

## اثر حفاظتی عصاره گیاه کارده بر افسردگی و درد در مدل پارکینسون ایجاد شده توسط ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی

راضیه محمودی<sup>۱</sup>، زهرا زنگنه نژاد<sup>۲\*</sup> و محبوبه سترکی<sup>۱</sup>

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

<sup>۱</sup>گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

<sup>۲</sup>گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد 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 سالیین دریافت کردند. گروه پارکینسونی (PD)، با تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین در دسته قدیمی-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 ( $p < 0.05$ ). 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 ( $p < 0.05$ ). نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عصاره گیاه کارده باعث بهبود افسردگی و کاهش درد ناشی از القای پارکینسون می‌شود که احتمالاً 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<sup>1</sup>, Zahra Zanganehnejad<sup>2\*</sup> & Mahbubeh Setorki<sup>1</sup>

Received 09.02.2017/ Revised 22.05.2017/ Accepted 06.06.2017/ Published 19.03.2019

<sup>1</sup>Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran

<sup>2</sup>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 15<sup>th</sup>, 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

## مقدمه

(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 گلوکوتایون و تخریب اکسیداتیو DNA از مهم‌ترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک هستند (Schwartz *et al.*, 1996). استرس اکسیداتیو نه تنها نورون‌های دوپامینرژیک را تخریب می‌کند بلکه با ایجاد اختلال در فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی منجر به مرگ سلول‌ها می‌شود. حفاظت در برابر آسیب 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، گلوکوتایون پر اکسیداز و گلوکوتایون احیاء شده انجام می‌شود (Ebadi *et al.*, 1996). در مطالعات قبلی نقش ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در بهبود علائم بیماری پارکینسون و اختلالات 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 کهگیلویه 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, 1995). در مطالعه‌ی Seifi Zangeneh (Evans *et al.*, 1995) 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) با توجه 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

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 نیز که شامل بخش‌هایی از لوکوس سرلئوس (نورآدرنژیک)، هسته‌های رافه (سروتو-نرژیک)، 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 علائم 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 علائم 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

### 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 گوشه بر روی دستگاه ثابت شد و موهای ناحیه پشتی جمع‌شده 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 جمع‌شده زدوده شد و نقطه برگ‌ها نمایان گردید. نقطه برگ‌ها و لامبدا در یک سطح برابر قرارداد شده و نشانگر دستگاه بر روی آن تنظیم شد. سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس جراحی مغز، مختصات MFB (AP: -۳/۸، ML: ±۱/۸، DV: -۸/۳) مشخص گردید. موش‌ها با تزریق یک طرفه ۸ میکروگرم نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین (تهیه شده در ۲ میکرولیتر نرمال سالین حاوی ۱ درصد اسید آسکوربیک) 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 مثابه اثربخشی درمان ضد افسردگی 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 بی‌حرکتی 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 فلیک آستانه‌ی درد در حیوانات در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش که

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 توئین 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 عصاره آن بدست آید. عصاره 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 ۲۱±۲ 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).

نسبت به گروه کنترل کاهش داد ( $p < 0/001$ ). گاوژ 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 ( $p < 0/01$  و  $p < 0/05$ ).

### بحث

در بررسی حاضر ایجاد مدل پارکینسونی از طریق تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش های صحرایی سبب القای رفتار افسردگی در آزمون شنای اجباری شد و مدت زمان بی حرکتی را نسبت به گروه کنترل افزایش داد. یافته های این تحقیق نشان می دهد که عصاره گیاه کارده می تواند باعث کاهش بی حرکتی در تست شنای اجباری در موش های پارکینسونی شود که احتمالاً به دلیل اثر محافظتی بر سلول های مغزی است. مطالعه ی 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 می شود، بهبود نمی یابد. L-DOPA در عقده های مغز به دوپامین تبدیل می گردد و قادر است علایم حرکتی ناشی از کمبود دوپامین را بهبود بخشد ولی بر علایم خلقی بیماری بی تاثیر است. مطالعات اخیر نشان می دهد که علایم خلقی در بیماران پارکینسونی عمدتاً ناشی از کاهش سروتونین و نوراپی نفرین است (Mayeux et al., 1981). این احتمال وجود دارد که عصاره گیاه کارده با اثر بر سطوح سروتونین و نوراپی نفرین سبب بهبود علایم افسردگی ناشی از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین می شود ولی با توجه به اینکه تا کنون تحقیقی در رابطه با اثرات نوروپروتکتیو عصاره کارده و همچنین ترکیبات آن صورت نگرفته نمی توان 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 رادیکال های 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

روش استاندارد برای ارزیابی درد در مدل های حیوانی است، با تاباندن گرمای ۵۰ تا ۵۵ درجه سانتی گراد روی نقطه ای در فاصله ۸ سانتی متری از نوک دم موش های 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 داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16 و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام شد. به منظور تعیین اختلاف معنی دار بین گروه های آزمایشی از آزمون توکی استفاده شد. اختلاف معنی دار از نظر آماری در سطح  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد. نتایج به صورت  $Mean \pm SEM$  بیان شد.

### نتایج

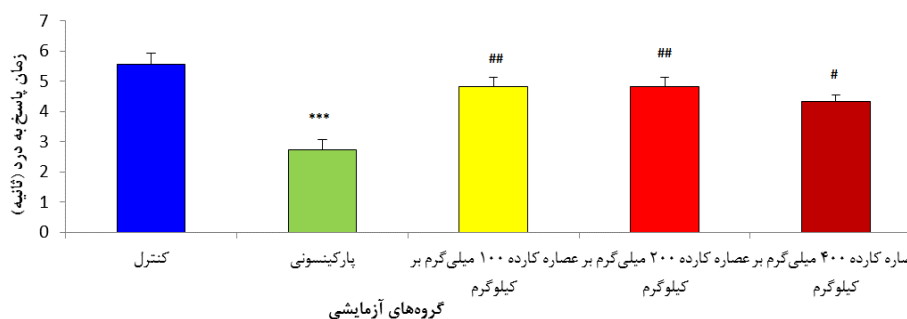
نتایج مربوط به تأثیر دوزهای مختلف عصاره گیاه کارده بر مدت زمان بی حرکتی، مدت زمان حرکات افقی و مدت زمان حرکات صعودی در آزمون شنای اجباری در شکل ۱ نشان داده شده است. با توجه به شکل تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش های صحرایی مدت زمان بی حرکتی را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد ( $p < 0/001$ ). تیمار موش های پارکینسونی با عصاره کارده در غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ به طور چشمگیری مدت زمان بی حرکتی را در آزمون شنای اجباری کاهش داد ( $p < 0/001$ ). تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش های صحرایی مدت زمان شنای افقی را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ( $p < 0/05$ ). عصاره کارده مدت زمان شنای افقی را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داد ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نبود. تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش های صحرایی مدت زمان شنای صعودی را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ( $p < 0/05$ ). عصاره کارده با دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به طور معنی داری مدت زمان شنای عمودی را نسبت به گروه پارکینسونی افزایش داد ( $p < 0/05$  و  $p < 0/001$ ).

نتایج مربوط به تأثیر دوزهای مختلف عصاره گیاه کارده بر مدت زمان مقاومت در برابر درد در تست تیل فلیک در شکل ۲ نشان داده شده است. با توجه به شکل تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش های صحرایی مدت زمان پاسخ به درد را به طور معنی داری



**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  $p < 0.001$ ، \* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح  $p < 0.05$ ، ### نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح  $p < 0.001$ ، # نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح  $p < 0.05$ .

**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 فلیک. \*\*\* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح  $p < 0.001$ ، ## نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح  $p < 0.01$ ، # نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی در سطح  $p < 0.05$ .

**Fig. 2.** Effect of different doses of *Biarum carduchrum* extract on the duration of pain reaction in Flick 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  $P < 0.05$ .

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

رادیکال‌های آزاد توسط آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا (ویتامین E و ویتامین C) یا آنتزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتیون 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 هر کدام 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 آنتزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مغز



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 می‌نمایند.

### 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. Intrastratial 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., Rosta, 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.

اثرات آنتی‌اکسیدانی کارده در محیط *in vitro* نشان داده شده است. فعالیت مهارکنندگی رادیکالهای 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، شلاته‌کنندگی 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 جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، با آنیون هیدروکسیل، رادیکال فنوکسیل و اسید هیوکلر واکنش داده و از پراکسیداسیون لیپیدی که به وسیله رادیکال‌های آزاد در میتوکندری القا می‌شود، جلوگیری به عمل می‌آورند (Hosseini 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 صیفی‌زنگنه و همکاران مبنی بر اثرات ضددردی عصاره کارده در موش‌های صحرایی دیابتی همخوانی دارد (Seifi *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 اندازه‌گیری پارامترهای استرس اکسیداتیو و سطوح نوروترنسمیترهای مغزی مکانیسم اثرگذاری گیاه تعیین گردد.

### نتیجه‌گیری کلی

درمان موش‌های پارکینسونی با عصاره گیاه کارده می‌تواند از تخریب نورون‌های بخش متراکم جسم سیاه جلوگیری نماید. به نظر می‌رسد ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدهای موجود در این عصاره نقش مهمی در اثرات حفاظتی آن داشته باشند که این

- 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.
- Schwartz, 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*) hydroalcoholic 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., Pruszek, 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 صحرائی. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۵: ۳۶۵-۳۷۱.