Neuroprotective Effect of Quercetin in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Model of Parkinson's Disease

Neda Nikokalam Nazif[1], Maryam Khosravi[1*], Ramesh Ahmadi[2], Maryam Bananej[1], Ahmad Majd[1]

[1]Department of Biology, Faculty of Biological Sciences, North-Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

Article Info:

Received: **20 Feb 2019** ***Revised:*** **9 Jul 2019** ***Accepted*****: 25 Aug 2019**

ABSTRACT

Introduction: Parkinson's disease (PD) is a common neuropathological disorder caused by degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. Quercetin (SNPC) is a compound with both anti-inflammatory and anti-oxidant effects, which can cross the blood brain barrier. The aim of the present study was to evaluate neuroprotective effect of quercetin in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced model of PD in male mice. ***Materials and Methods:*** 48 male NMRI mice were divided into 6 groups (n=8); control, saline, MPTP, MPTP+ 20mg/kg quercetin, MPTP+ 25mg/kg quercetin, and MPTP+ 30mg/kg quercetin. To induce PD model, MPTP (25mg/ Kg) was injected intraperitoneally (i.e.) for 4 day. Catalepsy test was assessed by test bars one and 21 days after the last injection MPTP. Quercetin (20, 25, 30mg/kg/day) was applied orally for 21 days. Dopaminergic neurons of SNPC were determined by immunohistochemical labeling. The levels of interleukin 10 and TNF-α were determined in the substantia nigra and the striatum using ELISA technique. ***Results:*** Treatment with quercetin was significantly improved catalepsy. Furthermore, quercetin significantly enhanced the number of neurons in SNPC, increased interleukin 10 protein levels, and reduced TNF-α protein values. ***Conclusion:*** Quercetin may exert a neuroprotective effect on progressive cell damage and the neuronal death in the substantia nigra in PD; possibly via modulation of inflammatory mediators.

Key words:

1. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
2. Quercetin
3. Mice

***Corresponding Author:** Maryam Khosravi

E-mail: *maryam-khosravi@iau-tnb.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

اثر حفاظت عصبی کوئرستین در مدل تجربی بیماری پارکینسون القاء شده با ۱-متیل -۴-فنیل۶ ، ۳ ، ۲ ، ۱ تتراهیدروپیریدین

ندا نیکوکلام نظیف[۱]، مریم خسروی[۱*]، رامش احمدی[۲]،مریم بنانج[۱]، احمد مجد[۱]

[۱]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی ،واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱ اسفند ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۱۸ تیر ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۳ شهریور ۱۳۹۸

چـــــــکیده

مقدمه: بیماری پارکینسون یک اختلال نوروپاتولوژیک شایع است که به علت دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه ایجاد می‌شود. کوئرستین ترکیبی است با اثرات ضد التهابی و ضد اکسیدانی که می‌تواند از سد خونی -مغزی عبور کند. هدف از مطالعهٔ حاضر بررسی اثر حفاظت عصبی کوئرستین در مدل بیماری پارکینسون القاء شده با ۱-متیل -۴-فنیل۶ ، ۳ ، ۲ ، ۱ تتراهیدروپیریدین درموش‌های سوری بود. ***مواد و روش‌ها:*** ۴۸ موش سوری نر نژاد NMRI به ۶ گروه (n=۸) کنترل، سالین، MPTP، MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین تقسیم شدند. برای القا مدل بیماری پارکینسون MPTP به صورت داخل صفاقی به مدت ۴ روز (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق گردید. کاتالپسی توسط آزمون میله، یک روز پس از آخرین تزریق MPTP و در روز بیست و یک بررسی شد. کوئرستین به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی (۳۰، ۲۵، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) گاواژ شد. نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه به کمک روش ایمنوهیستوشیمی مشخص و شمارش گردیدند. سطوح اینترلوکین-۱۰ و TNF- α در نواحی تودهٔ سیاه و جسم مخطط مغز توسط روش الایزا سنجش شد. ***یافته‌ها:*** درمان با کوئرستین، به طور معنی‌داری سبب بهبود کاتالپسی شد. علاوه بر این کوئرستین به صورت معنی‌داری شمارش نورونی در جسم سیاه را افزایش داده، سطوح پروتئین اینترلوکین-۱۰ را افزایش داده و سطح پروتئین TNF-α را کاهش داد. ***نتیجه‌گیری:*** کوئرستین ممکن است اثرات محافظت کننده‌ای عصبی از آسیب پیشروندهٔ سلولی و مرگ سلول‌های عصبی دوپامینرژیک جسم سیاه در بیماری پارکینسون احتمالاً از طریق تنظیم واسطه‌های عصبی داشته باشد.

کلید واژه‌ها:

۱. ۱-متیل -۴-فنیل۶ ، ۳ ، ۲ ، ۱ تتراهیدروپیریدین
۲. کوئرستین
۳. موش

* **نویسنده مسئول:** مریم خسروی

آدرس الکترونیکی: *maryam-khosravi@iau-tnb.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

مقدمه

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده که نورون‌های دوپامینی در مغز میانی و پروجکت‌های پوتامن و استریاتوم مغزی و قشر مغز را درگیر می‌سازد، همراه با لرزش، سفتی و کندی و همچنین علایمی از جمله اختلالات اتونوم، اختلال در بویایی، اختلال در خواب، افسردگی و زوال عقل است (۱). شیوع بیماری پارکینسون در کشورهای پیشرفته ۰/۳ درصد در جمعیت عمومی، در حدود ۱ درصد در افراد بالای ۶۰ سال و ۴ درصد در افراد بالای ۸۰ سال است (۲). مهم‌ترین عوامل دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیکی از قبیل استرس اکسیداتیو، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، تخریب DNA و کاهش سطح گلوتاتیون و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند (۳). در بیماری پارکینسون عوامل دخیل، منجر به اختلال در عملکرد میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو و فعال شدن مسیرهای آپوپتوزی می‌گردند که در نهایت باعث تخریب نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردند (۴). عوامل محیطی در آسیب تخریب‌کنندهٔ عصبی نقش مهمی ایفاء می‌کنند (۵). ایدهٔ مشارکت عوامل محیطی از کشف سم MPTP[1] ناشی شده است که این محصول به صورت انتخابی در انسان و مدل‌های آزمایشگاهی باعث مرگ نورون‌های جسم سیاه می‌شود (۶).

کوئرستین[2] یک پلی‌فنول طبیعی است که در سبزیجات و میوه‌جات یافت می‌شود و فلاونوئید اصلی در رژیم غذایی ما می‌باشد (۷). فلاونوئیدها فراوان‌ترین پلی‌فنول رژیم غذایی انسان می‌باشند (۸). فلاونوئیدها شامل آنتوسیانی‌ها، فلاونول‌ها، فلاوانول‌ها، فلاوانون‌ها، فلاوون‌ها و ایزوفلاوون‌ها می‌باشند که کوئرستین با ساختار ۳ و ۵ و ۷ و ۳- ۴ - پنتاهیدروکسی فلاوون یکی از مهم‌ترین آن‌ها در گروه فلاونوئیدهاست (۹). کوئرستین استفادهٔ دارویی نیز دارد و می‌توان از آن برای پیشگیری و درمان بیماری‌های انحطاط نورونی (بیماری‌های نوروژنیک) از جمله آلزایمر و پارکینسون استفاده کرد (۱۰). کوئرستین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی می‌باشد و همچنین این ماده می‌تواند از سد خونی مغزی عبور نماید (۱۱). در واقع کوئرستین اثرات محافظت‌کننده‌ای از نورون‌ها در مدل‌های ناشی از توکسین پارکینسون را دارد (۱۲). مطالعات جدیدی در ارتباط با گیاهان دارویی در درمان اختلالات حرکتی و شناختی ناشی از بیماری پارکینسون وجود دارد (۱۳). در یک بررسی نشان داده شده که در ارتباط با درد و اختلالات خلقی، ترکیب فنلی موجود در گیاهان دارویی، در بهبود درد ناشی از مدل پارکینسون است (۱۴). مطالعات نشان می‌دهد که در سطح مولکولی فنل‌های گیاهی از قبیل فلاونوئیدها، فلاونولیگنان‌ها و اسیدهای فنلیک می‌توانند به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مؤثر عمل کنند (۱۵). گزارش شده مکانیسم‌های تخریب سلولی می‌تواند در اثر فعال شدن میکروگلیا و بروز آسیب‌های بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[3] ناشی از عملکرد آن‌ها رخ دهد. هرچند فعال شدن میکروگلیا برای بروز پاسخ ایمنی مناسب ضروری است ولی فعال شدن بیش از حد آن ایجادکنندهٔ آسیب‌های توکسیک است. این آسیب‌ها به واسطهٔ مسیرهای مختلفی نظیر تولید سایتوکین‌های پیش التهابی مانند تومور نکروز آلفا (TNF-α)[4] و اینترلوکین‌ها[5] اعمال می‌شوند. این سایتوکین‌ها میکروگلیا را تحریک کرده و آزادسازی گلوتامات و مهار بازجذب آن را به دنبال دارد (۱۶). در این مطالعه ما اثر حفاظت عصبی کوئرستین در مدل تجربی بیماری پارکینسون القاء شده با ۱-متیل -۴ -فنیل۶،۳ ،۲ ،۱ تتراهیدروپیریدین در موش‌های سوری نر را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

جهت انجام این مطالعه ۴۸ سر موش سوری نر نژاد NMRI، در محدودهٔ وزنی ۲۵±۲۳ گرم خریداری شده از مرکز انیستو پاستور کرج استفاده شد. حیوانات در محدودهٔ دمایی ۲۴-۲۰ درجهٔ سانتیگراد، رطوبت ۴۵-۴۰ درصد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های پلاستیکی پوشیده شده با خاک ارّه در اتاق حیوانات نگهداری قرار گرفتند. انجام این آزمایشات مطابق با دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (چاپ مؤسسهٔ سلامت ملی آمریکا، شمارهٔ ۲۳-۸۵ بازنگری شده در سال ۱۹۸۵) بود و مورد تأیید کمیتهٔ اخلاق دانشگاه آزاد واحد تهران شمال قرار گرفت.

گروه‌های آزمایشی

موش‌های سوری نر نژاد NMRI به طور تصادفی به ۶ گروه: ۱- گروه کنترل (دست نخورده)، ۲- گروه سالین، ۳- گروه MPTP، ۴- گروه MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، ۵- گروه MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، ۶- گروه MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین تقسیم شدند (n=۸). قبل از تزریق، حیوانات توسط ترازوی مخصوص توزین موش‌های سوری نر به‌منظور مشخص کردن میزان داروی لازم برای تزریق، وزن شدند.

ایجاد بیماری پارکینسون

طی چهار روز متوالی، گروه‌های پارکینسونی به صورت

[1] 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
[2] Quercetin
[3] Neurodegenerative
[4] Tumor necrosis factor alpha
[5] Interleukin

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

داخل صفاقی داروی MPTP (sigma)، در نرمال سالین حل نمودیم و دوز ۲۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند.

روش آماده‌سازی داروی کوئرستین

۱ گرم کوئرستین را در ۵ درصد دی متیل سولفوکسید در روغن ذرت حل شد سپس به هر حیوان میزان ۳۰، ۲۵، ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از محلول تهیه شده به صورت خوراکی و مدت ۲۱ روز متوالی گاواژ شدند.

آزمون میله

برای ارزیابی کاتالپسی از آزمون میله[6] استفاده شد. این آزمون در جوندگانی که در آن‌ها پارکینسونیسم تجربی توسط هالوپریدول، متی‌روزین و رزرپین و MPTP ایجاد شده است، برای ارزیابی کاتالپسی به کار می‌رود (۱۷). وسیلهٔ مورد استفاده در این آزمون، یک بارفیکس دارای یک سکوی چوبی بود. ارتفاع بارفیکس از سکو ۹ سانتی‌متر و قطر میله ۰/۹ سانتی‌متر است. برای انجام آزمایش، حیوان بر روی سکو قرار داده شد و دو دست آن به آرامی روی میلهٔ بارفیکس قرار داده شد مدت زمانی که حیوان در این وضعیت باقی ماند ثبت شد. بدیهی است هرچه کاتالپسی حیوان شدیدتر بود مدت زمان بیشتری در وضعیت اتصال سپری می‌کرد. پس از ایجاد مدل و درمان با کوئرستین، سپس موش‌ها را ۲۴ ساعت پس از آخرین آزمایش، با رعایت اصول اخلاقی ابتدا با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین بیهوش نموده و سر آن‌ها با کمک قیچی مخصوص و جدا کردن کل مغز از جمجمه برای ایمنوهیستوشیمی، سنجش کمی سطح اینترلوکین-۱۰ و TNF-α خارج نمودیم.

رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی

به‌منظور تأیید تخریب نورون‌های دوپامینی بخش متراکم جسم سیاه در اثر آسیب با نوروتوکسین، از آنتی‌بادی آنتی‌تیروزین هیدروکسیلاز (TH)[7] استفاده شد. به‌منظور انجام این روش بافت‌های مغز پس از استخراج ۲۴ ساعت در فرمالین -سالین قرار داده شد، سپس مراحل آبگیری و پردازش روی آن‌ها انجام گرفت. بافت‌ها در پارافین مذاب قالب‌گیری شد. ۲۴ ساعت پس از قالب‌گیری و سرد شدن کامل، قالب‌ها آمادهٔ برش‌گیری شد. برش‌گیری با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری معمولاً با ضخامت ۱۰ میکرون انجام شد. برش‌ها پس از عبور از حمام آب گرم، زمانی که کاملاً بدون چروک بافتی بودند بر روی لام‌هایی که قبلاً آغشته به چسب شده‌اند قرار گرفت. چسب مورد استفاده در این روش با توجه به متعدد بودن مراحل شست و شو از چسب آلبومین استفاده شد که کاملاً سطح لام با آن آغشته شد. پس از قرار دادن لام‌ها در دمای ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت یک ساعت، سلول‌ها با پارافرمالدئید ۴ درصد به مدت نیم ساعت تثبیت شدند. سپس با HCL ۲ نرمال به مدت یک ساعت و به دنبال آن با بافر بورات ۰/۱ مولار (PH=۸/۵) به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد انکوبه شد سپس به مدت ۳۰ دقیقه در معرض ۰/۳ درصد تریتون X-۱۰۰ و سرم بز ۱۰ درصد قرار داده شد. سپس با آنتی‌بادی مونوکلونال ضد تیروزین هیدروکسیلاز (abcam)-(۱:۱۰۰) به مدت ۲۴ساعت در دمای ۴ درجهٔ سانتیگراد قرار داده شد، پس از شستشو با بافر فسفات با آنتی‌بادی ثانویه DAbI (abcam)-(۱:۱۰۰) به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد و تاریکی قرار داده شد. مقاطع با میکرسکوپ ۱۰۷Medacm n و دوربین Dino Lite camera و نرم‌افزار Dino Capture ۲/۰ مطالعه و عکسبرداری شد. پس از رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی، وضعیت بافتی و تعداد نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه شمارش و تحلیل شد. نحوهٔ تعداد شمارش نورون‌های عصبی با استفاده از نرم‌افزار Image Pro Plus (V ۶)، در این بررسی نقاط با سایز بزرگتر از ۷ میکرومتر به‌عنوان هستهٔ نورون‌های عصبی در نظر گرفته شد.

سنجش کمی سطح اینترلوکین -۱۰ و TNF-α توسط روش الایزا

با توجه به اطلس پاکسینوس، مغزهایی که از جمجمه خارج نموده‌ایم، نواحی جسم سیاه و جسم مخطط از سایر قسمت‌های مختلف مغز سریعاً جدا شده و در نیتروژن مایع قرار گرفت. پس از منجمد شدن، بافت در یخچال مخصوص و در دمای منفی ۸۰ درجهٔ سانتیگراد نگهداری شد. بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ، در نهایت اندازه‌گیری سطح پروتئین TNF-α و اینترلوکین -۱۰با استفاده از کیت الایزا (۷۴۷ ۱۰۰ ab)- Mouse TNF alpha (ELISA Kit ,Mouse IL-10 ELISA kit (Interleukin-10 (۱۰۸۸۷۰ ab) محصول شرکت abcam اندازه‌گیری شد. با استفاده از دستگاه الایزا ریدر Stat Fax ۲۱۰۰ ساخت کشور فرانسه در طول موج ۴۵۰ نانومتر در مقابل معرف بلانک انجام گرفت.

آنالیز آماری داده‌ها

آنالیز داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ صورت گرفت. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار برای هر گروه بیان شدند. به‌منظور طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف -اسمیرنوف استفاده شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقادیر $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

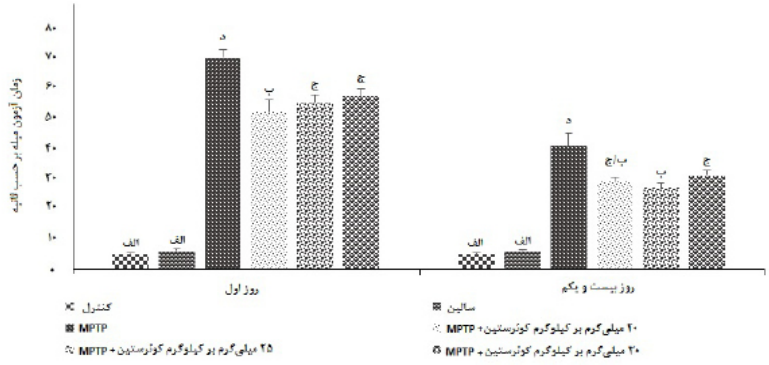
همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، بین گروه‌های MPTP، MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و

[6] Bar-test
[7] Thyrosine hydroxylase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین دارای افزایش معنی‌داری در زمان آزمون میله نسبت به گروه کنترل بودند ($P<۰/۰۵$). در حالی که گروه‌های کنترل و سالین تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P<۰/۰۵$). گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین با گروه MPTP تفاوت معنی‌داری داشته است ($P<۰/۰۵$). در حالی که بین گروه‌های MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است ($P<۰/۰۵$). همان‌گونه که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود در روز ۲۱ گروه‌های MPTP،MPTP + ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین دارای افزایش معنی‌داری در زمان آزمون میله نسبت به گروه کنترل بودند ($P<۰/۰۵$). در حالی که بین گروه‌های کنترل و سالین تفاوت معنی‌داری نداشته است ($P>۰/۰۵$). در روز ۲۱ آزمون میله بین گروه MPTP و سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشته است ($P<۰/۰۵$). همان‌گونه که در نمودار ۱ در روز ۲۱ آزمون میله مشخص است، بین گروه MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین با گروه‌های MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین تفاوت معنی‌داری وجود نداشته است ($P>۰/۰۵$). ولی بین گروه MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین با MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین تفاوت معنی‌داری وجود داشته است ($P>۰/۰۵$). در یک نگاه کلی به نمودار، میزان اثر ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین در زمان آزمون میله نسبت به ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین بیشتر بوده و کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله در مقایسه با گروه MPTP ایجاد کرده است.

جدول ۱ مقادیر میانگین و انحراف معیار مربوط به شمارش نورونی دوپامینرژیک در بخش جسم سیاه را نشان می‌دهد. آزمون ANOVA یکطرفه و تست تعقیبی توکی نشان داد که اختلاف معنی‌داری در تعداد شمارش نورونی بین گروه‌های کنترل (۱۵۱/۶۷±۷/۶۳۸) و سالین (۱۴۷/۶۳± ۱۰/۱۴۹) با گروه MPTP (۸۳/۶۷±۷/۵۷۲) وجود دارد ($P<۰/۰۰۱$). گاواژ ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۰۳/۶۷ ±۹/۰۱۹) و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۹۹/۳۳± ۷/۳۷۱) به همراه MPTP تفاوت معنی‌داری در تعداد شمارش نورونی ایجاد نکرد ($P>۰/۰۵$) ولی گاواژ ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین به همراه MPTP افزایش معنی‌داری در تعداد شمارش نورونی ایجاد کرد (MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین ±۷/۰۹۵ ۱۴۵/۳۳ و MPTP ۸۳/۶۷±۷/۵۷۲)-($P<۰/۰۰۱$).



نمودار ۱- بررسی اثر کوئرستین بر زمان آزمون میله در موش‌های سوری نر مبتلا به پارکینسون در روزهای اول و بیست و یکم. مقایسهٔ زمان آزمون میله در تمامی گروه‌های مورد مطالعه در روزهای اول، بیست و یک، حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

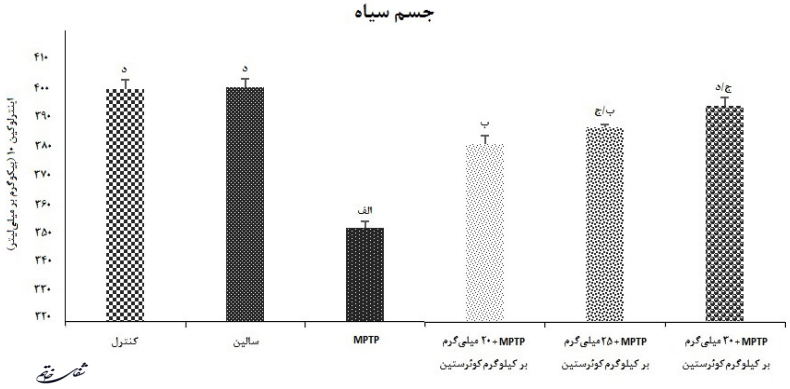
جدول ۱- شمارش نورونی دوپامینرژیک در برش‌های ناحیهٔ جسم سیاه گروه‌های مورد آزمایش انجام شده است. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است. میزان از دست رفتن معنی‌داری نورونی در گروه MPTP در مقایسه با گروه‌های کنترل و سالین به صورت $P<۰/۰۰۱$ نشان داده شده است. همچنین گروه MPTP+ ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین با گروه MPTP افزایش معنی‌داری را نشان داده است ($P<۰/۰۰۱$).

گروه‌های مورد آزمایش	شمارش نورونی
کنترل (دست نخورده)	۱۵۱/۶۷± ۷/۶۳۸^{b}
سالین	۱۴۷/۶۳± ۱۰/۱۴۹^{b}
MPTP	۸۳/۶۷± ۷/۵۷۲^{a}
MPTP + ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین	۱۰۳/۶۷± ۹/۰۱۹^{a}
MPTP + ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین	۹۹/۳۳± ۷/۳۷۱^{a}
MPTP + ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین	۱۴۵/۳۳± ۷/۰۹۵^{b}

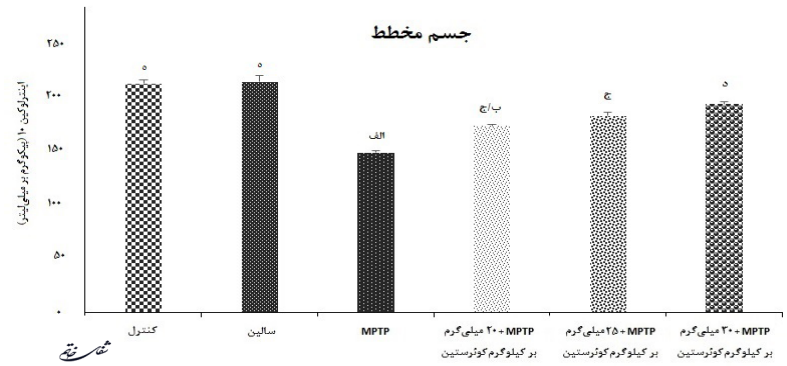
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

همان‌گونه که در نمودار ۲ مشاهده می‌شود، در گروه MPTP (۳۵۲/۲±۲/۱۲۹) نسبت به گروه کنترل (۳/۳۸۳ ± ۳۹۹/۷۷) کاهش معنی‌دار، سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم سیاه را دارا می‌باشد ($P<۰/۰۵$). اینترلوکین -۱۰، به‌عنوان یک فاکتور ضد التهاب محسوب می‌شود و در گروه MPTP باعث کاهش سطح اینترلوکین -۱۰ در نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ جسم سیاه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌شود. هم‌چنین در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۳۸۱/۱۳±۲/۶)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۳۸۶/۶۷±۱/۰۷) نسبت به گروه کنترل (۳/۳۸۳ ± ۳۹۹/۷۷) کاهش معنی‌دار، سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم سیاه شده است. در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۳۸۱/۱۳±۲/۶)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۳۸۶/۶۷±۱/۰۷) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۳۹۴/۱۷±۲/۸۱۵) نسبت به گروه MPTP (۳۵۲/۲±۲/۱۲۹) افزایش معنی‌دار سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم سیاه مشاهده شد ($P<۰/۰۵$). گاواژ منظم کوئرستین به دلیل دارا بودن خواص ضد التهابی باعث افزایش سطح اینترلوکین -۱۰ شده و از افزایش التهاب ناشی از MPTP در ناحیهٔ جسم سیاه جلوگیری می‌شود.

همان‌گونه که در نمودار ۳ مشاهده می‌شود، گروه MPTP (۱۴۷/۶±۱/۸۰۸) نسبت به گروه کنترل (۳/۶۷ ± ۲۱۱/۵۳) کاهش معنی‌دار، سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم مخطط را دارا می‌باشد ($P<۰/۰۵$). اینترلوکین -۱۰، به‌عنوان یک فاکتور ضد التهاب محسوب می‌شود و در گروه MPTP باعث کاهش سطح اینترلوکین -۱۰ در نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ جسم مخطط در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌شود. همچنین در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۷۲/۲۳±۱/۷۷۹)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۸۱/۴±۳/۳۸۷) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۹۲/۴۷±۲/۱۵) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار، سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم مخطط مشاهده شده است. در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۷۲/۲۳±۱/۷۷۹)، MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۸۱/۴±۳/۳۸۷) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۹۲/۴۷±۲/۱۵) نسبت به گروه MPTP (۱۴۷/۶±۱/۸۰۸) افزایش معنی‌دار سطح اینترلوکین -۱۰ در جسم مخطط مشاهده شد ($P<۰/۰۵$). گاواژ منظم کوئرستین به دلیل دارا بودن خواص ضد التهابی باعث افزایش سطح اینترلوکین -۱۰ شده و از افزایش التهاب ناشی از MPTP در ناحیهٔ جسم مخطط جلوگیری می‌شود.



نمودار ۲- مقایسهٔ سطح پروتئین اینترلوکین -۱۰ در ناحیهٔ جسم سیاه مغز. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است.

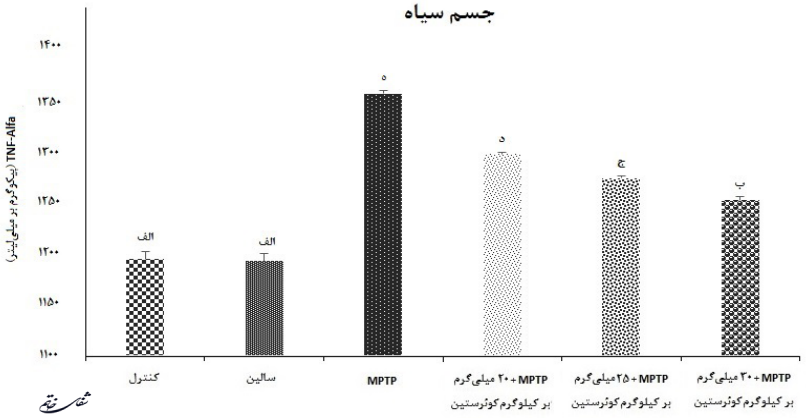


نمودار ۳- مقایسهٔ سطح پروتئین اینترلوکین -۱۰ در ناحیه جسم مخطط مغز. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است.

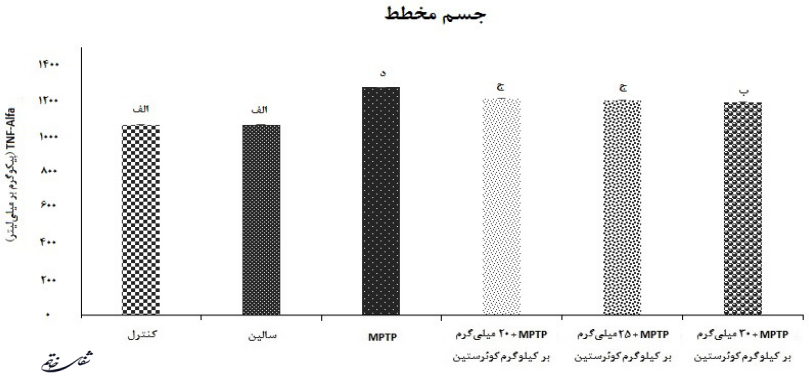
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

همان‌گونه که در نمودار ۴ مشاهده می‌شود، در گروه MPTP (۱۳۵۴/۲±۳/۱۷۲) نسبت به گروه کنترل (۸/۰۳ ± ۱۱۹۳/۳) افزایش معنی‌دار، سطح TNF-α در جسم سیاه مشاهده شد که MPTP باعث افزایش میزان التهاب در نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیهٔ جسم سیاه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌شود($P<0/05$). همچنین در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۹۵/۷±۱/۸۳۴)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۷۲/۵±۲/۳۰۳) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۵۰/۷±۳/۳۸۶) نسبت به گروه کنترل (۸/۰۳ ± ۱۱۹۳/۳) افزایش معنی‌دار سطح TNF-α در جسم سیاه مشاهده شده است. در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۹۵/۷±۱/۸۳۴)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۷۲/۵±۲/۳۰۳) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۵۰/۷±۳/۳۸۶) نسبت به گروه MPTP (۱۳۵۴/۲±۳/۱۷۲) کاهش معنی‌دار سطح TNF- α در جسم سیاه مشاهده شد ($P<0/05$). گاواژ منظم کوئرستین به دلیل دارا بودن خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش سطح TNF-α شده است.

همچنین نتایج در نمودار ۵ نشان‌دهندهٔ افزایش معنی‌دار، سطح TNF-α در جسم مخطط در گروه MPTP (۱۲۷۲/۰۳±۲/۰۸۴) نسبت به گروه کنترل (۳/۸۸۴ ± ۱۰۶۲/۰۳) می‌باشد که MPTP باعث افزایش میزان التهاب در نورون‌های دوپامینرژیک در نا حیهٔ جسم مخطط در مدل حیوانی شده است($P<0/05$). همچنین در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۰۷/۰۳±۳/۸۶)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۱۹۸/۷±۱/۵۵۲) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۱۸۷/۴۷±۲/۸۵) نسبت به گروه کنترل (۳/۸۸۴ ± ۱۰۶۲/۰۳) افزایش معنی‌دار سطح TNF-α در جسم مخطط مشاهده شده است. در گروه‌های MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۲۰۷/۰۳±۳/۸۶)، MPTP +۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۱۹۸/۷±۱/۵۵۲) و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین (۱۱۸۷/۴۷±۲/۸۵) نسبت به گروه MPTP (۱۲۷۲/۰۳±۲/۰۸۴) کاهش معنی‌دار سطح TNF- α در جسم مخطط مشاهده شد ($P<0/05$). گاواژ منظم کوئرستین به دلیل دارا بودن خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش سطح TNF-α شده است.



نمودار ۴- مقایسهٔ سطح پروتئین TNF-α در ناحیهٔ جسم سیاه مغز. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است.



نمودار ۵- مقایسهٔ سطح پروتئین TNF-α در ناحیهٔ جسم مخطط مغز. داده‌ها به صورت میانگین±خطای استاندارد میانگین نشان داده شده است. $P<0/05$ به‌عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. حروف هم نام به معنای عدم تفاوت معنی‌دار است و حروف غیرهم نام به معنای وجود تفاوت معنی‌داری است.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر به‌منظور بررسی اثر حفاظت عصبی کوئرسیتن در مدل تجربی بیماری پارکینسون القاء شده با ۱-متیل-۴-فنیل-۱، ۲، ۳، ۶ تتراهیدروپیریدین انجام شد. نتایج به دست آمده نشان داده گاواژ کوئرستین در سه دوز ۳۰-۲۵-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز موجب بهبود کاتالپسی و اثرات محافظتی عصبی نورونی در جسم سیاه و افزایش سطح اینترلوکین -۱۰ و کاهش سطح TNF-α در دو ناحیهٔ جسم سیاه و جسم مخطط را دارا می‌باشند.

در مطالعات پیشین MPTP بعد از تجویز سیستمیک به‌سرعت از سد خونی مغز می‌گذرد، MPTP می‌تواند به واسطهٔ آنزیم منوآمینواکسیداز-B (MAO-B)[8] به یون ۱-متیل- ۴-فنیل پریدینیوم[9] (MPP+) تبدیل شود. بعد از آن این ماده با مکانیسم ناشناخته‌ای به فضای خارج سلولی آزاد می‌شود، در داخل نورون‌های دوپامینرژیک تجمع پیدا کرده وکمپلکس میتوکندریال زنجیرهٔ انتقال الکترونی را مهارمی‌کند و بدین صورت موجب افزایش گونه‌های رادیکال آزاد درون سلولی می‌شود که منجر به مرگ سلولی می‌گردد (۱۸) آزمون میله، برای ارزیابی کاتالپسی (سفتی عضلانی) القاء شده با MPTP استفاده شد. نتایج آزمون میله نشان داد که گروه MPTP نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری در زمان آزمون میله داشته است. بنابراین بر اساس تحقیقات انجام شده و همچنین طبق نتایج آزمون میله می‌توان اثرات مفید کوئرستین در بیماری پارکینسون را تأییدکرد. درنتیجه اثر یک دورهٔ ۲۱ روز گاواژ کوئرستین، در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ MPTP+۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین، گروه MPTP+۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین و MPTP+۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین باعث کاهش معنی‌داری در زمان آزمون میله نسبت به گروه MPTP شده است و به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانتی و ضد التهابی موجب بهبود کاتالپسی گردید. کوئرستین یکی از رایج‌ترین فلاونول‌ها است و یک داروی محافظت‌کننده از نورون می‌باشد که می‌توان برای درمان پارکینسون استفاده نمود (۱۹). کوئرستین نیز به‌عنوان یک مهارکنندهٔ MAO-A[10] با جلوگیری از شکسته شدن دوپامین موجب حفظ سطوح دوپامین در نورون‌های دوپامینرژیک می‌شود (۲۰). مطالعات اخیر نشان دادند که کوئرستین از سد خونی مغزی عبور و با مهار تشکیل ROS[11] نقش محافظت نورونی ایفاء می‌کند (۲۱). شواهدی وجود دارد که فلاونوئیدها به طور مؤثری اثرات زیان‌بار رادیکال‌ها، ROS و RNS[12] را رقیق می‌کنند (۲۲). کوئرستین از سلول‌های عصبی در مقابل تحلیل عصبی ناشی از استرس اکسیداتیو در بیماری‌های عصبی محافظت می‌کند و موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، بهبود فعالیت کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز و همچنین جلوگیری از کاهش گلوتاتیون می‌گردد (۲۳). نتایج ایمنوهیستوشیمی نشان داده تعداد نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه موش‌های دریافت‌کنندهٔ MPTP کاهش یافته است. در حالی که گاواژ کوئرستین به مدت ۲۱ روز موجب افزایش تعداد نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه شده است.

کوئرستین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی، با مهار کاتکول -o-متیل با جلوگیری از کاهش دوپامین و حفظ سطح دوپامین موجب بهبود بقای سلول‌های عصبی می‌گردد، بنابراین در درمان بیماری پارکینسون شناخته شده است (۲۴). در مدل پارکینسونی ناشی از سم MPTP در سه غلظت کوئرستین ۲۰۰، ۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم مورد بررسی قرار گرفته بود، نتایج نشان داده مؤثرترین غلظت از دو غلظت دیگر منجر به افزایش سطح دوپامین، استیل کولین و فعالیت حرکتی می‌گردد (۲۵). اگر غلظت کوئرستین به طور مستمر تکرار و باعث تجمع در پلاسما (نیمه عمر پلاسمائی کوئرستین ۸ تا ۱۱ ساعت) می‌گردد و سبب نتیجهٔ مطلوب می‌شود (۲۶). در تحقیقات انجام شده سیستم عصبی نسبت به التهاب بسیار حساس بوده است و شواهد نشان داده که کوئرستین قادر به کاهش IL-1α و TNF-α دو سایتوکین مرتبط با التهاب است. همچنین کوئرستین موجب کاهش مرگ نورون‌های دوپامینرژیک ناشی از فعالسازی میکروگلیاها می‌گردد. کوئرستین پلی‌فنل که موجب کاهش مرگ نورونی و به‌عنوان یک ضد التهاب قوی، فعالیت میکروگلیاها را مهار کرده و بنابراین به کاهش التهاب که مشخصهٔ اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی است، کمک می‌کند (۲۷). پژوهش حاضر نشان داد که هر سه دوز ۳۰، ۲۵، ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم کوئرستین باعث کاهش سطح TNF-α و در کاهش میزان التهاب در نورون‌های دوپامینرژیک در نواحی جسم سیاه و جسم مخطط در مدل پارکینسون القاء شده با MPTP مؤثر بوده است.

کوئرستین توانایی کاهش سایتوکین‌های التهابزا مانند اینترلوکین -۱۸ و اینترلوکین -۸ و افزایش سایتوکین‌های ضد التهابی مانند اینترلوکین -۱۰را دارا است (۲۸). کوئرستین با کاهش بیان سایتوکین پیش‌التهابی در بیماران پارکینسونی و با افزایش فعالیت چندین آنزیم اکسیدانی سبب مهار فعالیت بالای میگروگلیا از طریق پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌شود (۲۸). نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که هر سه دوز ۳۰، ۲۵، ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم کوئرستین باعث افزایش سطح اینترلوکین -۱۰ در نورون‌های دوپامینرژیک در نواحی جسم سیاه و جسم مخطط در مدل پارکینسون القاء شده با MPTP مؤثر واقع شده است. در نهایت کوئرستین به‌عنوان یک عامل ضد التهاب عمل کرده است. در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ کوئرستین این فاکتور

[8] Monoamine oxidase B
[9] 1-methyl-4-phenylpyridinium
[10] Monoamine oxidase A
[11] Reactive oxygen species
[12] Regulatory news service

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]
[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

افزایش معنی‌داری نسبت به MPTP داشته است و در نتیجه باعث شده است تا التهاب در آن‌ها کاهش پیدا کند. این تحقیق نشان می‌دهد که با وجود آنکه کوئرستین می‌تواند در مدل بیماری پارکینسون اثر درمانی اعمال کند، با این حال مصرف کوئرستین به علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی نسبت به بیماری در کاهش سفتی حرکتی در نتیجه موجب بهبود کاتالپسی و محافظت از آسیب نورونی و کاهش میزان التهاب مؤثر بوده است.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر اساس بخشی از پایان‌نامهٔ دانشجویی دکتری تایید شده توسط معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال انجام گرفته است. بدینوسیله از کلیهٔ عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه داشته‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Quik M, Bordia T, Zhang D, Perez XA. Nicotine and nicotinic receptor drugs: potential for Parkinson's disease and drug-induced movement disorders. Int Rev Neurobiol. 2015; 124: 247-71.

2. Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, Biglan K, Holloway R, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007; 68(5): 384-6.

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

4. Lin T-K, Liou C-W, Chen S-D, Chuang Y-C, Tiao M-M, Wang P-W, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. Chang Gung Med J. 2009; 32(6): 589-99.

5. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc JL. Limitations of current Parkinson's disease therapy. Ann Neurol. 2003; 53(S3): S3-S15.

6. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. Cell Death Differ. 2010; 17(7): 1115-25.

7. Hertog MG, Kromhout D, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Fidanza F, et al. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. Arch Intern Med. 1995; 155(4): 381-6.

8. Li X, Wang R, Zhou N, Wang X, Liu Q, Bai Y, et al. Quercetin improves insulin resistance and hepatic lipid accumulation in vitro in a NAFLD cell model. Biomed Rep. 2013; 1(1): 71-6.

9. Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. J Diabetes Metab Disord. 2013; 12(1): 43. doi: 10.1186/2251-6581-12-43.

10. Panchal SK, Poudyal H, Brown L. Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. J Nutr. 2012; 142(6): 1026-32.

11. Haleagrahara N, Siew CJ, Mitra NK, Kumari M. Neuroprotective effect of bioflavonoid quercetin in 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress biomarkers in the rat striatum. Neurosci Lett. 2011; 500(2): 139-43.

12. Ishisaka A, Ichikawa S, Sakakibara H, Piskula MK, Nakamura T, Kato Y, et al. Accumulation of orally administered quercetin in brain tissue and its antioxidative effects in rats. Free Radic Biol Med. 2011; 51(7): 1329-36.

13. Cao LF, Peng XY, Huang Y, Wang B, Zhou FM, Cheng RX, et al. Restoring spinal noradrenergic inhibitory tone attenuates pain hypersensitivity in a rat model of Parkinson's disease. Neural Plast. 2016; 2016.

14. Shobana C, Kumar RR, Sumathi TJC, neurobiology m. Alcoholic extract of Bacopa monniera Linn. protects against 6-hydroxydopamine-induced changes in behavioral and biochemical aspects: a pilot study. Cellular and Molecular Neurobiology. 2012; 32(7): 1099-112.

15. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70(3): 491s-9s.

16. Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, et al. Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers. J Neurosci. 2008; 28(22): 5756-61.

17. Toy WA, Petzinger GM, Leyshon BJ, Akopian GK, Walsh JP, Hoffman MV, et al. Treadmill exercise reverses dendritic spine loss in direct and indirect striatal medium spiny neurons in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease. Neurobiol Dis. 2014; 63: 201-9.

18. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. Acta Neurol Scand. 2017; 135(3): 273-84.

19. Furia E, Marino T, Russo NJDT. Insights into the

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]

coordination mode of quercetin with the Al (III) ion from a combined experimental and theoretical study. Dalton Transactions. 2014; 43(19): 7269-74.

20. Ginwala R, McTish E, Raman C, Singh N, Nagarkatti M, Nagarkatti P, et al. Apigenin, a natural flavonoid, attenuates EAE severity through the modulation of dendritic cell and other immune cell functions. J Neuroimmune Pharmacol. 2016; 11(1): 36-47.

21. Wruck C, Claussen M, Fuhrmann G, Römer L, Schulz A, Pufe T, et al. Luteolin protects rat PC 12 and C6 cells against MPP+ induced toxicity via an ERK dependent Keap l-Nrf2-ARE pathway. J Neural Transm Suppl. 2007; 72: 57-67.

22. Gazal M, Kaufmann FN, Acosta BA, Oliveira PS, Valente MR, Ortmann CF, et al. Preventive effect of Cecropia pachystachya against ketamine-induced manic behavior and oxidative stress in rats. Neurochem Res. 2015; 40(7): 1421-30.

23. Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol KJE-BC, et al. Cognitive-enhancing effect of quercetin in a rat model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2012; 2012.

24. Xia SF, Xie ZX, Qiao Y, Li LR, Cheng XR, Tang X, et al. Differential effects of quercetin on hippocampus-dependent learning and memory in mice fed with different diets related with oxidative stress. Physiol Behav. 2015; 138: 325-31.

25. Sharma DR, Wani WY, Sunkaria A, Kandimalla RJ, Verma D, Cameotra SS, et al. Quercetin protects against chronic aluminum-induced oxidative stress and ensuing biochemical, cholinergic, and neurobehavioral impairments in rats. Neurotox Res. 2013; 23(4): 336-57.

26. Nassiri-Asl M, Hajiali F, Taghiloo M, Abbasi E, Mohseni F, Yousefi F. Comparison between the effects of quercetin on seizure threshold in acute and chronic seizure models. Toxicol Ind Health. 2016; 32(5): 936-44.

27. Radonjić NV, Knežević ID, Vilimanovich U, Kravić-Stevović T, Marina LV, Nikolić T, et al. Decreased glutathione levels and altered antioxidant defense in an animal model of schizophrenia: long-term effects of perinatal phencyclidine administration. Neuropharmacology. 2010; 58(4-5): 739-45.

28. Das N, Sikder K, Bhattacharjee S, Majumdar SB, Ghosh S, Majumdar S, et al. Quercetin alleviates inflammation after short-term treatment in high-fat-fed mice. Food Funct. 2013; 4(6): 889-98.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-31]

[DOI: 10.29252/shefa.8.1.1]