الاژیک اسید توانسته است این اختلال حرکتی را به طور معنی داری($P<0/05$) و ($P<0/01$) نسبت به گروه پارکینسونی شده کاهش بدهد، اما دوز 10 mg/kg الاژیک اسید بر بی حرکتی (کاتالپسی) ایجاد شده در موش‌های پارکینسونی شده تاثیر درمانی نداشت (نمودار2).

تعادل حرکتی

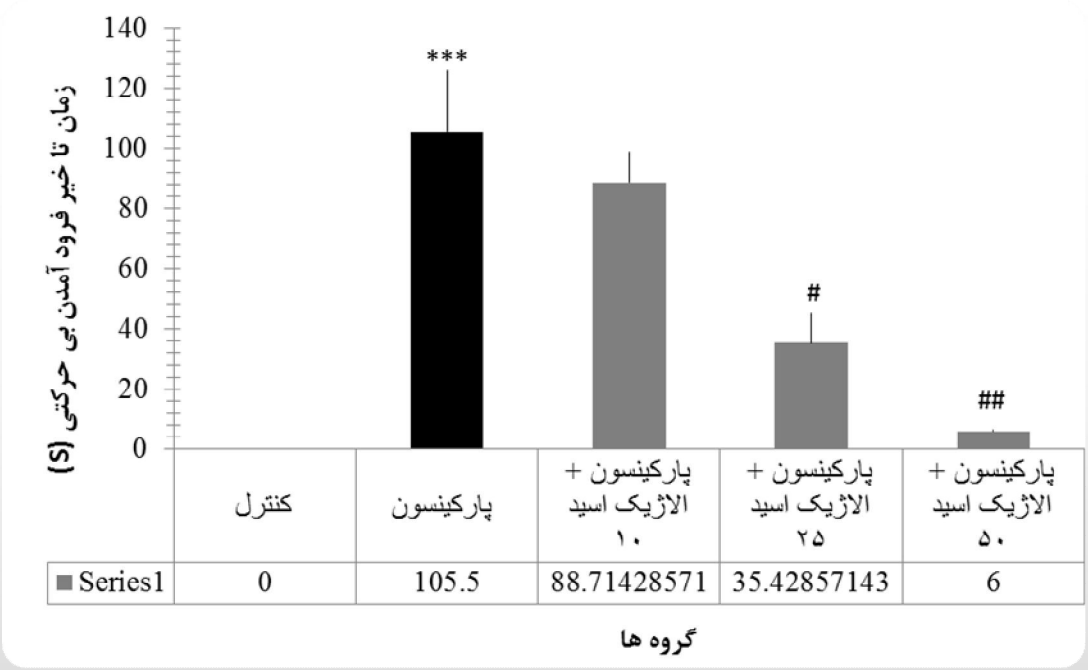
میزان تعادل حرکتی در گروه پارکینسونی شده نسبت به کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ($P<0/001$)، و درمان با دوز (25 mg/kg و 50) الاژیک اسید توانست این تعادل حرکتی را به طور معنی داری نسبت به گروه پارکینسونی شده افزایش دهد($P<0/001$)، اما میان گروه پارکینسونی درمان شده با دوز 10mg/kg الاژیک اسید و گروه پارکینسونی تفاوتی وجود نداشت (نمودار3).

تست طول قدم

در اندازه گیری طول قدم، در گروه پارکینسونی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری مشاهده گردید($P<0/001$). همان‌طوری که در(شکل 4) ملاحظه می شود دوزهای (mg/kg) 10 ،25 ،50 الاژیک اسید هر سه توانسته‌اند میزان طول قدم را به طور معنی‌داری نسبت به گروه پارکینسونی افزایش دهند($P<0/001$) و هرسه دوز بر اختلال ایجاد شده در طول قدم در موش-های پارکینسونی شده تاثیر درمانی داشته اند(نمودار4).

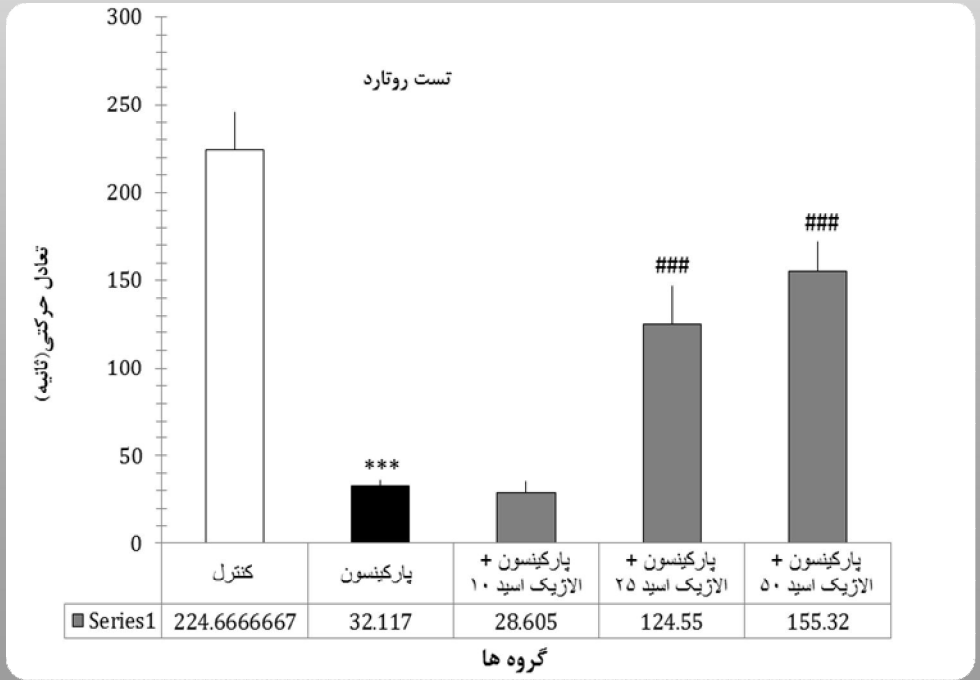
Archive of SID

www.SID.ir



نمودار2- تاثیر 14 روز تجویز خوراکی(گاواژ داخل معدی) مقادیر 10mg/kg، 25، 50 الاژیک اسید بر بی‌حرکتی(کاتالپسی) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت Mean± SEM ارائه شدند.

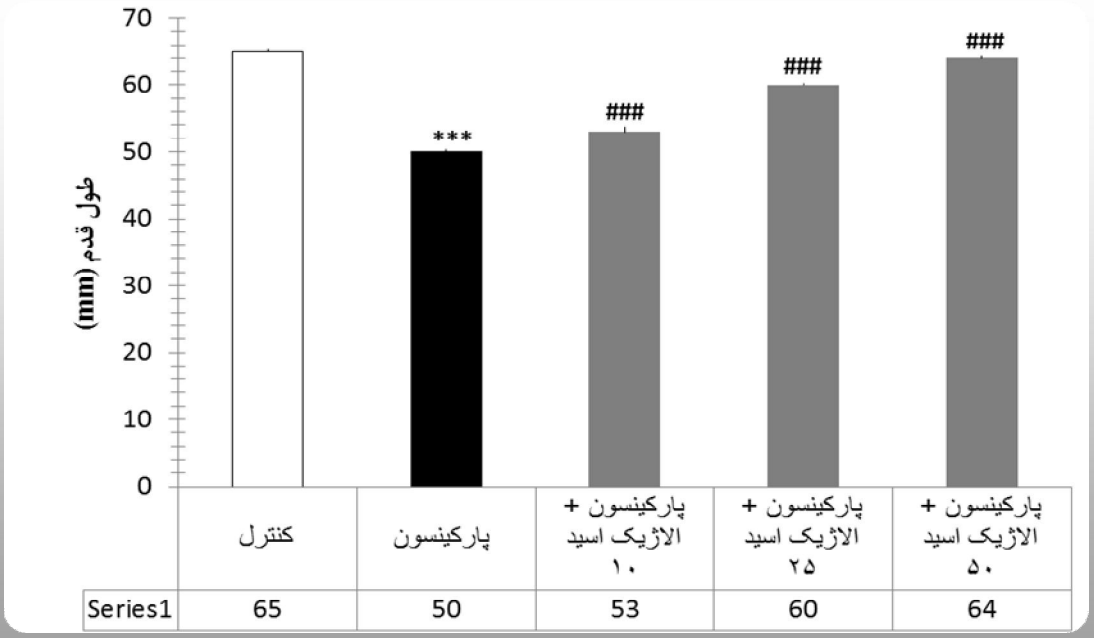
علامت * روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می دهد



نمودار3- تاثیر 14 روز تجویز خوراکی(گاواژ داخل معدی) مقادیر 10mg/kg ،25، 50 الاژیک اسید بر تعادل حرکتی(روتارود) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت Mean± SEM ارائه شدند.

علامت * روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می دهد

www.SID.ir



نمودار4- تاثیر 14 روز تجویز خوراکی (گاواژ داخل معدی) مقادیر 10mg/kg، 25، 50 الاژیک اسید بر طول قدم در مدل حیوانی بیماری پارکینسون. نتایج به صورت Mean± SEM ارائه شدند. علامت * روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می دهد

بحث و نتیجه گیری

یافته های ما نشان می دهد که الاژیک اسید می‌تواند سبب کاهش چرخش ناشی از تزریق آپومورفین و در نتیجه کاهش آثار تخریبی سم 6-OHDA گردد که احتمالاً به‌دلیل اثر محافظتی بر نورون‌های دوپامینی می-باشد. از سوی دیگر نیز درمان با دوزهای مختلف الاژیک اسید اختلالات حرکتی ناشی از تجویز 6-OHDA شامل کاتالپسی، طول قدم و تعادل حرکتی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه درمان نشده بهبود بخشید، ولی این اثر در تمام دوزهای استفاده شده یکسان نبوده است و از بین این دوزها، دوزهای 25-50 mg/kg اثر بیشتری دردرمان اختلالات حرکتی داشتند. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که 6-OHDA از طریق ایجاد رادیکال‌های آزاد موجب اختلال در عملکرد بخش های مسئول حرکت مغز می گردد. به نظر می رسد الاژیک اسید از طریق حذف رادیکال‌های آزاد توانسته است اختلالات حرکتی فوق را معکوس نموده و به سمت نرمال سوق دهد در شرایط فیزیولوژیکی سم 6-OHDA خیلی سریع اکسیده شده و تبدیل به پراکسید هیدروژن و در طی واکنشی تبدیل به رادیکال هیدروکسیل می شود که از مخرب‌ترین رادیکال‌های آزاد برای سلول زنده است(33، 23). بی حرکتی یا آکینزی که در بیماری پارکینسون به وجود می آید غالباً به این دلیل است که به دنبال کاهش ترشح دوپامین در عقده های قاعده ای، ترشح آن در سیستم لیمبیک نیز کاهش می یابد، این امر ممکن است تحریک عصبی برای انجام فعالیت حرکتی را به‌طور شدید کاهش و آکنیزی را به وجود بیاورد(16). از طرف دیگر، چون طرح های حرکت نیاز به تغییرات متوالی بین تحریک و مهار دارند لذا فقدان اثر مهاری دوپامین، از شروع و پیشرفت طرح های متوالی که نیاز به مراحل تحریکی علاوه بر مراحل مهاری دارند جلوگیری می کند، این دقیقاً همان چیزی است که در آکینزی اتفاق می افتد(4). عدم تعادل بین تولید رادیکال آزاد و سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی به سمت اکسیدان هایی

Archive of SID

www.SID.ir

است که منجر به آسیب بیشتر می شوند، هم‌چنین نقش محوری در پاتوژنز بیماری های نورودژنرتیو و نورولوژیک مانند پارکینسون، تروما، آلزایمر و سکته مغزی دارد(37). نتایج مطالعه گارسیا و همکارانش در سال 2006، بیان‌گر این است که مصرف کوتاه مدت آب میوه های غنی از ترکیبات فنولیک باعث بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی بدن می‌شود(17). از طرف دیگر در مطالعه باب و همکاران در سال 2003 نشان داده شده که مصرف آب میوه های حاوی ترکیبات فنولیک، صدمات اکسیداتیو به DNA را کاهش داده و عملکرد سیستم ایمنی را بهبود می بخشند(5). پلی فنل ها از جمله الاژیک اسید دارای اثرات محافظتی در مقابل بیماری های عصبی نورودژنراتیو می باشند(11). الاژیک اسید به راحتی از طریق دستگاه گوارش جذب می شود و یک آنتی اکسیدان قوی است که قادر است به مواد سرطان زا اتصال یابد و در نتیجه موجب خنثی و بی ضرر کردن آن ها می باشد(2). اثر حفاظتی فلاونوئیدها وابسته به توانایی هیدروژن دهی آن‌ها، یا توانایی پاکسازی رادیکال های آزاد دارد(26). پلی فنول‌ها اثرات حفاظتی بر نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه دارند(3) که در رابطه با مهار فعالیت میکروگلیال ها می باشد(21). به خوبی اثبات شده است که کمبود انتقال دهنده عصبی گابا با چند اختلال مهم عصبی مانند کره هانتینگتون، پارکینسون و آلزایمر و سایر اختلالات روانی، مانند اضطراب، افسردگی، درد، وحشت، یا شیدایی همراه است و در طول سال های اخیر، علاقه به سنتز داروهای جدید از مشتقات گابا یا با اثرات مشابه که بتواند به عنوان داروهای قوی در درمان اختلالات عصبی به کار روند افزایش یافته است(12). هر دارویی که بتواند تولید آزادسازی و اتصال گابا را به گیرنده‌هایش افزایش دهد بر بیماری های دژنریتیو مغز از جمله تشنج، صرع و پارکینسون موثر است(20). پلی‌فنل ها عمدتاً لیگاندهایی برای گیرنده ها در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند(22) که به گیرنده های گابا اشاره شده است که پلی فنول‌ها به عنوان مولکول‌های شبه بنزودیازپینی نسبت به این گیرنده‌ها عمل می کنند(18) و از سوی دیگر عمل ضد اضطرابی الاژیک اسید از طریق اثر بر سیستم گابائرژیک گزارش داده شده است در حالی‌که پیکروتوکسین مهار کننده غیر رقابتی گیرنده گابا اثر الاژیک اسید را کاهش داده است(13). بنابراین با توجه به موارد ذکر شده و نتایج حاصل از این پژوهش، می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً الاژیک اسید هم از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی منجر به زدودن رادیکال‌های آزاد شده و از آسیب نورونی بیشتر و گسترش آن جلوگیری می نماید و نیز از طریق اثر برگیرندهای گابا در بهبود حرکات در مدل حیوانی پارکینسونی موثر می باشد که نیازمند پژوهش‌های بیوشیمیایی و مولکولی می باشد.

تشکر و قدردانی

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

منابع

1.Abou-Sleiman. PM., Muqit, MM., Wood, NW. (2006). Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. Nature reviews Neuroscience, 7; 207-219.

2. Ahmad, S. (2012). Evaluation of antigenotoxic potential of ellagic acid against aflatoxin b1-induced genotoxicity. Indian Journal of Fundamental and Applied Life Sciences, 2; 177-184.

3. Blanchet, J., Longpre, F., Bureau, G., Morissette, M., DiPaolo, T., Bronchti, G. (2008). Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 32; 1243-1250.

Archive of SID

www.SID.ir

4. 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(JAD), 9; 35-44.
5. Bub, A., Watzl, B., Blockhaus, M., Briviba, K., Liegibel, U., Muller, H. (2003). Fruit juice consumption modulates antioxidative status, immune status and DNA damage. The Journal of Nutritional Biochemistry, 14; 90-98.
6. Chao, CY., Mong, MC., Chan, KC., Yin, MC. (2010). Anti-glycative and anti-inflammatory effects of caffeic acid and ellagic acid in kidney of diabetic mice. Molecular nutrition & food research, 54; 388-395.
7. Da Cunha, C., Angelucci, ME., Canteras, NS., Wonnacott, S., Takahashi, RN. (2002). The lesion of the rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons as a model for Parkinson's disease memory disabilities. Cellular and Molecular Neurobiology, 22; 227-237.
8. Dekundy, A., Pietraszek, M., Schaefer, D., Cenci, MA., Danysz, W. (2006). Effects of group I metabotropic glutamate receptors blockade in experimental models of Parkinson's disease. Brain research bulletin, 69; 318-326.
9. Dorai, T., Aggarwal, BB. (2004). Role of chemopreventive agents in cancer therapy. Cancer Letters, 215; 129-140.
10. Ebadi, M., Srinivasan, SK., Baxi, MD. (1996). Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. Progress in Neurobiology, 48; 1-19.
11. Ebrahimi, A., Schluesener, H. (2012). Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: potentials and pitfalls. Ageing Research Reviews, 11; 329-345.
12. Gajcy, K., Lochynski, S., Librowski, T. (2010). A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. Current Medicinal Chemistry, 17; 2338-2347.
13. 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; 49-58.
14. Han, DH., Lee, MJ., Kim, JH. (2006). Antioxidant and apoptosis-inducing activities of ellagic acid. Anticancer Research, 26; 3601-3606.
15. Hassoun, EA., Vodhanel, J., Abushaban, A. (2004). The modulatory effects of ellagic acid and vitamin E succinate on TCDD-induced oxidative stress in different brain regions of rats after subchronic exposure. Journal of Biochemicaland Molecular Toxicology, 18; 196-203.
16. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 79; 368-376.
17. Javier, G.A., Gaspar, R., Luisa, V.G.M. (2006). Acute intake of phenolic-rich juice improves antioxidant status in healthy subjects. Nutrition Research., 27; 330-339.
18. Kahnberg, P., Lager, E., Rosenberg, C., Schougaard, J., Camet, L., Sterner, O. (2002). Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA(A) receptor. Journal of medicinal chemistry, 45; 4188-4201.
19. Khanduja, KL., Gandhi, RK., Pathania, V., Syal, N. (1999). Prevention of N-nitrosodiethylamine-induced lung tumorigenesis by ellagic acid and quercetin in mice. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 37; 313-318.
20. Kleppner, SR., Tobin, AJ. (2001). GABA signalling: therapeutic targets for epilepsy, Parkinson's disease and Huntington's disease. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 5; 219-239.
21. Li, R., Peng, N., Du, F., Li, XP., Le, WD. (2006). Epigallocatechin gallate protects dopaminergic neurons against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity by inhibiting microglial cell activation. Nan fang yi ke da xue xue bao. Journal of Southern Medical University, 26; 376-380.
22. Marder, M., AC, P. (2002), GABAA-receptor ligands of flavonoid structure. Cur Top Med Chem, 2; 853-867.
23. Orallo, F., Alvarez, E., Camina, M., Leiro, JM., Gomez, E., Fernandez, P. (2002). The possible implication of trans-resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. Molecular pharmacology, 61; 294-302.
24. Philippens, IH., Hart, BAt., Torres, G. (2010). The MPTP marmoset model of parkinsonism: a multi purpose non-human primate model for neurodegenerative diseases. Drug Discov Today, 15; 985-990.
25. Rafieirad, M., Zangeneh Nezhad, Z. E. A. (2014). Neuroprotective effects of oral ellagic acid on locomotor activity and anxiety-induced by ischemia/hypoperfusion in rat. Advances in Environmental Biology, 8; 83-88.

Archive of SID

www.SID.ir

26. Rice-Evans, CA., Miller, NJ., Paganga, G. (1996). Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radical Biology & Medicine, 20; 933-956.
27. Rogerio, AP., Fontanari, C., Borducchi, E., Keller, AC., Russo, M., Soares, EG. (2008). Anti-inflammatory effects of *Lafoensia pacari* and Ellagic acid in a murine model of asthma. European Journal Of Pharmacology, 580; 262-270.
28. Rosenthal, A. (1998). Specification and survival of dopaminergic neurons in the mammalian midbrain. Advances in Pharmacology, 42; 908-911.
29. Sarkaki, A., Eidypour, Z., Motamedi, F., Keramati K , Y. F. (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; 222-232.
30. 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; 348-358.
31. Seeram, NP., Adams, LS., Henning, SM., Niu, Y., Zhang, Y., Nair, MG. (2005). In vitro antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. The Journal of Nutritional Biochemistry, 16; 360-367.
32. Shrivastava, P., Vaibhav, K., Tabassum, R., Khan, A., Ishrat, T., Khan, MM. (2013). Anti-apoptotic and anti-inflammatory effect of Piperine on 6-OHDA induced Parkinson's rat model. The Journal of Nutritional Biochemistry, 24; 680-687.
33. Simola, N., Morelli, M., Carta, AR. (2007). The 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. Neurotoxicity Research, 11; 151-167.
34. Soh, PN., Witkowski, B., Olagnier, D., Nicolau, ML., Garcia-Alvarez, MC., Berry, A., Benoit-Vical, F. (2009). In vitro and in vivo properties of ellagic acid in malaria treatment. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53; 1100-1106.
35. Sun, W., Sugiyama, K., Fang, X., Yamaguchi, H., Akamine, S., Magata, Y., Namba, H. (2010). Different striatal D2-like receptor function in an early stage after unilateral striatal lesion and medial forebrain bundle lesion in rats. Brain Research, 1317; 227-235.
36. Tanaka, K., Ogawa, N., Asanuma, M. (2006). Molecular basis of 6-hydroxydopamine-induced caspase activations due to increases in oxidative stress in the mouse striatum. Neuroscience Letters, 410; 85-89.
37. Tarawneh, R., Galvin, JE. (2010). Potential future neuroprotective therapies for neurodegenerative disorders and stroke. Clinics in Geriatric Medicine, 26; 125-147.
38. Yeh, CT., Ching, LC., Yen, GC. (2009). Inducing gene expression of cardiac antioxidant enzymes by dietary phenolic acids in rats. The Journal of Nutritional Biochemistry, 20; 163-171.

Archive of SID

www.SID.ir