

اثر پیش تغذیه عصاره آبی الکی گلپر (*Heraclum persicum*) بر نفوذپذیری سد خونی-مغزی و میزان ادم مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرایی

سیده لیلا میرصالحی^۱، مهدی رهنما^۲، محمدرضا بیگدلی^۳

۱- کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان، زنجان، ایران.

۲- دانشیار گروه فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات بیولوژی واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. Meh_rahnama@yahoo.com

۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، دانشکده علوم زیستی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۵/۸/۱ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۱/۸

چکیده

زمینه و هدف: آسیب مغزی ناشی از ایسکمی به صورت مرگ یا به صورت ناتوانی دائمی شمار زیادی از بیماران را ناتوان کرده نموده است. ادم اسکمیک از مهم ترین عوارض سکته مغزی می باشد. هدف از این مطالعه اثر پیش تغذیه ای عصاره آبی الکی گلپر (*Heraclum persicum*) بر نفوذ پذیری سد خونی-مغزی و کاهش ادم مغزی می باشد. روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۵ سر رت نر از نژاد ویستار مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه اول و دوم (کنترل و شم) آب مقطر دریافت می کنند در حالی که سه گروه تیمار با عصاره های آبی الکی گلپر با دوزهای ۳۰، ۵۰، ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از طریق گاواژ به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. دو ساعت بعد از آخرین دوز هر گروه به زیر گروه های Middle Cerebral Artery (MCAO) برای اندازه گیری نفوذپذیری سد خونی-مغزی و زیرگروه دیگر برای اندازه گیری میزان ادم مغزی تقسیم شدند. یافته ها: پیش تیمار با عصاره آبی الکی گلپر باعث کاهش ادم مغزی و نفوذپذیری سد خونی-مغزی بعد از MCAO در گروه های آزمایشی با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره گردید (p < ۰/۰۵). نتیجه گیری: پیش تیمار با عصاره آبی الکی گلپر موجب کاهش ادم مغزی و کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی مغزی در مدل ایسکمی-خون رسانی مجدد موش می شود، عصاره آبی الکی گلپر به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی خود نقش محافظت عصبی دارد. واژه های کلیدی: عصاره آبی الکی گلپر، ادم مغزی سد خونی مغزی، ایسکمی، خون رسانی مجدد.

مقدمه

گردد، کاهش اکسیژن و مواد مغذی در خون وضعیتی را ایجاد می نماید که با بازگشت خون، به جای بازگشت فعالیت نرمال بافت باعث ایجاد التهاب و استرس اکسیداتیو می شود. این رویداد از طریق القای استرس اکسیداتیو ایجاد می گردد (۱۴). بعد از برقراری جریان خون مغزی بعد از رفع انسداد، جریان بازگشتی باعث بازگشت اکسیژن در سلول ها می شود که این حالت منجر به آسیب ناشی از تولید و تهاجم رادیکال های سوپراکسید شده و می تواند بر روی سلول ها تاثیر گذاشته و باعث نکروز و آپوپتوز گردد. وقوع ایسکمی در واقع باعث کاهش غلظت اکسیژن در سلول ها و در

به کاهش متابولیت های مغزی در اثر کاهش جریان خون که منجر به کاهش ذخیره اکسیژن یا هایپوکسی مغزی و در نتیجه مرگ بافت مغزی یا سکته مغزی می شود، ایسکمی مغزی گویند (۳۳، ۱۸). ایسکمی مغزی عبارت است از تغییر ارتباطات ساده بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی در مغز که موجب اختلال در جریان خون می شود، این تغییرات شامل کاهش عوامل پر انرژي، اسیدوز ناشی از تولید بی هوازی لاکتات و عدم جریان مجدد خون در اثر تورم استروسیت ها و فشار به عروق مغز است (۸). آسیب ریپرفیوژن در اثر بازگشت مجدد خون به بافت پس از یک دوره ایسکمیک ایجاد می-

نتیجه کاهش ATP در آن ها می شود. در این حالت سلول ها برای بقای خود از تنفس بی هوازی استفاده می-کنند، این امر باعث تجمع لاکتات و سپس اسیدوز و مرگ سلولی می شود. در حین ریپرفیوژن، رادیکال های آزاد اکسیژن تشکیل می شوند که باعث تخریب سلول ها با سرعت بیشتری نسبت به ایسکمی می گردد. کاهش اثرات ایسکمی به مداخلات سریع پزشکی برای کاهش نکرروز و آپوپتوز بستگی دارد. یکی از راه هایی که می-توان به کمک آن اثرات مخرب ناشی از ایسکمی را کاهش داد استفاده از آنتی اکسیدان ها است (۲۳). اکسیداسیون فرآیندی است که در آن اکسیدانت می-تواند در بدن با چربی اشباع واکنش داده و با تولید رادیکال های آزاد باعث تخریب غلاف میلین، لیپیدها و تخریب ماده وراثتی و سایر ترکیبات غشایی شود (۲۶)، (۲۴). اسانس، عصاره دانه و میوه گیاه گلپر (*H. persicum*) در مناطق مختلف در توسعه مواد بهبود بخشی با فعالیت های دارویی متعددی در شرق آسیا و نیز در ایران استفاده می شود. دم کرده دانه و برگ گیاه گلپر در طب سنتی برای تسکین نفخ استفاده شده و هم چنین به عنوان یک طعم دهنده، و به عنوان یک ضد عفونی کننده دستگاه گوارش کاربرد دارد. در بررسی عصاره دانه و ریشه گیاه گلپر (*H. persicum*) مشخص شده است که این گیاه دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد تشنج، ضد درد، ضد التهاب و تقویت کننده فعالیت سیستم ایمنی می باشد. Bergapten, Isopimpinellin, Pimpinellin, Isobergapten و Sphondin Furanocoumarins ترکیبات شناخته شده این گیاه است. تعدادی از ترکیبات شیمیایی مانند آلكالوئیدها، مواد فرار، Terpenoids، Terpenes و Furanocoumarins از بخش های مختلف این گیاه جدا گردیده است. آنتی اکسیدان ها موادی هستند که با حذف رادیکال های آزاد و ترکیبات ناشی از صدمات سلولی، مانع آسیب به سلول های سالم به

خصوص در قسمت غشای سلولی و DNA شده و با این مکانیسم مانع مرگ سلول ها می گردند. رادیکال های آزاد به طور طبیعی در بدن تولید می شوند، عوامل محیطی مثل دود سیگار، آلودگی هوا و اشعه های یونیزه کننده نیز از منابع مهم تولید رادیکال های آزاد در بدن هستند (۵). مطالعات آنتی اکسیدانی و دارویی نشان داده است که گلپر خواص ضد باکتری، اثرات ضد قارچی و تقویت کننده سیستم ایمنی دارد (۲۵). در سال ۲۰۱۲، Nataraj Jagannath و همکاران با بررسی اثر عصاره گلپر بر التهاب و سرطان دریافتند که ترکیبات جدا شده از گلپر نظیر استات، کومارین و یومپلیفرول خواصی مشابه Nonsteroidal anti inflammatory drug (داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی) که توسط مکانیسم سیکلواکسیژنازها از ستر پروستا گلاندین ها جلوگیری می کنند، دارند (۱۶). در مطالعه ی دیگری - Valiollah Hajhashemi و همکاران دریافتند که عصاره ی هیدروالکلی گلپر دارای اثر ضد التهابی و ضد درد بر روی ادم ناشی از کارژینال در پای رت می باشد. مواد تشکیل دهنده ی عصاره شامل بوتیرات ۵/۵۶٪، هگزیل ۲ متیل بوتانول ۱۶/۵٪، اکتیل ۵/۲٪، ایزوبوتیرات هگزیل ۳/۴٪ به عنوان اجزای اصلی تشکیل دهنده ی عصاره در دوز ۲۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم هستند که موجب کاهش درد و التهاب شده اند (۳۰). پروینی و همکاران در سال ۲۰۱۵ با بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گلپر بر پارامترهای لیپید در افراد دی سلی پیدمیک به این نتیجه رسیدند که استفاده از *H. persicum* به عنوان مکمل همراه داروی آتورواستاتین، منجر به کاهش چشم گیر در غلظت کلسترول می شود و این به دلیل وجود فورانو کومارین ها و فلاونوئیدها می باشد که اثرات کاهنده لیپید دارند (۳۴). در سال ۱۳۹۳ علیزاده و همکاران با بررسی اثر عصاره گلپر بر رت های دارای تخمدان پلی کیستیک دریافتند که *H. persicum* باعث

دارای خاصیت ضد چربی است. *H.persicum* با پتانسیل های hypolipidemic و ضد آترواسکلروتیکی و استفاده گسترده آن به عنوان ادویه، نامزد خوبی برای تحقیقات بیشتر در مورد مشکلات قلبی و عروقی است. LDL اکسید شده (LDL اصلاح شده) در فضای subendothelial عروق کرونر و مغزی آتروژنیک مشاهده گردید. اکسیداسیون LDL گام مورد نیاز برای جذب LDL توسط گیرنده های رفتگر (Scavenger receptors)، ماکروفاژها و تشکیل سلول فوم است. سپس سلول های فوم رگه های چربی و پلاک های آترواسکلروتیکی را تشکیل می دهند (۳۶). بنابراین به نظر می رسد که فعالیت آنتی اکسیدانی گلپر علاوه بر اثر کاهش چربی آن می تواند در جلوگیری از حوادث قلبی عروقی کمک کند. هدف از این مطالعه تاثیر اثرات آنتی اکسیدانی و اثرات اسید اولئیک و اسید لینولئیک موجود در گلپر که در مطالعات اخیر این ترکیبات با ایجاد خواص آنتی اکسیدانی باعث القای خواص ضد درد و ضد تشنج می شوند، بر روی ایسکمی القا شده و نهایتاً کاهش عوارض متعاقب آن از جمله ادم مغزی و کاهش نفوذپذیری سد خونی مغزی، می باشد.

مواد و روش ها

میوه گیاه گلپر از رودخانه های اطراف تونل کندوان (نواحی مرتفع ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰) با برگ های پهن و گل های سفیدرنگ بود، تهیه شد. میزان (۵۰۰ گرم) میوه-ی گلپر آسیاب و به ۷۵۰ میلی لیتر الکل طبی ۷۰ درصد اضافه گردید (نسبت ۱ به ۵) مخلوط مذکور هر چند ساعت یک بار به کمک همزن شیشه ای هم زده می شد. پس از گذشت ۴۸ ساعت مخلوط مذکور توسط گاز استریل ۴ لایه و قیف صاف و در بن ماری در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد تا به میزان مناسب تغلیظ شود، قرار داده شد (در اینجا ۵۰ میلی لیتر عصاره از ۵۰۰ گرم گیاه آسیاب شده اولیه حاصل گردید) (۱). در این مطالعه از

کاهش غلظت سرمی LH، استرادیول و تستوسترون و افزایش غلظت FSH در رت های PCOS شده و اثرات درمانی بر این جانوران را دارا است (۲۲). تحقیق های جدید فواید زیادی از گلپر را نشان می دهد. آلکالوئیدها، تریپنوییدها، تری ترین ها و استروئیدها از آنالیزهای فیتوشیمیایی عصاره گلپر به دست آمده است از دیگر خواص درمانی گلپر می توان به خواص ضد نفخ، ضد دیابت، ضد چاقی، افزایش دهنده شیر زنان اشاره کرد (۱۵)، هم چنین بررسی های انجام شده وجود ۶ نوع فورانوگومارین و فلاونوئید را در میوه گلپر نشان داده است (۹، ۲). عصاره هیدروالکلی گلپر حاوی چند نوع فورانوگومارین از جمله اسفوندین (sphondin) است (۳۵)، (۲۹)، که sphondin باعث مهار بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ القا شده به وسیله اینترلوکین-بتا (IL-1B) می شود (۲۶) و از آن جایی که این آنزیم نقش اساسی در ایجاد التهاب و درد دارد، منجر به اثرات ضد التهابی و ضد درد گیاه گلپر می گردد. مطالعه های انجام شده بر روی برخی آلکالوئیدهای این گیاه خواص سایتوتوکسیک و قابلیت بالقوه مهاری بر روی بسیاری از فرآیندهای اکسیداتیو را نشان داده است (۱۵، ۱۲). هم چنین فعالیت آنتی اکسیدانی تعدادی از فورانوگومارین های به دست آمده از گلپر که در تقویت سیستم ایمنی نقش دارند گزارش شده است (۷، ۱۳). از دیگر خواص دارویی گلپر می توان به اثر ضد تشنجی (۶) و نیز خاصیت آنتی توموری گلپر که عمدتاً ناشی از همگزیل استات و اکتیل بوتارات موجود در آن است اشاره نمود (۲۶). در این مطالعه ارتباط تغذیه با عصاره هیدروالکلی گلپر و میزان ادم مغزی در مدل سکتی مغزی مورد بررسی قرار گرفت ادم مغزی توسط نیروهای جلو برنده مثل جریان یون های سدیم و پتاسیم و جریان آب به سمت ناحیه ای که اصلاً خون رسانی نمی شود، جریان می یابد. ادم ایجاد شده باعث تخریب سد خونی مغزی می گردد. هم چنین گلپر

۳۵ سر موش های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۳۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند، استفاده شد. حیوانات در حین و قبل از مطالعه در شرایط دوازده ساعته تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سانتی گراد نگهداری و با غذای استاندارد موش های صحرایی تهیه شده از انستیتو پاستور ایران تغذیه شدند. حیوانات مورد مطالعه به صورت تصادفی در ۵ گروه ۷ تایی به شرح ذیل تقسیم گردید: گروه کنترل آب مقطر و گروه شم که تیمار و القای ایسکمی در آن ها صورت نگرفت، و سه گروه آزمایشی که عصاره ی آبی الکلی گلپر را با دوزهای ۳۰، ۵۰، ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز از طریق گاواژ دریافت نمودند (۳۷). دو ساعت بعد از آخرین تیمار، هر گروه اصلی تحت جراحی مدل MCAO (Middle Cerebral Artery) قرار گرفته و شریان میانی مغز بسته و از طریق اندازه گیری جذب نوری اوانس بلو در بافت مغز موش های صحرایی میزان نفوذ پذیری سد خونی - مغزی سنجیده شد. پژوهش به مدت ۱ ماه انجام گردید، دوزهای انتخابی بر اساس تحمل بدنی موش ها و بر اساس مطالعات انجام شده ی قبلی توسط Shao-Ping Liu و همکاران و تحقیقات یونس پناهی و همکاران بود (۲۷).

ایجاد مدل سکنه مغزی (انسداد شریان مرکزی مغز)
موش ها بعد از توزین، با داروی کلرات هیدرات به میزان ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند. جراحی مدل سازی انسداد شریان میانی مغز یا همان MCAO (Middle Cerebral Artery) مطابق دستورالعمل لونگا و همکارانش انجام شد. به طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون ۰-۳ از طریق تنه شریان کاروتیدی خارجی (ECA- External Carotid Artery) وارد رگ شریانی راست گردیده و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی

روش سنجش محتوی آب مغزی
بعد از جداسازی سر حیوان، مغز خارج شد. مخچه، پل مغزی و پیاذهای بویایی جدا و وزن خالص نیمکره- های مغز (Wet Weight-WW) اندازه گیری گردید. سپس وزن خشک (Weight-DW) بعد از قرار گرفتن ۲۴ ساعت در آون با دمای ۱۲۰ درجه سانتی گراد و در نهایت، محتوی آب مغز بر اساس فرمول $(IDW)/WW \times 100 - (WW)$ [اندازه گیری شد (۲۸)].

روش اندازه گیری استحکام سد خونی- مغزی
استحکام سد خونی- مغزی توسط اندازه گیری میزان خروج (EB) اوانس بلو ارزیابی می شود. نخست، رت ها از طریق ورید دم محلول اوانس بلوی ۲ درصد را به اندازه ۴ میلی لیتر بر کیلوگرم وزن بدن بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت می کردند. ۲۴ ساعت بعد از جریان مجدد خون، رت ها تحت بی هوشی از ناحیه قفسه سینه باز می شوند و با ۲۵۰ میلی لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود اوانس بلو داخل رگی پاک گردید تا زمانی که مایع پرفیوز بی رنگ از دهلیز راست خارج و سپس مغز خارج می شود. برای اندازه گیری میزان خروج EB بافت مغز در ۲/۵ میلی لیتر بافر فسفات هموزن شده برای رسوب پروتئین به آن ۲ میلی لیتر اسید تری کلرواستیک ۶۰٪ اضافه می گردد. سپس ۳ دقیقه با ورتکس به هم زده و ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی گراد خنک می شود. آن گاه به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه ساترفیوژ و در نهایت، جذب نوری اوانس بلو توسط

شده است و نشان می دهد که عصاره آبی الکی گلپر سبب کاهش نفوذپذیری سد خونی-مغزی و در نتیجه کاهش محتوای آب مغزی می گردد. غلظت اوانس بلو در نیمکره آسیب دیده (نیمکره راست) در گروه های تیمار شده با عصاره آبی الکی گلپر، در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در برابر گروه شاهد از نظر آماری معنی دار بود (در هر دو مورد $p < 0.05$)؛ اما بین نیمکره های راست و چپ در گروه های تیمار شده با دوز های ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت.

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد پیش تیمار با عصاره آبی الکی گلپر در گروه های آزمایشی سبب کاهش نفوذ پذیری سد خونی-مغزی و کاهش ادم مغزی می شود. این اثر در پایین ترین دوز عصاره آبی الکی گلپر یعنی دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم دیده نمی شود، در حالی که کاهش میزان ادم مغزی و کاهش سد خونی-مغزی در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ عصاره مشهود است. ادم مغزی بعد از ایسکمی و خون رسانی مجدد باعث تخریب سد خونی مغزی می شود. ادم مغزی بیشتر در ناحیه مجاور کانون سخته دیده می گردد. شکسته شدن سد خونی مغزی و وقوع هموراژی می تواند نتیجه فعال شدن متالو پروتئینازهای ماتریکسی MMPs (Matrix Metalloproteinases) باشد (۲۱).

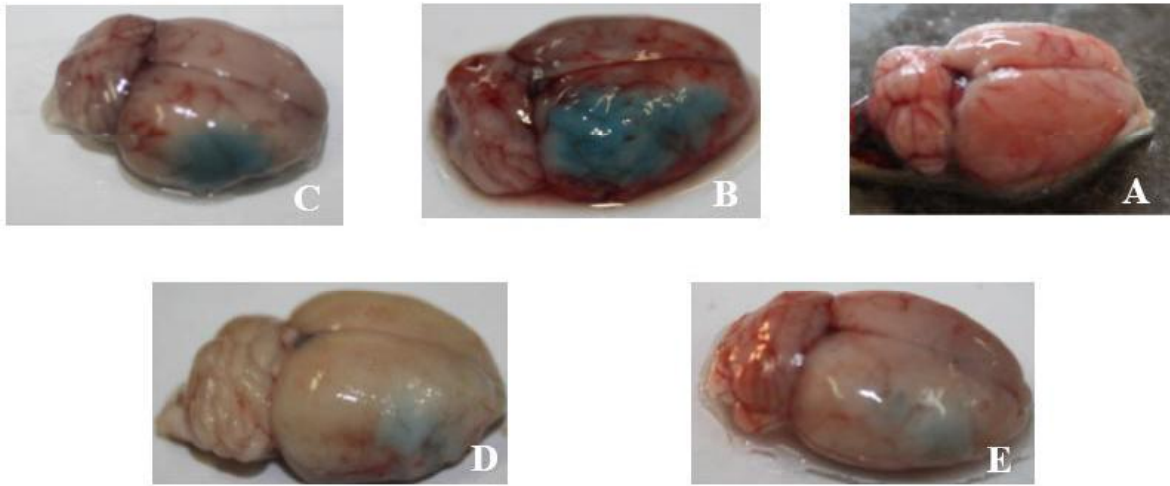
اسپکتروفتومتر در طول موج ۶۱۰ نانو متر اندازه گیری می-شود و طبق منحنی استاندارد غلظت آن محاسبه گردید (۳).

تحلیل آماری

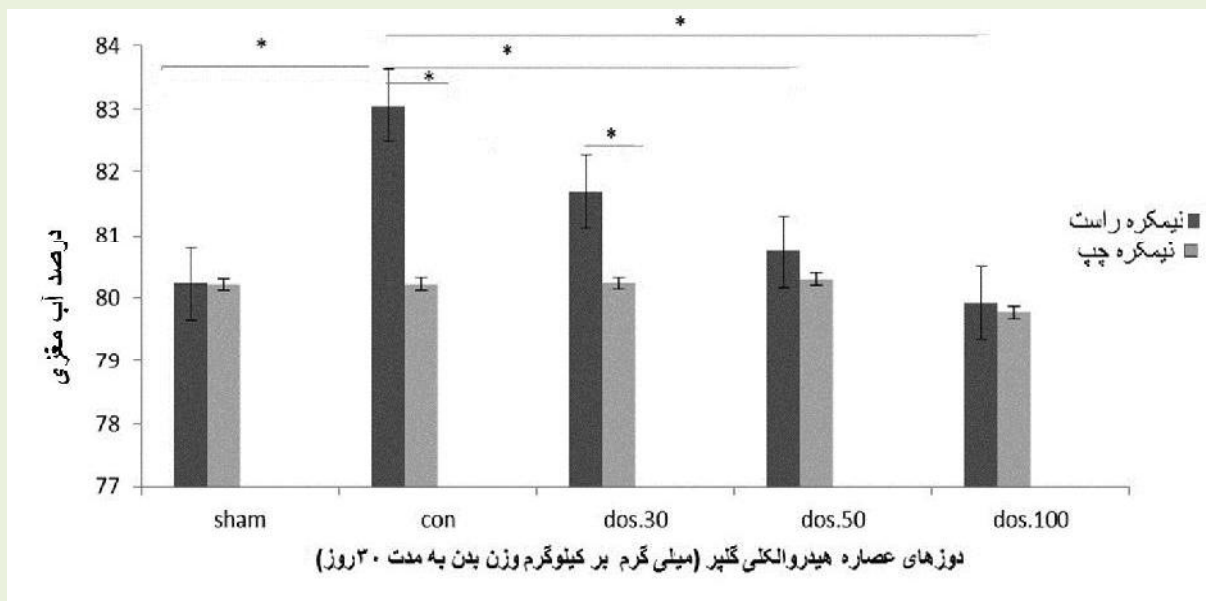
تمام آنالیزها با کمک نرم افزار SPSS V.18.0 انجام شد. نفوذپذیری سد خونی-مغزی با استفاده از آزمون آنوای یک طرفه one-way anova انجام و مقایسات چندگانه روش مقایسه میانگین ها به روش LSD انجام شد. ($p < 0.05$) از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

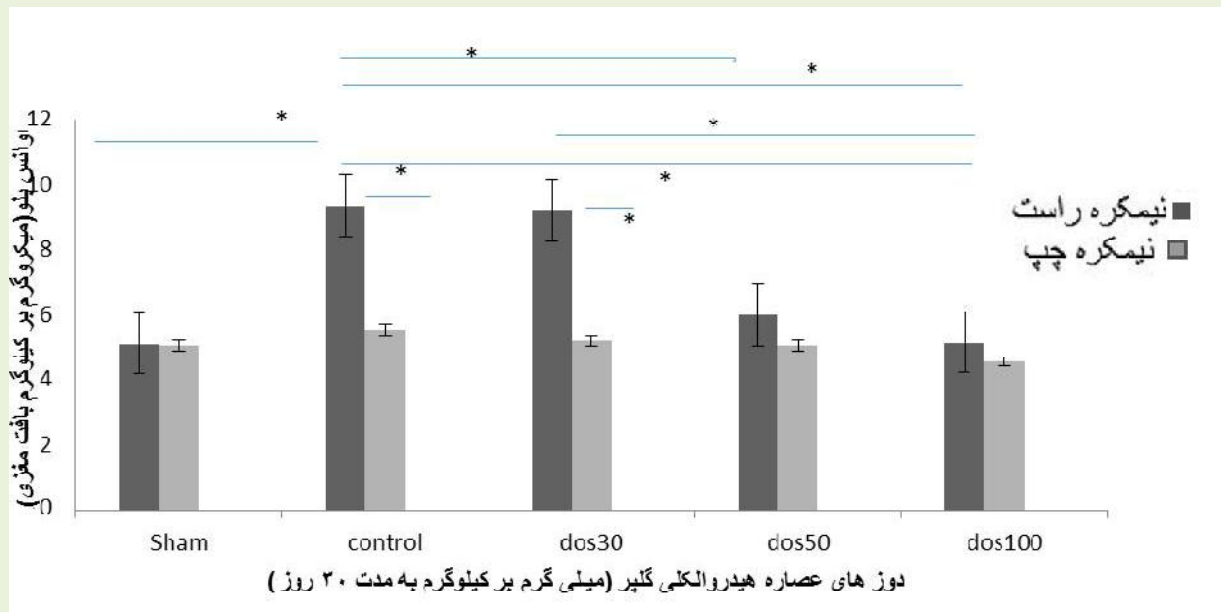
تحقیق بر روی دو گروه مورد سنجش ادم مغزی و گروه سد خونی مغزی که هر گروه شامل ۳۵ سر موش صحرائی نر و در ۵ گروه ۷ تایی انجام گرفت، تاثیر دوزهای مختلف عصاره آبی الکی گلپر (*Heracleum persicum*) در گروه آزمایشی بر میزان ادم مغزی در نمودار ۱ ارائه گردیده و نشان می دهد که عصاره آبی الکی گلپر در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش محتوای آب مغزی می گردد. اما میزان این کاهش در گروه دوز ۳۰ در مقایسه با گروه شم و کنترل مشهود نیست ($p > 0.05$). در ضمن بین نیمکره های چپ و راست در گروه های شاهد اختلاف معنی داری وجود داشت ($p < 0.05$). اما بین نیمکره های راست و چپ در گروه های تیمار شده با عصاره گلپر در دوزهای ۳۰، ۵۰ و ۱۰۰ اختلاف معنی داری از لحاظ آماری وجود نداشت ($p < 0.05$). در گروه های آزمایشی بر نفوذپذیری سد خونی-مغزی در نمودار ۲ نمایش داده



شکل ۱- نمونه ای از تصاویر تهیه شده از مغز حیوانات مورد مطالعه ۲۴ ساعت پس از اتمام جراحی در گروه شاهد (a)، کنترل (b)، دوز ۳۰ (c)، دوز ۵۰ (d)، دوز ۱۰۰ (e). تصاویر نشانگر میزان نفوذ پذیری سد خونی مغزی تحت اثر عصاره آبی الکلی گلپر. ناحیه خروج اوانس بلو به رنگ آبی تیره مشخص شده است.



نمودار ۱- دوزهای عصاره آبی الکلی گلپر (میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۳۰ روز، نمودار نمایان گر گروه کنترل و شم و آثار (۳) دوزاز عصاره بر ادم مغزی در گروه های آزمایشی مختلف در نیمکره راست و چپ مغز (p < ۰/۰۵)، n=۷



نمودار ۲- دوزهای عصاره آبی الکل (میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۳۰ روز

نمودار نمایان گر گروه کنترل و شم و آثار دوزهای مختلف عصاره بر سد خونی مغزی در گروه های آزمایشی مختلف در نیمکره راست و چپ مغز (p < ۰/۰۵)، n=۷ رت در هر گروه

ضایعه باعث به وجود آمدن انواع اختلالات در طرح های رفتاری می شود (۱۱). با توجه به تحقیقات بیگدلی و همکاران مهار التهاب توسط ترکیبات فنولی می تواند علت حفظ جامعیت سد خونی مغزی طی آسیب ایسکمی خون رسانی مجدد باشد (۱۰) و از آن جایی که عصاره گلپر دارای ترکیبات فنلی می باشد به نظر می رسد در کند کردن روند ایسکمی موثر باشد. در ایسکمی آنزیم-هایی فعال می شوند که با هضم غشای پایه سب فروپاشی جامعیت سد خونی مغزی گردیده که از جمله می توان به متالو پروتئینازهای ماتریکسی (MMP)ها اشاره نمود، هم چنین افزایش فعالیت آنزیم های NOS (نیتریک اکساید سنتتاز) می تواند به سد خونی مغزی آسیب بزند (۱۴). اجزای فعال زیستی در میوه گلپر چهار نوع Furanocoumarins می باشد که نشان دهنده فعالیت آنتی اکسیدانی گیاه است. ساختار اجزاء توسط اشعه ماوراء بنفش، مادون قرمز، رزونانس مغناطیسی هسته ای مشخص شد، ترکیبات جدا شده از لحاظ پراکسیداسیون اسید لینولیک برای فعالیت آنتی اکسیدانی مورد آزمایش قرار گرفتند، فعال مشاهده شدند (۲۹). ترکیبات

هم چنین MMP ها باعث تخریب پروتئین های مسئول ایجاد اتصالات محکم از جمله اکلودین و کلودین در طی ایسکمی و خون رسانی مجدد می-شود (۲). فقدان اکسیژن و مواد مغذی وضعیتی را ایجاد می کند که در آن بازگشت جریان خون به جای بازگشت فعالیت نرمال بافت باعث التهاب و آسیب های اکسیداتیو از طریق القای استرس اکسیداتیو می-گردد (۲۰). بعد از برقراری جریان خون مغزی، جریان بازگشتی به دنبال انسداد، باعث بازگشت اکسیژن در سلول ها و آسیب های ناشی از تولید و تهاجم رادیکال-های سوپر اکسید می شود، این موضوع می تواند بر سلول ها تأثیر گذاشته و باعث نکروز و آپوپتوز بافتی شود (۳۱). انسداد شریان کاروتید مشترک چپ و راست به مدت چند دقیقه باعث به وجود آمدن ایسکمی در ناحیه هیپوکامپ گردیده و درمیان قسمت های دچار ایسکمی شده در هیپوکامپ ناحیه هیلوس و نورون های ناحیه، حساس ترین نقاط مستعد به آسیب به دنبال ایسکمی می باشند. به دنبال آسیب هیپوکامپ، اختلالات حافظه بعدی و اشکالات یادگیری پدید می آید و وجود

کومارین موجود در گلپر باعث القای خواص ضد ادم، ضد التهاب و ضد سرطان می شود (۱۶). در واقع بررسی فیتوشیمیایی عصاره نشان گر وجود آلکالوئیدها، ترپنوئیدها و سه نوع از ترپن ها باشد. اثرات دارویی عصاره به دلیل وجود آلکالوئیدها و ترپنوئیدها است (۲۲). ارتباط وجود این ترکیبات در عصاره ی گلپر با تحقیق ما این است که همه این ترکیبات از جمله آلکالوئیدها در جلوگیری از تشکیل رادیکال های آزاد نقش دارند و موجب القای خواص ضد اکسیداتیو می شوند که به نوبه- ی خود از بروز ایسکمی مغزی جلوگیری می کنند. این یافته ها نیز می تواند تاییدی بر نتایج این تحقیق باشد، در واقع می توان نتیجه گیری کرد که آلکالوئید های موجود در عصاره گلپر که با القای خواص آنتی اکسیدانی موجب کاهش ادم و کاهش سد خونی مغزی می شود. از آن جایی که ترکیبات آنتی اکسیدانی و پلی فنلی عصاره آبی الکلی گلپر از جمله محتوای بالای اسید لینولئیک در آن به عنوان آنتی اکسیدان قوی از افزایش رادیکال های آزاد جلوگیری می کند، به نظر می رسد که در مطالعه حاضر، پیش تغذیه با عصاره آبی الکلی گلپر با توجه به مطالعات سیاح و همکاران (۲۲) به دلیل خواص آنتی اکسیدانی از تجمع و تولید رادیکال های آزاد در منطقه ایسکمی شده جلوگیری می کند. بدین صورت، باعث حفظ سلامت سیستم سد خونی مغزی شده و از تورم و ادم بافتی جلوگیری می کند. نتایج به دست آمده از این تحقیق با برخی از مطالعات انجام شده قبلی هم خوانی دارد. این یافته ها همسو با مطالعه ولی اله حاج هاشمی و همکاران در سال ۲۰۱۴ می باشد. این محققین با بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گلپر بر روی لیپیدهای سرم دریافتند که این عصاره باعث کاهش سطح لیپیدهای سرم می شود. کاهش سطح چربی را می توان از تاثیرات مفید پلی فنول دانست. این تاثیرات مفید پلی فنول در مقابل آسیب های عروقی، تعدیل متابولیسم لیپیدها و لیپو

پروتئین های خون به واسطه القای مکانیسم های متعدد می باشد، نتایج حاصل از اثر گذاری پلی فنول های موجود در گلپر با نتایج این تحقیقات هم خوانی دارد، نتایج مطالعه حاضر به وضوح نشان داد که اسانس گلپر، HDL کلسترول را افزایش می دهد و باعث کاهش LDL کلسترول و در نتیجه کاهش شاخص آتروژنیک می شود که یک عامل پیش بینی کننده مهم آترواسکلروز می باشد. عصاره هیدروالکلی گلپر هم چنین می تواند به طور قابل توجهی کلسترول تام و LDL-C را کاهش دهد. *H persicum* متعلق به خانواده چتریان می باشد و طبق یافته های به دست آمده در این پژوهش، فعالیت آنتی هیپرلیپیدمیک برای دیگر گونه های اعضای این خانواده از جمله گوجه فرنگی، زیره سیاه و گشنیز نیز وجود دارد (۳۰). در مطالعه دیگری N. Corun و همکاران با بررسی خواص آنتی اکسیدانی گلپر دریافتند که این عصاره دارای خاصیت مهارکنندگی GST (گلوکوتاتیون-اس-ترانسفراز) می باشد (۱۷). در گروه تحت درمان با عصاره هیدروالکلی گلپر کاهش میزان مرگ و میر سلول ها در ارزیابی سد خونی-مغزی در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ (p < ۰/۰۵)، مشاهده شد که احتمالاً به علت اثرات آنتی اکسیدانی موجود در آن است (نمودار ۲). این ترکیبات بعد از جذب از طریق دستگاه گوارش، وارد جریان خون شده و بخشی از آن ها بعد از انتقال به مغز، از سد خونی-مغزی گذشته و وارد قسمت های مختلف مغز می شود. در این محل پلی فنول-ها و اثرات هم افزایی این ترکیبات باعث اثرات قوی آنتی اکسیدانی روی رادیکال های آزاد و اسیدهای چرب می شود. با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق، از آن جایی که التهاب از وقایع رخدادی در حین سکنه مغزی است و با توجه به تحقیقات ولی اله هاشمی بر روی خواص ضد التهابی گلپر و یا تحقیقات فریبا شریفی فر و همکاران مبنی بر خواص ضد تومور گلپر به

الکلی گلپر با کاهش نداشته باشد، در پایان پیشنهاد می-شود با انجام کارهای مشابه تاثیرات عصاره‌ی هیدروالکلی گلپر بر کاهش میزان نقص های نورولوژیک و سایر فاکتورهای سکنه بررسی شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از اساتید محترم گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی زنجان به جهت همکاری در انجام این مطالعه کمال تشکر و قدردانی را داریم.

7. Dehghan Noudeh, G., Sharififar, F., Moshafi, M.H., Ahmadi Afzadi, M., Behravan, E., Aref, M. (2010). Antitumor and antibacterial activity of four fractions from *Heracleum persicum* desf. and *Cinnamomum zeylanicum* blume. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(21); 2176-2180.
8. Doyle, KP., Simon, RP., Stenzel-Poore, MP. (2008). Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, 55(3); 310-318.
9. Ghodsi, B. (1980). Flavonoids of three *Heracleum* species: *H. Persicum* L, *H. sphondylium* L and *H. montanum* Schl.J: *Bulletin Des Travaux De La Societe De Pharmacie De Lyon*, 20(1); 3 - 8.
10. Gonzalez-Correa, JA., Navas, MD., Lopez-Villodres, JA., Trujillo, M., Espartero, JL., Cruz, JP. (2007). Dietary virgin olive oil reduces oxidative stress and cellular damage in rat brain slices subjected to hypoxia-reoxygenation. *J; Lipids*, 42(10); 921-929.
11. Kesner, RP., Adelstein, T., Crutcher, KA. (1989). Equivalent spatial location memory deficits in rats with medial septum or hippocampal formation lesions and Brain Cognition. *J; Brain and Cognition*, 9(2); 289-300.
12. Hajhashemi, V., Sajjadi, E., Heshmati, M. (2009) Anti inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(3); 475-480.
13. Hemati, A., Azarnia, M., Angaji, A. (2010). Medicinal effects of *Heracleum persicum* (Golpar). *Middle-East J of Scientific Research*, 5(3); 174-176.
14. Huang, L., Chen, N., Ge, M., Zhu, Y., Guan, S., Wang, JH. (2010). Ca²⁺ and acidosis

دلیل وجود ترکیباتی با خواص آنتی اکسیدانی، تحقیقات سیاح و همکاران مبتنی بر خواص ضد تشنجی گلپر به خاطر وجود ترکیباتی که از ایجاد رادیکال های آزاد جلوگیری می کنند و سایر تحقیقات انجام شده می توان هم سو بودن نتایج این تحقیق را با نتایج تحقیقات قبلی پیرامون کاهش روند آسیب رسانی ایسکمی مغزی و نهایتاً کاهش ادم مغزی و میزان نفوذپذیری سد خونی-مغزی پیشنهاد کرد. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً مصرف عصاره آبی

منابع

- ۱-نبوی زاده، ف.، شیرزاده، ه.، یوسفی، ح، مرادی، م، مقدسی، ج. ۱۳۸۴. بررسی اثر عصاره متانولی گیاه گلپر بر روی میزان ترشح اسید و پپسین معده در شرایط پایه و تحریک شده توسط پنتاگاسترین در موش صحرایی، مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، دوره ۷، شماره ۴. صفحه ۳۵-۴۱.
2. Ashai, M., Wang, X., Mori, T. (2001). Effects of matrix metalloproteinase-9 gene knock-out on the proteolysis of blood-brain barrier and white matter components after cerebral ischemia. *The Journal of Neuroscience*, 21(19); 7724-7732.
3. Anthony, M., Sallar, P., Bassey, W., Ademola, M., Omishakin Debra, P L. (2010). Stroke prevention: awareness of risk factors for stroke among african american residents in the mississippi delta region. *Journal of The National Medical Association*, 102 (2); 84-94.
4. Aynehchi, Y., Aliabadi, Z., Salehi-surmaghi, MH. (1978). Furanocoumarines in roots of *Heracleum persicum*. *J: Acta Hort*; 73; 103-107.
5. Beckman, JS., Beckman, TW., Chen, J., Marshall, PA., Freeman, BA. (1990). Apparent hydroxyl radical peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA. J: Medical Sciences*, 87; 1620-1624.
6. Das, B., Kundu, J., Bachar, SC., Uddin, MA., Kundu, JK. (2007). Antitumor and antibacterial activity of ethylacetate extract of *Luwigia hyssopifolia* Linn and its active principle piperine. *Pak Journal Phytopharmacological Sciences*; 20; 128-131.
- synergistically lead to the dysfunction of cortical GABAergic neurons during ischemia.

Biochemical and Biophysical Research Communications, 394(3); 709-714.

15. Merijanjan, A., Colasurdo, T., Samtak, P., Ullrich, J., Spagnuolo, J. (1980). The furanocoumarins of *Heracleum persicum* L. Revista Latinoamericana De Quimica, 11(2); 51-53.

16. Nataraj, J., Hanumanthaiah, R., Venkatarangaiah, K. (2012). Anti-inflammatory and anticancer activity of *Heracleum rigens* Wall. J: Phytopharmacology, Inforesights Publishing, 3(1); 61-67.

17. N. Çoruh, A.G., Sağdıçoğlu Celep, F. (2007). Antioxidant properties of *Prangos ferulacea* L. Lindl., *Chaerophyllum macropodium* Boiss. and *Heracleum persicum* Desf. from Apiaceae family used as food in Eastern Anatolia and their inhibitory effects on glutathione Strans ferase. J: FoodChemistry, 100(3); 1237-1242.

18. Nussmeier, NA. (2002). A review of risk factors for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. The Journal of Extra-corporeal Technology, 34(1); 4-10.

19. Perez-Jimenez, F., Alvarez de Cienfuegos, G., Badimon, L. (2005). International conference on the healthy effect of virgin olive oil. European Journal of Clinical Investigation Eur J Clin Invest, 35(7); 421-424.

20. Petito, CK., Feldmann, E., Pulsinelli, WA., Plum, F. (1987). Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. J. Neurology, 37(8); 1271-8.

21. Pfrieger, FW. (2003). Outsourcing in the brain: do neurons depend on cholesterol delivery by astrocyte. J: Bioessays, 25(1); 72-78.

22. Sayyah, M., Moaied, S., Kamalinejad, M. (2005). Anticonvulsant activity of *Heracleum persicum* seed. Journal of Ethnopharmacology, 98(1-2); 209-211.

23. Simonova, Z., Sterbova, K., Brozek, G. (2003). Postnatal hypobaric hypoxia in rats impairs water maze learning and morphology of neurones and macroglia in cortex and hippocampus. Behavioural Brain Research, 141, (2); 195-205.

24. Stoneham, M., Goldacre, M., Seagroatt, V., Gill, L., Olive, O. (2000). Diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. J Epidemiol Community Health, 54; 756-760.

25. Sharififar, F., Pournourmohammadi, S., Arabnejad, M. (2009). Immunomodulatory activity of aqueous extract of *Heracleum persicum* Desf In mice. J:IJPR (Iranian Journal of Pharmaceutical Research), 8(4); 287-292.

26. Sharififar, F., Moshafi, MH., Dehghan Nudehe, G., Ameri, A., Alishahi, F., Pourhemati, A. (2009). Bioassay screening of the essential oil and various extracts from 4 spices medicinal plants. Pak J Pharm Sciences, 22(3); 317-322.

27. Shao-Ping, L., Wei-Guo, D., Dong-Fang, W., He-Sheng, L., Jie-Ping, Y. (2003). Protective effect of angelica sinensis polysaccharide on experimental immunological colon injury in rat. World J Gastroenterol, 9(12); 2786-2790.

28. Si-Hoon, P., Ji Min, J. (2005). Risk factors for acute cardioembolic brain stroke in acute myocardial infarction. J: Korea Circulation, 35; 353-356.

29. Souri, F., Farsam, H., Sarkhail, P., Ebadi, F. (2004). Antioxidant activity of some furanocoumarins isolated from *Heracleum persicum*. Pharmaceutical Biology, 42; 396-399.

30. Valiollah, H., Seyed Ebrahim, S., Mojtaba H. (2005). Anti-inflammatory and analgesic properties of *Heracleum persicum* essential oil and hydroalcoholic extract in animal models Journal of Ethnopharmacology, 124(3); 475-480.

31. Weglicki, WB., Dickens, BF., Mak, IT. (1984). Enhanced lysosomal phospholipid degradation and lysosphospholipid production due to free radicals. J. Biochemical and Biophysical Research Communication, 124; 229-235.

32. William, M., Robert, M., Olivier, P. (1992). Polyethylene glycol superoxide dismutase and catalase attenuate increased blood-brain barrier permeability after ischemia in piglets. J. Stroke. 755-762.

33. Wityk, RJ., Glodsborough, MA., Hillis, A. (2001). Diffusion- and perfusion-weighted brainmagnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. J: Arch Neurol, 58(4); 571-576.

34. Yahya, D., Yunes, P., Bahram, P., Amirhossein Sahebkar, A., Akbari, Sh. (2015). Effects of supplementation with *Heracleum persicum* fruit extract on serum lipids in patients undergoing coronary angiography: A Pilot Trial Phytotherapy Research, 29(1); 141-143.

35. Yang, LL., Liang, YC., Chang, CW. (2002). Effects of sphondin, isolated from *Heracleum laciniatum*, on IL-1 beta induced cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells. J: Life Sciences, 72; 199-213.

36. Yan, X., Ou-Yang, J. P., Tu, Sh. (2000). Angelica protects the human vascular endothelial cell from the effects of oxidized

low-density lipoprotein in vitro. J: Clinical Hemorheology and Microcirculation, 317–323.
37. Yunes, P., Bahram, P., Fatemeh B., Zahra M. A., Amirhossein, S., Ehsan, A. (2011). Results of a randomized, open-label, clinical trial

investigating the effects of supplementation with *Heracleum persicum* extract as an adjunctive therapy for dyslipidemia research article. The Scientific World Journal, 11; 592–601.



Deter Effects of *Heracleum persicum* Extract Prefeeding on the Blood-Brain Bajrriers Permeability and Brain Edema in Model Rats' Cerebral Strokes

S L. Mirsalehi¹, M.Rahnema², M. Bigdeli³

1. Department of physiology,Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zangan. Iran

2. Associate Professor, Animal Physiology, Science and Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan. Iran. Meh_rahnema@yahoo.com

3.Associate Professor, Department of physiology, Faculty of Biological Science, Shahid Beheshti University,Tehran.Iran.

Received:2016.22.10

Accepted: 2017. 28. 1

Abstract

Inroduction & Objective: Ischemic brain damage has disabled a large number of patients, in some cases with death and in other cases with different forms of permanent disabilities. Ischemic edema is one of the most important stroke complications. The purpose of this study is assessing the effects of heracleum persicum extract on the blood - brain barriers permeability and evaluating the caused reductions in brain edemas.

Methods and material: In this experimental study, 7 male Wistar rat were under investigation. First and second groups (control mice and sham mice) were distilling water, while the other three groups were consuming heracleum persicum extract with doses of 30, 50, 100 mg/kg for per kilogram of their body weight, and this feeding procedure was orally by using gavage for 30 days. Two hours after taking the last dose; each major group had been divided to (Middle Cerebral Artery Occlusion) MCAO subgroups, in order to measure the permeability of the blood - brain permeability and also measuring the level of cerebral edema.

Results: Pretreatment with *heracleum persicum* extracts reduced brain edema in groups which had received 50 and 100 mg/kg of the extract for per kilogram of their body weight. Rats pretreatment with *heracleum persicum* extract also reduced the permeability of blood - brain barriers after MCAO.

Conclusion: This study suggests that *heracleum persicum* extract may reduce brain edema and also may reduce the permeability of the blood-brain barriers in cerebral ischemia - reperfusion in model rats and would cause neurological protection; but more work is needed to extend these observations.

Keywords: *Heracleum persicum* Extract, Cerebral Edema, Blood - Brain Barrier, Ischemia and Blood Reperfusion.