

## Effect of Gallic Acid on Passive Avoidance Memory under Brain Ischemia Conditions in Mature Female Rats

Rahimi Asl F.<sup>1</sup> MSc, Farbood Y.<sup>2</sup> PhD, Sarkaki A.R.<sup>2</sup> PhD, Hosseini S.E.\* PhD

\*Biology Department, Science Faculty, Fars Science & Research Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

<sup>1</sup>Biology Department, Science Faculty, Fars Science & Research Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

<sup>2</sup>“Physiology Research Center” & “Physiology Department, Medicine Faculty”, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

### Abstract

**Aims:** Cerebral ischemia is a condition that to the all or parts of the brain does not reach blood and as a result enough oxygen. Due to the debilitating effects of cerebral ischemia, this study was done to investigate the effect of Gallic acid on passive avoidance memory in adult female rats under bilateral cerebral ischemia condition.

**Methods:** 84 rats were randomly divided into 6 control (C; without any manipulation of carotid artery and treatment), Gallic acid control (CGA; without any manipulation of carotid artery and treated with Gallic acid), ischemia control (CI; manipulated with carotid artery but not occlusion and without treatment), ischemia (I; complete and bilateral occlusion of carotid arteries and without treatment), solvent ischemia (IS; complete and bilateral occlusion of carotid arteries with normal saline gavage) and Gallic acid ischemia (IGA; complete and bilateral occlusion of carotid arteries with Gallic acid gavage) groups each had 14 rats. The shuttle box was used to investigate the passive avoidance learning behavior. Data were analyzed using One-way ANOVA and LSD logistic tests.

**Results:** After the application of electric shocks, the STL time in each of the I and IS groups had significant reduction compared to CI group and in IGA group increased significantly compared to I group. 72 hours after application of electric shock, the STL time in CGA group had a significant increase compared to the CI group and 7 days after the application of electric shock the STL time in IGA group had a significant decrease compared to CI group.

**Conclusion:** Gallic acid increases the passive avoidance memory in rats with cerebral ischemia.

**Keywords:** Cerebral Ischemia, Memory, Gallic acid, Rat

## اثر اسیدگالیک بر حافظه اجتنابی غیرفعال تحت شرایط ایسکمی مغزی در موش‌های صحرایی ماده بالغ

فاطمه رحیمی اصل MSc

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

یعقوب فریود PhD

"مرکز تحقیقات فیزیولوژی" و "گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی" دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

علیرضا سرکاکای PhD

"مرکز تحقیقات فیزیولوژی" و "گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی" دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران

سیدابراهیم حسینی \* PhD

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

### چکیده

**اهداف:** ایسکمی مغزی حالتی است که به تمام یا بخش‌هایی از مغز، خون و در نتیجه اکسیژن کافی نمی‌رسد. با توجه به عوارض ناتوان‌کننده ایسکمی مغزی، این پژوهش با هدف بررسی اثر اسیدگالیک بر میزان حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی ماده بالغ، تحت شرایط ایسکمی دوطرفه مغز، انجام شد. **روش‌ها:** ۸۴ سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۱۴تایی کنترل (C؛ بدون هرگونه دستکاری شریان کاروتید و تیمار)، کنترل اسیدگالیک (CGA؛ بدون هرگونه دستکاری شریان کاروتید و با تیمار اسیدگالیک)، کنترل ایسکمی (CI؛ با دستکاری شریان کاروتید ولی عدم ایجاد انسداد و بدون تیمار)، ایسکمی (I؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی و بدون تیمار)، ایسکمی حلال (IS؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی تحت گاواژ نرمال سالین) و ایسکمی اسیدگالیک (IGA؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی تحت گاواژ اسیدگالیک) تقسیم شدند. برای بررسی رفتار یادگیری احترازی غیرفعال از دستگاه شاتل‌باکس استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تجزیه واریانس یک‌طرفه و پشتیبانی LSD تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** زمان STL در هر یک از گروه‌های I و IS نسبت به گروه CI، پس از اعمال شوک الکتریکی کاهش معنی‌دار و در گروه IGA نسبت به گروه I، افزایش معنی‌داری داشت. زمان STL در گروه CGA نسبت به گروه CI، ۷۲ ساعت پس از اعمال شوک الکتریکی افزایش معنی‌دار و در گروه IGA نسبت به گروه CI، ۷ روز پس از اعمال شوک الکتریکی کاهش معنی‌داری داشت. **نتیجه‌گیری:** اسیدگالیک باعث افزایش حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی دچار ایسکمی مغزی می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** ایسکمی مغزی، حافظه، اسیدگالیک، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۱۳

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۵

\*نویسنده مسئول: ebrahim.hossini@yahoo.com

### مقدمه

مناطق متعددی از مغز مثل هیپوکامپ، آمیگدال، مخچه، بخش جلویی لوب پیشانی، قشر اینتورینال، تالاموس، قسمت‌های میانی لوب گیجگاهی مغز، استریاتوم و نئوکورتکس در امر یادگیری و حافظه دخالت دارند و در این میان نقش هیپوکامپ از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۱، ۲] و ناحیه مهمی برای تثبیت انواع حافظه اخباری، فضایی و کارکردی به حساب می‌آید [۳].

ایسکمی مغزی یا کاهش خون‌رسانی به مغز که ضمن آن انتقال اکسیژن و مواد مغذی به مغز کاهش یافته و باعث اختلال در عملکرد آن می‌شود [۴]، باعث افزایش تولید اکسیدان‌های مغزی در فرآیند پراکسیداسیون لیپید که یکی از عوامل استرس اکسایشی است، می‌گردد [۵]. در ایسکمی‌های مغزی، جریان خون مغز به دلیل انسداد عروق خونی قطع می‌شود و سلسله رویدادهای متابولیسم پیچیده‌ای در سلول تحت عنوان آبشار ایسکمیک به راه می‌افتد و به دلیل تنفس بی‌هوازی در مغز میزان ATP کاهش و اسیدلاکتیک افزایش شدید یافته و پمپ‌های غشایی که تعادل الکترولیت‌ها را حفظ می‌نمایند، قادر به ایفای نقش خود نبوده و عملکردهای سلولی متوقف می‌شوند [۶]. اختلال‌های ادراکی، زبان‌پریشی و ناتوانی در شکل‌گیری حافظه از مهم‌ترین اختلال‌های ناشی از ایسکمی مغزی به‌شمار می‌روند [۷]. ایسکمی از طریق وقفه در جریان خون به مغز باعث کاهش عرضه اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های عصبی می‌شود که در نتیجه آن به دلیل عدم تعادل متابولیسم سلول‌ها و ورود بیش از حد کلسیم به درون آنها، اختلال در عملکرد میتوکندریایی و در نهایت تولید زیاد رادیکال‌های آزاد، سلول‌ها می‌میرند [۸].

رادیکال‌های آزاد از طریق تخریب بیومولکول‌ها اثرات زیان‌بار خود را بر بدن اعمال می‌نمایند، در حالی که آنتی‌اکسیدان‌ها با به دام‌انداختن رادیکال‌های آزاد، موجب سم‌زدایی بدن می‌شوند [۹]. ترکیبات فلاونوئیدی از جمله اسیدگالیک که در هسته انگور، چای و بسیاری از گیاهان دیگر به‌وفور دیده می‌شود از آنتی‌اکسیدان‌های قوی به‌حساب می‌آیند [۱۰]. ایسکمی مغزی باعث کاهش شدید حافظه می‌شود و ورزش به همراه مصرف عصاره هسته انگور باعث بهبود حافظه در این شرایط می‌گردد [۱۱]. استرس‌های اکسایشی باعث بروز واکنش‌های التهابی می‌شوند [۱۲] و اسیدگالیک از این واکنش‌های ممانعت می‌کند [۱۳]. اسیدگالیک باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و افزایش میزان آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز می‌شود که نشان‌دهنده اثر آنتی‌اکسیدانی آن است [۱۴].

یکی از دلایل اصلی ایسکمی مغزی سکت‌های مغزی هستند [۱۵]. با توجه به آن که براساس گزارش سازمان‌های بهداشتی در نقاط مختلف دنیا، اختلال‌های حافظه‌ای، ایسکمی و سکت‌های مغزی بعد از سکت‌های قلبی و سرطان، از دلایل عمده مرگ‌ومیر و آسیب‌های ناتوان‌کننده هستند [۱۶، ۱۷]، این مطالعه با هدف بررسی اثر اسیدگالیک بر میزان حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی ماده بالغ، تحت شرایط ایسکمی دوطرفه مغز، انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه تجربی در دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس روی ۸۴ سر موش صحرایی ماده بالغ با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم (مرکز تکثیر و پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اهواز؛ ایران) انجام گرفت. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی

گیوتینی به آرامی باز و به حیوان اجازه ورود به بخش تاریک داده و بلافاصله درب بسته شد. سپس حیوان از قسمت تاریک برداشته و به قفس انتقال داده شد. این مرحله پس از گذشت ۳۰ دقیقه و در ۳ مرحله تکرار شد. ۳۰ دقیقه پس از جلسه سازش یافتن، اکتساب یادگیری انجام شد که برای هدایت آسان تر شوک الکتریکی، پاهای حیوانات به سرم فیزیولوژیک آغشته و سپس آنها در بخش روشن قرار داده شدند. ۳۰ ثانیه بعد درب گیوتینی باز و به محض ورود حیوان به بخش تاریک درب بسته شد و شوک ملایمی به میزان یک میلی آمپر و به مدت ۵ ثانیه و با فرکانس ۵۰ هرتز به پاهای حیوان وارد شد. سپس به حیوان فرصت داده شد تا از بخش تاریک خارج شود و بعد از ۳۰ ثانیه حیوان از بخش روشن برداشته و به قفس برگردانده شد. ۲ دقیقه بعد رفتار حیوان همانند قبل آزمایش و عدم ورود به قسمت تاریک برای مدت ۲ ثانیه به منزله اکتساب موفقیت آمیز در نظر گرفته شد، در غیر این صورت درب بسته شده و حیوان برای بار دوم شوک دریافت نمود. ۲۴ ساعت، ۷۲ ساعت و ۷ روز بعد از آموزش، موش‌ها تحت آزمون به خاطر آوری قرار گرفتند. بدین صورت که ابتدا حیوانات در قسمت روشن قرار داده شدند و پس از گذشت ۳۰ ثانیه با باز شدن درب گیوتینی، زمان قبل از ورود برای اولین بار به داخل بخش تاریک (Strep-Through Latency; STL) برای گروه‌های مختلف اندازه گیری و ثبت شد. هر چه STL بیشتر باشد بیانگر حافظه قوی تر است. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تجزیه واریانس یک طرفه (به منظور بررسی تفاوت بین گروه‌ها) و پشتیبانی LSD (به منظور مقایسه دو به دو گروه‌ها) و با کمک نرم افزار SPSS 18 تجزیه و تحلیل شدند.

### نتایج

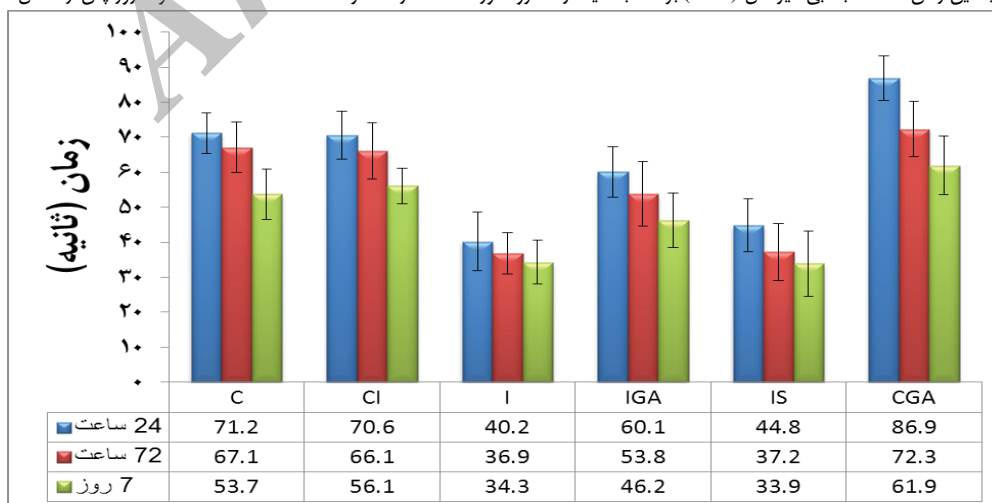
زمان STL در هر یک از گروه‌های I و IS نسبت به گروه CI، ۲۴ ساعت، ۷۲ ساعت و ۷ روز پس از اعمال شوک الکتریکی کاهش معنی داری داشت ( $p < 0.01$ ). زمان STL در گروه IGA نسبت به گروه CI، ۲۴ ساعت، ۷۲ ساعت و ۷ روز پس از اعمال شوک الکتریکی افزایش معنی داری داشت ( $p < 0.05$ ). زمان STL در گروه CGA نسبت به گروه CI، ۷۲ ساعت پس از اعمال شوک الکتریکی افزایش معنی داری داشت ( $p < 0.05$ ). زمان STL در گروه IGA نسبت به گروه CI، ۷ روز پس از اعمال شوک الکتریکی کاهش معنی داری داشت ( $p < 0.05$ ; نمودار ۱).

و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای ۲۲-۲۰°C قرار داشتند و طی دوره آزمایش از آب و غذای فشرده (پارس تهران؛ ایران) استفاده نمودند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۱۴ تایی کنترل (C؛ بدون هرگونه دستکاری شریان کاروتید و تیمار)، کنترل اسیدگالیک (CGA؛ بدون هرگونه دستکاری شریان کاروتید و با تیمار اسیدگالیک)، کنترل ایسکمی (CI؛ با دستکاری شریان کاروتید ولی عدم ایجاد انسداد و بدون تیمار)، ایسکمی (I؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی و بدون تیمار)، ایسکمی حلال (IS؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی تحت گاوژ نرمال سالین) و ایسکمی اسیدگالیک (IGA؛ انسداد کامل و دوطرفه شریان‌های کاروتیدی تحت گاوژ اسیدگالیک) تقسیم شدند. برای بررسی رفتار یادگیری احترازی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس (کیما کهریای مین؛ ایران) استفاده شد. این دستگاه از ۲ بخش جعبه آموزش و بخش کنترل کننده تشکیل شده است. جعبه آموزش دارای ۲ محفظه کوچک تر مساوی، تاریک و روشن است که به وسیله یک درب گیوتینی از یکدیگر جدا شده‌اند و در کف نیز دارای میله‌های فولادی با قطر ۲/۵ میلی متر و با فاصله یک سانتی متر از یکدیگر است. میله‌های موجود به‌طور یک درمیان به قطب‌های مثبت و منفی جریان برق متصل می‌شوند و در قسمت داخلی دیواره‌های انتهایی در محفظه روشن لامپ باریکی تعبیه شده است. بخش کنترل کننده نیز دارای پیچ‌های تنظیم کننده مدت زمان روشن ماندن لامپ، مدت زمان برقراری شوک و میزان شوک از نظر فرکانس است.

برای ایجاد شرایط ایسکمی، حیوانات پس از ۸ ساعت محرومیت غذایی با کتامین و زیلازین (با نسبت ۵۰ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و آنگاه با ایجاد یک شکاف در سطح شکمی گردن و حذف بافت چربی و دور نمودن تیروئید، شریان‌های کاروتیدی به وسیله ابزارهای بخیه پوستی با گره محکم در حول رگ‌ها مسدود شدند. کلیه تجویزها برای مدت ۱۰ روز اعمال و پس از آن آزمون حافظه اجتنابی انجام شد. به منظور عادت دادن، حیوانات در بخش روشن دستگاه پشت در گیوتینی قرار گرفتند و پس از گذشت ۳۰ ثانیه، زمانی که سر حیوان به سمت درب چرخید، درب

نمودار ۱) میانگین زمان حافظه اجتنابی غیرفعال (STL) بر حسب ثانیه در ۶ گروه مورد مطالعه در سه مرحله ۲۴ ساعت، ۷۲ ساعت و ۷ روز پس از اعمال شوک الکتریکی



## بحث

نتایج این بررسی نشان داد در حیواناتی که تحت شرایط ایسکمی قرار گرفته‌اند، حافظه اجتنابی غیرفعال از بین می‌رود، درحالی‌که تجویز اسیدگالیک باعث بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌هایی می‌شود که تحت شرایط ایسکمی مغزی قرار داشته‌اند. در ضمن، اسیدگالیک تنها در روز اول پس از تجویز باعث افزایش میزان حافظه اجتنابی غیرفعال موش‌های سالم می‌شود. شواهد تجربی نشان داده‌اند که ایسکمی مغزی باعث القای آزادسازی اسیدآمین‌های تحریکی به‌ویژه گلوتامات می‌شود و این امر منجر به مرگ نورونی می‌گردد [۷].

حفاظت نورونی در برابر فقدان اکسیژن و گلوکز، از افزایش گلوتامات خارج سلولی جلوگیری می‌کند و بارگیری گلوتامات را از طریق افزایش بیان ژن ناقلین آن افزایش می‌دهد. موادی مانند عصاره هسته انگور، با داشتن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی نظیر اسیدگالیک با تسریع این روند، از اثرات مخرب ایسکمی بر حافظه و یادگیری می‌کاهند [۱۸، ۱۹]. در شرایط ایسکمی مغزی به دلیل کاهش آنزیم آدنیلات سیکلاز نوع I غشایی و زیرواحد کاتالیتیک و تنظیمی پروتئین کیناز A سیتوزولی در ناحیه هیپوکامپ و کورتکس مغزی، حافظه و قدرت یادگیری حیوان آسیب جدی می‌بیند [۷]. یکی از مولکول‌هایی که در فرآیند یادگیری و حافظه دارای نقش مهمی است، نیتریک اکساید است و ایسکمی با کاهش این مولکول کلیدی باعث کاهش حافظه و یادگیری می‌شود و ترکیبات آنتی‌اکسیدان با افزایش آن به تقویت حافظه منجر می‌شوند [۲۰]. ایسکمی مغزی باعث کاهش شدید حافظه می‌شود و مصرف عصاره هسته انگور که غنی از پلی‌فنول‌هایی نظیر اسیدگالیک است، موجب بازگشت حافظه در این شرایط می‌شود [۲۱].

اسیدگالیک از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز باعث حذف رادیکال‌های آزاد می‌شوند [۲۲، ۲۳]. ترکیبات فلاونوئیدی از جمله اسیدگالیک، احتمالاً از طریق ممانعت از بروز واکنش‌های التهابی پس از ایسکمی، باعث پیشگیری و کاهش آثار مخرب ایسکمی می‌شوند [۲۳، ۲۴]. اسیدگالیک با تقویت غشای لیزوزوم‌ها و کاهش فعالیت آنزیم‌های لیزوزومی و همچنین از طریق اعمال اثر مهار بر پراکسیداسیون لیپیدها با آسیب‌های ناشی از ایسکمی مقابله می‌نماید [۲۴]. فاکتور نکروزکننده تومور-آلفا ( $TNF-\alpha$ ) از طریق گیرنده‌های خود باعث بیان گروهی از ژن‌ها می‌شود که مغز را در مقابل عوامل آسیب‌رسان ناشی از ایسکمی حفاظت می‌نمایند [۲۵، ۲۶]. افزایش رادیکال‌های آزادی که متعاقب ایسکمی در مغز دیده می‌شوند با اثر  $TNF-\alpha$  در پیشگیری از آسیب به مغز مقابله می‌نمایند [۲۷]. اسیدگالیک با داشتن قدرت حذف رادیکال‌های آزاد و احتمالاً از طریق افزایش  $TNF-\alpha$  اثرات مضر ایسکمی بر حافظه جلوگیری می‌نماید [۲۸]. آنتی‌اکسیدان‌های مختلف می‌توانند از اثرات گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) جلوگیری نموده و از این راه مغز را از صدمات ناشی از کم‌خونی و ایسکمی محافظت نمایند [۲۹]. اسیدگالیک از آنتی‌اکسیدان‌های بسیار قوی است که در حذف ROS، فعالانه وارد عمل می‌شود [۳۳]. لذا احتمالاً این ترکیب از راه کاهش میزان ROS در مغز، به تقویت حافظه و یادگیری در موش‌هایی که تحت شرایط ایسکمی قرار داشته‌اند، کمک نموده است.

## نتیجه‌گیری

اسیدگالیک باعث افزایش حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی دچار ایسکمی مغزی می‌شود.

**تشکر و قدردانی:** نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند که از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس و مسئولان بخش تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اهواز که امکانات این پژوهش را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر به عمل آورند.

## منابع

- 1- Bloom FE, Lazerson A, Hofstadter L. Brain, mind and behavior. 3th ed. Education Broadcasting Corporation; New York: Freeman; 1998.
- 2- Mattson MP, Culmsee C, Yu Z, Camandola S. Roles of nuclear factor kappa B in neuronal survival and lacticity. *J Neurochem*. 2000;74(2):443-56.
- 3- Gertner MJ, Thomas SA. The roles of norepinephrine in spatial reference and spatial working memory. *CUREJ*; 2006.
- 4- Hadjnikolaou L, Kotidis K, Galinanes M. Relationship between reduced elasticity of extracardiac vessels and left main stem coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2004;25(6):508-13.
- 5- Raffiei Rad M, Sarkaki A, Hoseini E, Farbood Y, Mansouri SMT, Motamedi F. The effect of Grape Seed Extract Lipid peroxidation duo to ishchemia hypoperfusion in male rat striatum. *J Animal Biol*. 2011;3(4):37-44.
- 6- Endres M, Dirnagl U. Ischemia and stroke. Springer: US; (2002). P. 455-473.
- 7- Fisher M. The ischemic penumbra-identification evolution and treatment concepts. *Cerebrovasc Dis*. 2003;17(supp 1):1-6.
- 8- Carr DB, Sesack SR. Projections from the rat prefrontal cortex to the ventral tegmental area: target specificity in the synaptic associations with mesoaccumbens and mesocortical neurons. *J Neurosci*. 2000;20(10):3864-73.
- 9- Kumaran A, Karunakaran RJ. Antioxidant and free radical scavenging activity of an aqueous extract of *Coleus aromaticus*. *Food Chemistry*. 2006;97(1):109-14.
- 10- Jadon A, Bhadauria M, Shukla S. Protective effect of *Terminalia bellerica* Roxb and gallic acid against carbon tetrachloride induced damage in albino rats. *J Ethnopharmacol*. 2007;109(2):214-218.
- 11- Sarkaki A, Raffiei Rad M, Hoseini SE, Farbood Y, Mansouri SMT, Motamedi F. Cognitive

- 2003;119(3):679-87.
- 21- Sarkaki A, Raffiei Rad M, Hoseini SE, Farbood Y, Motamedi F, Mansouri SMT, et al. Improvement in memory and brain long-term potentiation deficits due to permanent Hypoperfusion/Ischemia by Grape Seed Extract in Rats. *Iranian J Basic Med Sci.* 2013;16:1004-10.
- 22- Tung YT, Wu JH, Huang CC, Peng HC, Chen YL, Yang SC, et al. Protective effect of *Acacia confusa* bark extract and its active compound gallic acid against carbon tetrachloride-induced chronic liver injury in rats. *Food Chem Toxicol.* 2009;47(6):1385-92.
- 23- Lu Z, Nie G, Belton PS, Tang H, Zhao B. Structure-activity relationship analysis of antioxidant ability and neuroprotective effect of gallic acid derivatives. *Neurochemistry International.* 2006;48(4):263-274.
- 24- Stanely Mainzen Prince P, Priscilla H, Devika PT. Gallic acid prevents lysosomal damage in isoproterenol induced cardiotoxicity in Wistar rats. *Eur J Pharmacol.* 2009;615(1):139-43.
- 25- Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002;19(8):819-834.
- 26- Romera C, Hurtado O, Botella S, Lizasoain I, Cardenas A, Fernandez-Tome P, Leza J, Lorenzo P, Moro M. In Vitro Ischemic Tolerance Involves Upregulation of Glutamate Transport Partly Mediated by the TACE/ADAM17-Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Pathway. *J Neurosci.* 2004;24(6):1350-57.
- 27- Liu J, Ginis I, Spatz M, Hallenbeck JM. Hypoxic preconditioning protects cultured neurons against hypoxic stress via TNF- $\alpha$  and ceramide. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(1):144-53.
- 28- Okado-Matsumoto A, Fridovich I. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat. *J Biol Chem.* 2001;276(42):38388-93.
- 29- Lee H, Bae JH, Lee SR. Protective effect of green tea polyphenol EGCG against neuronal damage and brain edema after unilateral cerebral ischemia in gerbils. *J Neurosci Res.* 2004;77(6):892-900.
- deficiency induced by cerebral hypoperfusion/ ischemia improves by exercise and grape seed extract. *HealthMed.* 2012;6(4):1097-1104.
- 12- Mustafa O, Muzaffer K, Resul Y, Erhan K, Fikret O. Free oxygen radical with growth in coelic disease. *Health Med.* 2011;5(5):1008-13.
- 13- Priscilla DH, Prince PSM. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions.* 2009;179(2):118-24.
- 14- Locatelli C, Leal PC, Yunes RA, Nunes RJ, Creczynski-Pasa TB. Gallic acid ester derivatives induce apoptosis and cell adhesion inhibition in melanoma cells: the relationship between free radical generation, glutathione depletion and cell death. *Chemico-Biological Interactions.* 2009;181(2):175-84.
- 15- Doyle KP, Simon RP, Stenzel-poore MP. Mechanism of ischemic brain damage. *Neuropharmacol.* 2008;55(3):310-18.
- 16- Li LX, Cheng YF, Lin HB, Wang C, Xu JP, Zhang HT. Prevention of cerebral Ischemia-induced memory deficit by inhibition of phosphodiesterase-4 in rats. *Metab Brain Dis.* 2011;26(1):37-47.
- 17- Huang L, Chen N, Ge M, Zhu Y, Guan S, Wang JH. Ca<sup>2+</sup> and acidosis synergistically lead to the dysfunction of cortical GABAergic neurons during ischemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394(3):709-14.
- 18- Rezayof A, Zare-Chahoki A, Zarrindast MR, Rassouli Y. Inhibition of dorsal hippocampal nitric oxide synthesis potentiates ethanol-induced state-dependent memory in mice. *Behav Brain Res.* 2010;209(2):189-95.
- 19- Charradi K, Elkahoui S, Karkouch I, Limam F, Hassine FB, Aouani E. Grape seed and skin extract prevents high-fat diet-induced brain lipotoxicity in rat. *Neurochem Res.* 2012;37(9):2004-12.
- 20- Liu P, Smith PF, Appleton I, Darlington CL, Bilkey DK. Regional variations and age-related changes in nitric oxide synthase and arginase in the sub-regions of the hippocampus. *Neuroscience.*