مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره نوزدهم، شماره ۱، دی ۱۳۹۵، صفحه ۵۴-۴۸

اثر عصاره هیدروالکلی آویشن بر افسردگی، درد و اختلالات حرکتی در مدل پارکینسون ایجادشده ازطریق ۶- هیدروکسی دوپامین درموش‌های صحرایی

راضیه محمودی (MSc) [۱]، زهرا زنگنه نژاد (MSc)[۲*]، محبوبه سترکی (PhD)[۱]

۱- گروه زیست شناسی، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی
۲-گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی

دریافت: ۹۵/۸/۲۳، اصلاح: ۹۵/۹/۶، پذیرش: ۹۵/۹/۲۳

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون یک اختلال نوروپاتولوژیک شایع است که به علت دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه ایجاد می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر عصاره هیدروالکی آویشن بر برافسردگی،در دو اختلالات حرکتی ناشی از تزریق نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در مدل پارکینسون در موش صحرایی نر می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ‌گونه ضایعه‌ای دریافت نکردند. گروه پارکینسونی (PD)، با تزریق یک طرفه 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 آویشن به روش تجویز داخل معدی به مدت ۱۴ روز تیمار شدند و سپس تست‌های رفتاری شامل تست کاتالپسی، شنای اجباری، روتارود، صفحه باز و صفحه داغ انجام شد.

یافته ها: ایجاد مدل پارکینسونی از طریق تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی سبب القای رفتار افسردگی، اختلالات حرکتی و درد شد($p=۰/۰۰۳$). تیمار موش‌های پارکینسونی توسط عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ سبب افزایش معنی‌دار تحمل به درد شد. عصاره آویشن در غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب بهبود علایم حرکتی در تست کاتالپسی شد($p=۰/۰۰۲$).

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه عصاره آویشن سبب بهبود درد و اختلالات حرکتی ناشی از مدل پارکینسون شد ولی اثری بر افسردگی نداشت.

کلمات کلیدی: پارکینسون، عصاره آویشن، افسردگی، درد، اختلالات حرکتی.

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson Disease=PD) بیماری تحلیل برنده عصبی است و حاصل از دست دادن تدریجی سلول‌های عصبی دوپامین در هسته جسم سیاه، در مغز میانی می‌باشد. علت مرگ سلول‌های دوپامینی در هسته جسم سیاه به‌طور کامل شناخته شده نیست(۱). عواملی از قبیل استرس اکسیداتیو، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، تخریب DNA و کاهش سطح گلوتاتیون و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از مهم‌ترین علل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی هستند(۱). اختلالات شناختی دربیماری پارکینسون پیچیده بوده و از کاهش حافظه و اختلال تفکر تا زوال عقل را شامل می‌شود. اختلالات حرکتی در این بیماری به خوبی شناخته شده و شامل لرزش، سفتی، کندی حرکات و عدم تعادل می‌باشد (۲). گزارشات متناقضی در رابطه با شیوع اختلالات خلقی در بیماران پارکینسونی وجود دارد. شیوع افسردگی در بیماران پارکینسونی ۲ تا۷۶٪ گزارش شده است(۳-۵). علایم افسردگی با علایم بیماری پارکینسون همپوشانی داشته و اغلب مترادف اختلالات حرکتی در این بیماری در نظر گرفته می‌شوند. هرچند مطالعات نشان داده که علایم افسردگی دراین بیماران ازعلایم حرکتی تأثیرنمی‌پذیرند و با اختلالات حرکتی همپوشانی ندارند(۶). تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه نیگرواستریاتال و کاهش سطح دوپامین با توسعه رفتارهای خلقی در ارتباط می‌باشد (۵). درد، از علایم غیرحرکتی شایع در بیماران پارکینسونی، کیفیت زندگی بیماران را به طور نامناسبی تحت تأثیر قرار می‌دهد و در ۷۰ تا ۸۰٪ از بیماران پارکینسونی گزارش شده است (۷و۸). علایم درد در بیماران پارکینسونی شامل دردهای عضلات اسکلتی (۷۰٪)، درد دیستونیک (۴۰٪)، درد نوروپاتیک منتشر (۲۰٪) ودرد نوروپاتی مرکزی (۱۰٪) می‌باشد (۹). در برخی بیماران پارکینسونی، درد به قدری شدید و مقاوم به درمان است که توانایی حرکتی آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۰). درد در بیماران پارکینسونی ممکن است پیش از بروز علایم حرکتی حادث گردد و علایم حرکتی در بیمارانی که درد

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی دانشجویی با شماره ۱۲۳۸۷۶۵۴ دانشگاه آزاد واحد ایذه می باشد.
*مسئول مقاله: زهرا زنگنه نژاد
آدرس: شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، گروه زیست شناسی. تلفن:۳-۳۳۳۶۱۰۰۰-۰۳۸
E-mail: zzangenehnejad@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]

دارند ممکن است شدیدتر باشد. علاوه بر این نشان داده شده که درمان اختلالات حرکتی توسط داروهای دوپامینرژیک علایم درد را کاهش می‌دهد (۷). در بررسی صورت گرفته توسط Cao و همکاران، گزارش شد که از هفته اول پس از تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین آستانه تحمل درد حرارتی و مکانیکی در موش‌های پارکینسونی کاهش می‌یابد و تا هفته پنجم ادامه دارد (۱۱). مطالعات روزافزونی در ارتباط با اثرات مثبت برخی گیاهان دارویی در درمان اختلالات حرکتی و شناختی ناشی از بیماری پارکینسون در مدل‌های جانوری و انسانی وجود دارد (۱۳-۱۱)، با این حال مطالعات اندکی در ارتباط با درد و اختلالات خلقی صورت گرفته است. اثرات مثبت الاژیک اسید، ترکیب فنلی موجود در گیاهان دارویی، در بهبود درد ناشی از مدل پارکینسون در یک بررسی نشان داده شده است (۱۴).

در یک مطالعه تجربی اثرات مثبت عصاره *Bacopamonnieri* بر افسردگی و اختلالات حرکتی ایجاد شده توسط پارکینسون نشان داده شده است (۱۵). آویشن یکی ازگیاهان تیره نعناعیان (Lamiaceae) است که در نواحی مختلف مدیترانه و برخی نواحی آسیا می‌روید. در طب سنتی ایران این گیاه به عنوان عامل ضداسپاسم، بادشکن، ضدقارچ، ضدعفونی کننده، ضدکرم، ضدرماتیسم و خلط‌آور استفاده می‌شود (۱۶). علاوه بر این اثرات آنتی‌اکسیدانی (۱۷)، ضدمیکروبی (۱۸)، ضدالتهابی (۱۹)، ضداضطرابی (۱۶)، ضددردی (۲۰)، ضداسپاسم (۲۱) و ضد استرس اکسیداتیو (۲۲) و کاهندگی فشار خون (۲۳) این گیاه در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است.

با توجه به اثرات ضددردی، ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی گزارش شده برای گیاه آویشن به نظر می‌رسد عصاره این گیاه در بهبود اختلالات روحی و جسمی ناشی از بیماری پارکینسون موثر باشد، لذا مطالعه حاضر به منظور بررسی اثر عصاره هیدروالکلی آویشن بر اختلالات حرکتی، افسردگی و درد ناشی از تزریق نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در مدل پارکینسون در موش صحرایی نر انجام شد.

مواد و روش ها

گروه‌بندی حیوانات: در مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد (دمای۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل هیچ‌گونه ضایعه‌ای دریافت نکردند. گروه پارکینسونی با تزریق یک طرفه ۸ میکروگرم نوروتوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی-میانی‌مغز (MFB) پارکینسونی شدند (۱۱). گروه‌های سوم، چهارم و پنجم ۷ روز پس از القای مدل پارکینسون با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره آویشن به روش تجویز داخل معدی به مدت ۱۴ روز تیمار شدند و پس از آن تست‌های رفتاری انجام شد.

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 برروی 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 پشتی‌سر 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 قرار داده شده و نشانگر دستگاه بر روی آن تنظیم شد. سپس باتوجه 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 % اسیدآسکوربیک)در دسته‌قدامی- میانی‌مغز (MFB) پارکینسونی شدند.

تست‌های رفتاری: ۱۴ روز پس از تیمار تست‌های رفتاری شامل تست‌کاتالپسی (بارفیکس)، تست تعادل حرکتی، آزمون شنای اجباری، تست درد، تست محیط باز به مدت ۳ روز صورت گرفت. تست‌های رفتاری در زمان روشنایی (۸:۰۰ صبح- ۶:۰۰ عصر) انجام شد. تمام آزمون‌های رفتاری به شخصی که از تعلق موش‌ها به گروه‌ها بی اطلاع بود، صورت گرفت.

تست‌کاتالپسی (بارفیکس): در پژوهش حاضر آزمون میله برای ارزیابی کاتالپسی به‌کار گرفته شد. وسیله مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس چوبی با یک سکو بود. در موش‌صحرائی، ارتفاع بارفیکس، از سکو ۹ سانتی‌متر و قطر میله بارفیکس ۰/۹ سانتی‌متر است. برای انجام آزمایش، حیوان بر روی سکو قرار داده شد و دو دست آن به آرامی بر روی میله بارفیکس قرار داده شد، مدت زمانی که حیوان در این وضعیت قرار می‌گرفت، به‌عنوان زمان آزمون میله (بارتست) در نظر گرفته شد. زمان قطع آزمایش، موقعی بود که حیوان یکی و یا هر دو دست خود را از روی میله بر می‌داشت و یا اینکه سر خود را به طور جستجو گرایانه حرکت می‌داد. بدیهی است، هر چه کاتالپسی حیوان شدیدتر باشد، مدت زمان بیشتری را در وضعیت اعمال شده سپری می‌کند.

تست تعادل حرکتی: این آزمون با هدف اندازه‌گیری میزان تعادل حرکتی و هماهنگی در حرکت انجام می‌شود. به‌همین منظور حیوانات روی میله دستگاه روتارود (Rotarod) که سرعت حرکت آن متغیر است قرار داده شدند، سرعت اولیه چرخش میله ۵ دور در دقیقه بود و سپس سرعت چرخش میله در طی مدت ۳۰۰ ثانیه (۵ دقیقه) به‌تدریج تا ۲۵ rpm افزایش یافت. ملاک اصلی برای تعادل در همه گروه‌ها سرعت ۲۵ rpm بود. حیوانات قبلاً برای انجام این تست آشنایی پیدا کردند. آنگاه هر موش سه‌بار در یک روزو با فاصله بین جلسات ۴۵ دقیقه‌ای تست شدند و میانگین زمان محاسبه گردید.

آزمون شنای اجباری: این آزمون یکی از معتبرترین و رایج‌ترین آزمون‌های حیوانی برای بررسی افسردگی می‌باشد. افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آنرا به مثابهٔ اثربخشی درمان ضدافسردگی درنظر می‌گیرند. روش آزمایش به اینصورت است که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵سانتیمتر و عرض۱۲سانتیمتر با ارتفاع ۱۵ سانتیمتر از آب ۲۵ درجه پر و حیوان از ارتفاع ۲۰سانتیمتری 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 بوسیله یک فرد زمان‌گیری می‌شود. کل آزمایش شنای اجباری ده دقیقه است و دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظرگرفته شده است و زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌گردد بلکه زمان بی‌حرکتی برای ۸ دقیقه بعدی اندازه‌گیری می‌شود(۳).

تست درد: با استفاده از دستگاه تیل فلیک آستانه درد در حیوانات در گروه‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. در این روش که روشی استاندارد برای ارزیابی درد در مدل‌های حیوانی می‌باشد، با تاباندن گرمای ۵۰ تا ۵۵ درجه سانتی‌گراد روی نقطه‌ای در فاصله ۸ سانتی‌متری از نوک دم موش‌های صحرایی، مدت زمان

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]

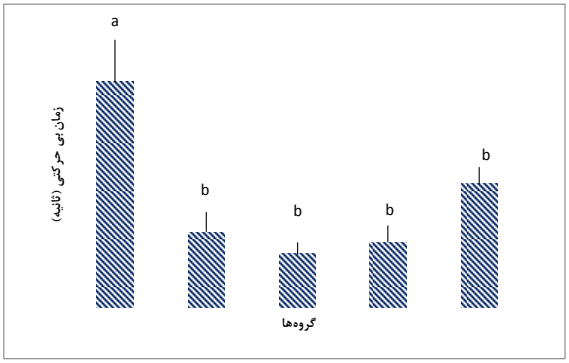
تاخیر تکان دادن و یا دور کردن دم از کانون گرمایی ثبت شد.زمان قطع گرما به منظور پیشگیری از صدمه بافتی در دم روی ۱۰ ثانیه تنظیم و کنترل شد (۲).

تست محیط باز: اختلال حرکت، اضطراب و افسردگی در حیوانات آزمایشگاهی به وسیله آزمون محیط باز سنجیده می‌شود. محیط باز محفظه‌ای است از جنس شیشه با ابعاد ۸۰*۸۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر که به ۱۶ مربع مساوی تقسیم شده است و در وسط اتاقی آرام و ساکت قرار دارد. برای انجام آزمون حداقل یک ساعت قبل از آزمایش حیوان در اتاق آزمایش قرار داده شد. یک روز قبل از آزمون تک تک حیوانات به مدت ۱۰ دقیقه در دستگاه قرار داده شدند تا با آن آشنا شوند. روز بعد هر حیوان در مربع مرکز میدان دستگاه قرار داده شد و به مدت ۱۰ دقیقه رفتار حیوان شامل دفعات در مرکز بودن و دفعات در حاشیه بودن ارزیابی شد.

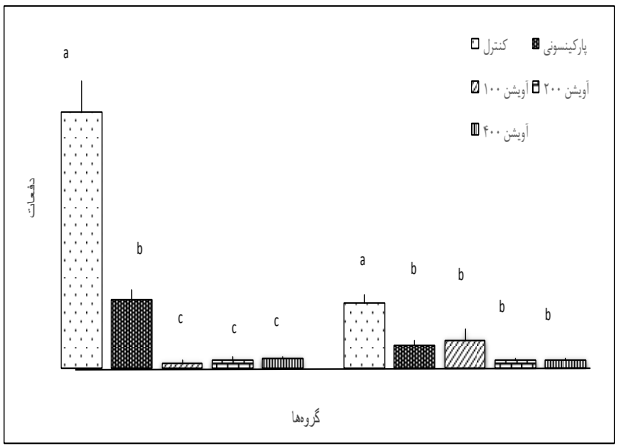
آنالیزآماری: تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۱۸ انجام شد. جهت تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One way ANOVA) وجهت مقایسه میانگین‌ها از آزمون توکی استفاده گردید و$p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

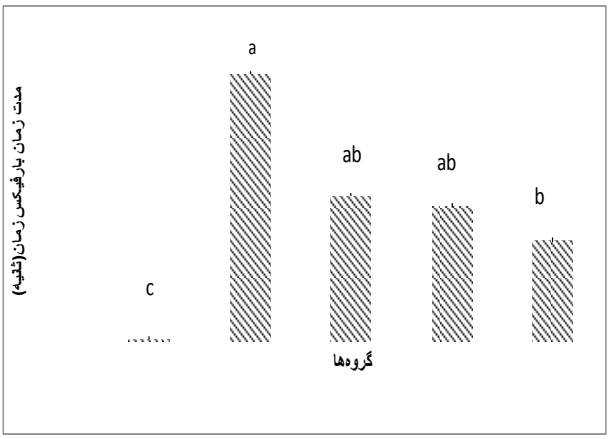
تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان بی‌حرکتی را به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد ($p<۰/۰۵$، شکل ۱). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تأثیر معنی‌داری بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری نداشت. تزریق ۶-هیدروکسی‌دوپامین به موش‌های صحرایی دفعات درمرکز بودن و در حاشیه بودن را به طورمعنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p<۰/۰۵$، شکل ۲). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تأثیر معنی‌داری بر تعداد دفعات در حاشیه و مرکز بودن نداشت. تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی مدت زمان آزمون میله را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد ($p<۰/۰۵$، شکل ۳). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره آویشن در غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره سبب کاهش معنی‌دار مدت آزمون میله نسبت به گروه پارکینسونی شد ($p<۰/۰۵$).



شکل ۱. تأثیردوزهای مختلف عصاره آویشن برمدت زمان بی‌حرکتی درآزمون شنای اجباری. a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه پارکینسونی باگروه‌های دیگر در سطح ($p<۰/۰۵$)



شکل ۲. تأثیردوزهای مختلف عصاره آویشن برمدت زمان در حاشیه بودن و در مرکز بودن در آزمون محیط باز. a نشان دهنده اختلاف معنی‌داربا b و c در سطح ($p<۰/۰۵$)، b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با c و aدر سطح ($p<۰/۰۵$)

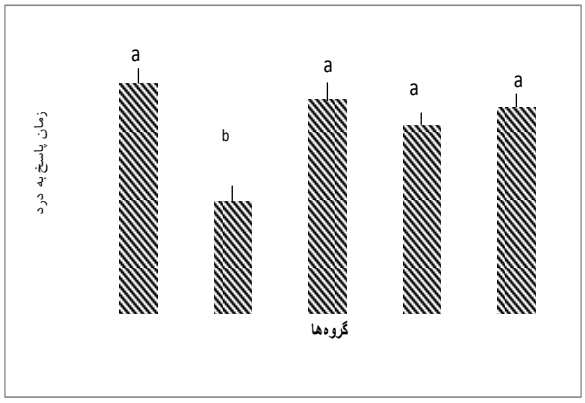


شکل ۳. تأثیردوزهای مختلف عصاره آویشن برزمان آزمون‌میله‌درتست‌کاتالپسی (بارفیکس). a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار باb و c در سطح ($p<۰/۰۵$)، b نشان دهنده اختلاف با a و c در سطح ($p<۰/۰۵$)، ab نشان دهنده عدم اختلاف معنی‌دار با a و b

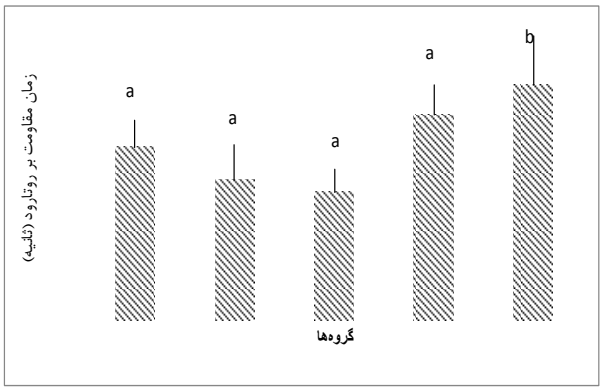
در گروه‌های دریافت کننده عصاره در غلظت ۱۰۰ و ۲۰۰ هر چند مدت زمان آزمون میله کمتر از گروه پارکینسونی بود ولی این اختلاف معنی‌دار نبود. باتوجه به نتایج زمان پاسخ به درد در موش‌های کنترل به طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های پارکینسونی بود ($p<۰/۰۵$، شکل ۴). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰و ۴۰۰ سبب افزایش معنی‌دار زمان پاسخ به درد شد ($p<۰/۰۵$).

باتوجه به نتایج تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل و پارکینسونی از نظر زمان حفظ تعادل در تست روتارود وجود نداشت (شکل ۵). تیمار موش‌های پارکینسونی با عصاره آویشن در غلظت‌های ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب افزایش معنی‌دار زمان حفظ تعادل شد ($p<۰/۰۵$).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]



شکل ۴. تأثیر دوزهای مختلف عصاره آویشن بر زمان پاسخ به درد در تست صفحه داغ. a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با b در سطح (p<۰/۰۵)



شکل ۵. تأثیردوزهای مختلف عصاره آویشن برزمان حفظ تعادل در تست روتارود. a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با b در سطح (p<۰/۰۵)

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر ایجاد مدل پارکینسون از طریق تزریق۶-هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی با رفتار افسردگی در تست شنای اجباری، اختلالات حرکتی در تست میله و محیط بازو درد در تست صفحه داغ همراه بود. القای افسردگی، اختلالات حرکتی و درد به دنبال تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به موش‌های صحرایی در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است(۲۴و۲۰و۱۴و۱۱). در بررسی حاضر تیمار توسط عصاره آویشن اثر معنی‌داری بر افسردگی در آزمون شنای اجباری و اختلالات حرکتی در آزمون صفحه باز نداشت. عصاره آویشن در غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری اختلالات حرکتی را در آزمون میله بهبود بخشید. تیمار توسط عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری تحمل درد را افزایش داد. به طور کلی اختلالات حرکتی بیماری پارکینسون در نتیجه بهم خوردن تعادل دوپامین-استیل کولین در عقده‌های قاعده‌ای مغز به دنبال کاهش تولید دوپامین و فعالیت بالای نورون‌های کولینرژیک ایجاد می‌گردد (۲۵). گزارش شده که عصاره آویشن سبب مهار انقباضات ناشی از استیل کولین می‌گردد (۲۱)، علاوه بر این فعالیت آنتی‌کولینرژیک و آنتی‌استیل‌کولین استراز ترکیبات فنلی از جمله رزمارینیک اسید، فرولیک اسید، سینامیک اسید و کوئینیک اسید که در عصاره آویشن نیز به وفور وجود دارند در مطالعات نشان داده شده است (۲۷و۱۶و۱۵). اثرات ضددردی عصاره هیدروالکلی آویشن بردردالقاشده توسط صفحه داغ،اسیداستیک وفرمالین به فعالیت آنتی‌کولینرژیک آن نسبت داده شده است (۲۸). بنابراین به نظر می‌رسد اثرات عصاره آویشن در بهبود درد و اختلالات حرکتی ایجاد شده در اثر بیماری پارکینسون به دلیل فعالیت آنتی‌کولینرژیک عصاره و ترکیبات آن باشد. در دهه‌های اخیر نقش فرآیندهای التهابی در تخریب نورون‌های نیگرواستریاتال بیماران پارکینسونی و در نتیجه توسعه درد و اختلالات حرکتی نشان داده شده است (۷). حضور میکروگلیای فعال و سطوح بالای واسطه‌های التهابی در استریاتوم بیماران پارکینسونی گزارش شده است(۲۹). با توجه به اینکه اثرات ضدالتهابی عصاره آویشن و ترکیبات فیتوشیمیایی آن در مطالعات پیشین گزارش شده است (۳۰و۱۹)، به نظر می‌رسد که عصاره آویشن از طریق مکانیسم‌های ضدالتهابی از آسیب نورون‌های دوپامینرژیک و در نتیجه بروز اختلالت حرکتی و درد ممانعت می‌کند.

مطالعات حاکی ازنقش استرس اکسیداتیودر تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و به دنبال آن بروز اختلالات خلقی و جسمی می‌باشد(۳۲و۳۱). افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در ناحیهSNC بیماران پارکینسونی درنتیجه افزایش یون آهن (۳۳)، اختلال درفعالیت کمپلکس ۱ میتوکندریایی (۳۴)، افزایش تولید نیتریک اکساید(۳۵) و کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (۳۶) می‌باشد. با توجه به این که اثرات آنتی‌اکسیدانی عصاره آویشن در تعدادی از مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده شده است(۳۷و۲۳و۲۲و۱۷) می‌توان مکانیسم آنتی‌اکسیدانی را نیز در اثرات مشاهده شده در مطالعه حاضر دخیل دانست.

ایجاد مدل پارکینسونی ازطریق تزریق ۶- هیدروکسیدوپامین سبب القای رفتارافسردگی، اختلالات حرکتی و درد شد. تیمار موش‌های پارکینسونی توسط عصاره آویشن در غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ سبب افزایش معنی‌دار تحمل به درد شد. عصاره آویشن در غلظت ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب بهبود علایم حرکتی در تست کاتالپسی شد ولی در تست صفحه باز تأثیر معنی‌داری بر علایم حرکتی نداشت که این امر ممکن است به دلیل استفاده از روش گاواژ و در نتیجه کاهش اثرگذاری عصاره باشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایذه جهت حمایت از این تحقیق، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]

Effect of Hydroalcoholic Extracts of Thyme on Movement Disorders, Depression and Pain Caused by the Injection of 6-Hydroxydopamine in Rat Model of Parkinson's

R. Mahmoudi (MSc) [1], Z. Zanganehnejad (MSc)*[2], M. Setorki (PhD)[1]

1.Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, I.R.Iran

2.Department of Biology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Sharekord, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 19(1); Jan 2017; PP: 48-54

Received: Nov 13th 2016, Revised: Nov 26th 2016, Accepted: Dec 13th 2016

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Parkinson's disease is a common neuropathological disorder caused by degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra pars compacta. The aim of this study was to investigate the effect of hydroalcoholic extract of thyme on movement disorders, depression and pain resulting from injections of the neurotoxin 6-hydroxy dopamine in Parkinson models in male rats.

METHODS: In this study male Wistar rats weighing 250-300g were used and divided into five groups, eight rats per each group. The control group did not receive any lesion. Parkinson's Group (PD) received 6-OHDA (8 µg per rat in 2 µl saline) in the right anterior mid-brain (MFB). Third, fourth and fifth groups received 100, 200 and 400 mg/kg of thyme extracts through gavage feeding for 14 days. Then behavioral tests including forced swim test, hot plate test, Rotarod test, Open filed test and Catalepsy test were done.

RESULTS: Induction of PD by injection of 6-hydroxydopamine lead to depressive behavior, movement disorders and pain. Treatment of parkinsonian rats with thyme extract at concentrations of 100, 200 and 400 mg/kg significantly increased tolerance to pain. ($p<0.05$). Thyme extract at a concentration of 400 mg/kg significantly improved motor symptoms in Catalepsy test ($p<0.05$).

CONCLUSION: Thyme extract ameliorated pain and motor symptoms caused by Parkinson's in rats but had no effects on depression.

KEY WORDS: *Parkinson, thyme extract, depression, movement disorders*.

Please cite this article as follows:

Mahmoudi R, Zanganehnejad Z, Setorki M. Effect of Hydroalcoholic Extracts of Thyme on Movement Disorders, Depression and Pain Caused by the Injection of 6-Hydroxydopamine in Rat Model of Parkinson's. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(1):48-54.

* **Corresponding author:Z. Zanganehnejad (MSc)**

Address: Department of Biology, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Sharekord, I.R.Iran

Tel: +98 38 33361000

E-mail: zzangenehnejad@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]

[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]

References

1.Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003;39(6):889-909.

2.Foyet HS, Hritcu L, Ciobica A, Stefan M, Kamtchouing P, Cojocaru D. Methanolic extract of Hibiscus asper leaves improves spatial memory deficits in the 6-hydroxydopamine-lesion rodent model of Parkinson's disease. J. Ethnopharmacol. 2011;133(2):773-9.

3. Farzin D, Zarghami M, Khalaj L. Evaluation of antidepressant activities of Rose oil and Geranium oil in the mouse forced swim test**.** J Babol Univ Med Sci. 2005; 7(1):7-13. [In Persian]

4.Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci. 2004;16(1):29-36.

5.Happe S, Schrödl B, Faltl M, Müller C, Auff E, Zeitlhofer J. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. Acta Neurol Scand. 2001;104(5):275-80.

6.Hantz P, Caradoc-Davies G, Caradoc-Davies T, Weatherall M, Dixon G. Depression in Parkinson's disease. Am J Psychiat. 1994;151(7):1010-4.

7.Jaunarajs KLE, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(3):556-64.

8.Goetz CG, Tanner CM, Levy M, Wilson RS, Garron DC. Pain in Parkinson's disease. Movement Dis. 1986;1(1):45-9.

9.Lee MA, Walker RW, Hildreth TJ, Prentice WM. A survey of pain in idiopathic Parkinson's disease. J Pain Symptom Manage. 2006;32(5):462-9.

10.Beiske AG, Loge JH, Rønningen A, Svensson E. Pain in Parkinson’s disease: Prevalence and characteristics. Pain. 2009;141(1-2):173-7

11.Cao L, Peng X, Huang Y, Wang B, Zhou F, Cheng R, et al. Restoring spinal noradrenergic inhibitory tone attenuates pain hypersensitivity in a rat model of parkinson's disease. Neural Plast. 2016;2016:6383240.

12.Morais L, Barbosa-Filho J, Almeida R. Plants and bioactive compounds for the treatment of Parkinson’s disease. Arq Brasil Fitomd. 2003;1:127-32.

13.Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. Exp Neurol. 2003;184(1):521-9.

14.Dolatshahi M, Farbood Y, Sarkaki A, Mansouri T, Mohammad S, Khodadadi A. Ellagic acid improves hyperalgesia and cognitive deficiency in 6-hydroxidopamine induced rat model of Parkinson’s disease. Iranian J Basic Med Sci. 2015;18(1):38-46.

15.Shoban C, Kumar RR, Sumathi T. Alcoholic extract of bacopa monniera Linn. protects against 6-Hydroxydopamine-Induced changes in behavioral and biochemical aspects: a pilot study. Cell Molecul Neurobiol. 2012, 32(7):1099-112.

16.Komaki A, Hoseini F, Shahidi S, Baharlouei N. Study of the effect of extract of Thymus vulgaris on anxiety in male rats. J Tradit Complement Med. 2015;66(5):222-45.

17.Hamdy Robya MH, Sarhana MA, Abdel-Hamed Selima Kh, Khalel KI. Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (Thymus vulgaris L.), sage (Salvia officinalis L.), and marjoram (Origanum majorana L.) extracts. Industrial Crops and Products. 2013; 43(1):827-831 .

18.Al-Bayati FA. Synergistic antibacterial activity between Thymus vulgaris and pimpinella anisum essential oils and methanol extracts. J. Ethnopharmacol. 2008;116(3):403-6.

19.Fachini-Queiroz FC, Kummer R, Estevao-Silva CF, Carvalho MDdB, Cunha JM, Grespan R, et al. Effects of thymol and carvacrol, constituents of Thymus vulgaris L. essential oil, on the inflammatory response. J Evid. Based Complement Altern Med. 2012;3(1):7-13.

20.Alam M, Schmidt WJ. Rotenone destroys dopaminergic neurons and induces parkinsonian symptoms in rats. Behav Brain Res. 2002;136(1):317-24.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]

21.Babaei M, Abarghoei ME, Ansari R, Vafaei AA, Taherian AA, Akhavan MM, et al. Antispasmodic effect of hydroalcoholic extract of Thymus vulgaris on the guinea-pig ileum. Nat Prod Res. 2008;22(13):1143-50.
22.El-Nekeety AA, Mohamed SR, Hathout AS, Hassan NS, Aly SE, Abdel-Wahhab MA. Antioxidant properties of Thymus vulgaris oil against aflatoxin-induce oxidative stress in male rats. Toxicon. 2011;57(7):984-91.
23.Ramchoun M, Harnafi H, Alem C, Benlyas M, Elrhaffari L, Amrani S. Study on antioxidant and hypolipidemic effects of polyphenol-rich extracts from Thymus vulgaris and Lavendula multifida. Pharm Res. 2009;1(3):106-9.
24.Reyhani RS, Mahmoudi J. Role of adenosine a2a receptors on 6-hydroxydopmaine-induced catalepsy in rats. J. Comparat Pathobiol Iran. 2015;12(1):30-42.[In Persian].
25.Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine–acetylcholine synaptic balance. Lancet Neurol. 2006;5(11):974-83.
26.Szwajgier D. Anticholinesterase activity of phenolic acids and their derivatives. Z Naturforsch. 2013;68(3-4):125-32.
27.Falé PL, Borges C, Madeira PJA, Ascensão L, Araújo MEM, Florêncio MH, et al. Rosmarinic acid, scutellarein 4′-methyl ether 7-O-glucuronide and (16S)-coleon E are the main compounds responsible for the antiacetylcholinesterase and antioxidant activity in heral tea of Plectranthus barbatus (“falso boldo”). Food Chem. 2009;114(3):798-805.
28.Taherian AA, Babaei M, Vafaei AA, Jarrahi M, Jadidi M, Sadeghi H. Antinociceptive effects ofhydroalcoholic extract of thymus vulgaris. Pak J Pharm Sci. 2009;22(1):83-9.
29.Hald A, Lotharius J. Oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease: is there a causal link? .Exp Neurol. 2005;193(2):279-90.
30.Vigo E, Cepeda A, Perez-Fernandez R, Gualillo O. In-vitro anti-inflammatory effect of Eucalyptus globulus and Thymus vulgaris: nitric oxide inhibition in J774A. 1 murine macrophages. J Pharm Pharmacol. 2004;56(2):257-63.
31.Fahn S, Cohen G. The oxidant stress hypothesis in Parkinson's disease: evidence supporting it. Ann Neurol. 1992;32(6):804-12.
32.Foley P, Riederer P. Influence of neurotoxins and oxidative stress on the onset and progression of Parkinson’s disease. J Neurol. 2000;247(2):82-94.
33.Dexter D, Wells F, Lee A, Agid F, Agid Y, Jenner P, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. J Neurochem. 1989;52(6):1830-6.
34.Schapira A, Cooper J, Dexter D, Clark J, Jenner P, Marsden C. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. J Neurochem. 1990;54(3):823-7.
35.Böckelmann R, Wolf G, Ransmayr G, Riederer P. NADPH-diaphorase/nitric oxide synthase containing neurons in normal and Parkinson's disease putamen. J Neural Transm. 1994;7(2):115-21.
36.Ambani LM, Van Woert MH, Murphy S. Brain peroxidase and catalase in Parkinson disease. Arch. Neurol. 1975;32(2):114-8.
37.Shati AA, Elsaid FG. Effects of water extracts of thyme (Thymus vulgaris) and ginger (Zingiber officinale Roscoe) on alcohol abuse. Food Chem Toxicol. 2009;7(8):1945-9.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.19.1.7.4]
[DOI: 10.22088/jbums.19.1.48]