Protective Effects of Cherry Extract on Malondialdehyde Levels, Catalase Activity, and Edema Induced by Middle Cerebral Artery Occlusion in a Rat Stroke Model

Firoozeh Alavian[1*], Kimia Alavian[2], Saeedeh Ghiasvand[3], Leila Rezaeian[4]

[1]Faculty of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran
[2]Department of Nursing and Midwifery, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
[3]Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, Iran
[4]Faculty of Basic Sciences, Farhangian University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **3 Nov 2019** ***Revised:*** **13 Jan 2020** ***Accepted*****: 1 Feb 2020**

ABSTRACT

Introduction: The neurological damage caused by stroke is a leading cause of severe long-term disability. The production of ideal drugs in the treatment of stroke is still a major problem. The aim of the present study was to investigate some protective effects of cherry extract against oxidative stress and edema volume caused by stroke. ***Materials and Methods:*** In this experimental study, male Wistar rats were used; including 2 control groups of saline, 2 sham groups, 2 non-treated stroke groups, and stroke groups received cherry extract at doses of 175, 200, and 225 mg/kg/day. After 30 days of oral gavage of the extract, the animals were exposed to middle cerebral artery occlusion for one hour. After 24 hours of reperfusion, the malondialdehyde level, catalase activity, and edema volume of the cortex and the sub-cortical tissue were investigated. ***Results:*** Cherry extract at doses of 175 and 200 mg/kg significantly decreased the level of malondialdehyde and edema volume in the cortex and subcortex. This extract at a dose of 225 mg/kg significantly reduced the level of malondialdehyde in the cortex and sub-cortical tissue and significantly decreased the volume of edema in the cortex. Besides, cherry extract at 175 mg/kg increased catalase activity in both cortical and subcortical regions. ***Conclusion:*** The study showed that oral administration of the cherry extract exerts neuroprotective effects against oxidative stress and the edema formation resulted from middle cerebral artery occlusion stroke model in a dose-dependent manner.

Key words:

1. Stroke
2. Catalase
3. Malondialdehyde

***Corresponding Author:** Firoozeh Alavian

E-mail: *f.alavian@cfu.ac.ir*

اثرات حفاظتی عصارهٔ آلبالو بر روی سطح مالون‌دی‌آلدئید، فعالیت کاتالاز و حجم ادم ناشی از انسداد شریان میانی مغز در مدل سکته مغزی موش صحرایی

فیروزه علویان[1*]، کیمیا علویان[2]، سعیده قیاسوند[3]، لیلا رضاییان[4]

[1]دانشکده علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

[2]گروه پرستاری و مامائی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

[3]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران

[4]دانشکده علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۱۲ آبان ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۲۳ دی ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۱۲ بهمن ۱۳۹۸

چـــــکیده

مقدمه: آسیب نورونی ناشی از سکتهٔ مغزی علت اصلی ناتوانی شدید در درازمدت است. تولید داروهای ایده‌ال در درمان سکتهٔ مغزی همچنان مشکلی اساسی است. هدف از مطالعهٔ حاضر، بررسی برخی اثرات حفاظتی عصارهٔ آلبالو بر استرس اکسیداتیو و حجم ادم ناشی از سکتهٔ مغزی بود. ***مواد و روش‌ها:*** در این مطالعهٔ تجربی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار شامل ۲ گروه کنترل سالین، ۲ گروه شم، ۲ گروه سکتهٔ درمان‌نشده و گروه‌های سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ دوزهای ۱۷۵، ۲۰۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز عصارهٔ آلبالو استفاده شد. پس از ۳۰ روز تیمار خوراکی عصاره، حیوانات به مدت یک ساعت در معرض انسداد شریان مغز میانی قرار می‌گرفتند. بعد از ۲۴ ساعت از برقراری جریان خون مجدد، سطح مالون‌دی‌آلدئید، فعالیت کاتالاز و حجم ادم نواحی کورتکس و ساب‌کورتکس بررسی شد. ***یافته‌ها:*** عصارهٔ آلبالو در دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به طور معنی‌داری سطح مالون‌دی‌آلدئید و حجم ادم در کورتکس و ساب‌کورتکس را کاهش داد. این عصاره در دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری سطح مالون‌دی‌آلدئید در کورتکس و ساب‌کورتکس را کاهش داد و به طور معنی‌داری حجم ادم در کورتکس را کاهش داد. علاوه بر این عصارهٔ آلبالو در دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فعالیت کاتالاز در هر دو ناحیهٔ کورتکس و ساب‌کورتکس را افزایش داد. ***نتیجه‌گیری:*** این تحقیق نشان داد که استفادهٔ خوراکی از عصارهٔ آلبالو به شکل وابسته دوز، دارای اثرات حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو و حجم ادم ناشی از انسداد شریان مغزی میانی در مدل سکتهٔ مغزی است.

کلید واژه‌ها:

۱. سکتهٔ مغزی
۲. کاتالاز
۳. مالون‌دی‌آلدئید

* **نویسنده مسئول:** فیروزه علویان

آدرس الکترونیکی: *f.alavian@cfu.ac.ir*

مقدمه

ایسکمی یا سکتهٔ مغزی سومین علت مرگ و میر در جهان، بعد از سرطان و سکتهٔ قلبی است. ایسکمی معمولاً در نتیجهٔ انسداد عروق خونی مغزی ایجاد می‌شود. در این شرایط، بخش‌هایی از مغز به طور ناگهانی از خونرسانی و تأمین غذا و اکسیژن محروم می‌شوند که عوارض منفی برای سلامت عمومی (روانی و جسمی) فرد مانند اختلالات شناختی، بینایی، کلامی و حرکتی در اندام‌های بدن را به همراه دارد (۱، ۲). به نظر می‌رسد نتیجه‌گیری در مورد عوامل اصلی درگیر در این اختلالات، کاملاً قطعی نباشد، با این وجود، تغییرات عروقی و عصبی مناطق درگیر در عملکرد ذهنی، حسی و حرکتی به راحتی می‌توانند مشکلات فرد مبتلا را توضیح دهند. از جملهٔ این مناطق می‌توان به لوب پیشانی، لوب گیجگاهی، لوب پس‌سری و مخچه اشاره کرد (۵-۲). با توجه به نقش لوب پیشانی در تعیین سرعت زمان واکنش و پردازش، هیجانات، شخصیت، تمرکز و حرکات ارادی (۶)، اهمیت این ناحیه در عملکرد شناختی، حسی و حرکتی تأیید می‌شود. ضایعات لوب گیجگاهی می‌تواند به انواع اختلالات ادراک، انحنای تصاویر و یا هیجانات روانی منجر شود (۷، ۸). قطع جریان خون تالاموس در فراموشی و کاهش دقت و حس نقش دارد (۹). آسیب ایسکمی لوب پس‌سری سبب کاهش یا از دست دادن کامل بینایی، عدم تثبیت بصری و ردیابی و در مواردی توهم بینایی است (۴). بیمارانی که در نتیجهٔ سکتهٔ مغزی، مخچهٔ آن‌ها آسیب می‌بینند، دچار نقص در توانایی فضایی بینایی، حافظهٔ کلامی و حوزه‌های مختلف عملکرد اجرایی و استدلال انتزاعی می‌شوند (۱۰، ۲).

مشکل اساسی محققان، ساخت داروهای ایده‌ال برای درمان این اختلال؛ به دلیل پیچیدگی عوامل درگیر در ایجاد آن است (۱۲، ۱۱). در حال حاضر، چندین روش و داروی جدید در حال بررسی هستند که نتایج بسیار خوبی در مطالعات قبل از بالینی دارند، اما معمولاً در آزمایش‌های بالینی با شکست مواجه شده‌اند (۱۶-۱۳).

سلامت سیستم عروقی و اثرات آن بر اندام‌های حیاتی مانند مغز نیز مانند دیگر جنبه‌های سلامت، وابستگی زیادی به تغذیه و عادت‌های درست غذایی دارد. نتایج مطالعات اخیر نشان می‌دهند که رژیم‌های غذایی غنی از فرآورده‌های گیاهانی مانند عناب، روغن سیاه‌دانه، گیاه ۵ انگشت، روغن تخم کدو و انواع دیگری از نمونه‌های گیاهی، احتمال آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از سکتهٔ مغزی را کاهش می‌دهند. به‌عنوان مثال، اثرات آنتی‌اکسیدانی عناب بر روی سکتهٔ مغزی توسط علویان و همکاران بررسی شده است. نتایج کار آن‌ها بیانگر اثرات حفاظتی کاتالاز در کورتکس و هیپوکامپ و گلوتاتیون پراکسیداز در هیپوکامپ است (۱۷). اثرات آنتی‌اکسیدانی مورینگا اولیفیرا[1] یا گز روغنی در تحقیقی دیگر در مدل سکتهٔ مغزی بررسی شده است. نتایج این تحقیق نشان‌دهندهٔ افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در هیپوکامپ و استریاتوم، افزایش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز در هیپوکامپ و کورتکس و افزایش فعالیت کاتالاز در استریاتوم است (۱۸). Crocin موجود در ترکیبات گیاهانی همچون زعفران نیز سبب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان کلی کورتکس در موش‌های صحرایی با سکتهٔ مغزی است (۱۹). در مجموع، این داروها با داشتن مقادیر متنوعی از آنتی‌اکسیدان‌هایی همچون کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز، نه تنها جریان خون نورون‌های در حال مرگ را بهبود می‌بخشند، بلکه تأثیر مثبتی بر کنترل مکانیسم‌های بیوشیمیایی مسئول ایجاد سکتهٔ مغزی دارند (۲۱، ۲۰، ۱۷).

آلبالو، منبع غذایی غنی از پلی فنل‌هایی همچون آنتوسیانین است. آنتوسیانین‌ها طیف وسیعی از اثرات فیزیولوژیکی و فارماکولوژی دارند که مکانیسم اثر آن‌ها مربوط به خواص آنتی‌اکسیدانی و مهار فعالیت برخی از آنزیم‌های کلیدی مسیرهای متابولیسمی است (۲۳، ۲۲). اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی، ضد سرطان‌زایی و حفاظت نورونی آلبالو در مطالعات متعددی بررسی شده است (۲۶-۲۴). در مطالعه‌ای که محققان بر روی ۳۴ انسان انجام دادند، مصرف روزانهٔ آلبالو به مدت ۳۰ روز، سبب کاهش معنی‌دار استرس اکسیداتیو و سرکوب گونه‌های اکسیژن واکنشی توسط فاگوسیت‌ها شد (۲۷). فعالیت آنتی‌اکسیدانی آلبالو و ظرفیت آن در مهار آنزیم‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی مانند مونو آمین اکسیداز A (MAO-A)[2] و تیروزیناز[3]، احتمال می‌دهد که این میوه فعالیت‌های حفاظت عصبی[4] خاص در سیستم عصبی مرکزی داشته باشد (۲۸). مطالعات حیوانی نیز اثرات حفاظت نورونی و ضد التهابی محصولات آلبالو را نشان داده‌اند (۳۰، ۲۹). آنتوسیانین‌ها با مهار COX1[5] و COX2، از پیشرفت التهاب جلوگیری می‌کنند (۲۶). مطالعات دیگری که بر روی یک مدل موشی بیماری آلزایمر انجام شده، بیانگر کاهش علایم رفتاری و نقایص پاتولوژیک در پیش‌تیمار با عصارهٔ میوهٔ آلبالو است (۳۱).

با توجه به خواص ویژهٔ آنتی‌اکسیدانی ذکر شدهٔ گیاه آلبالو؛ فرض ما بر این است که عصارهٔ میوهٔ آلبالو می‌تواند کاندید مناسبی در برابر آسیب‌های عصبی سکتهٔ مغزی باشد. در این پژوهش برای اولین بار، اثر عصارهٔ میوهٔ آلبالو بر روی سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA)[6] و کاتالاز؛

[1] Moringa oleifera
[2] Monoamine oxidase A
[3] Tyrosinase
[4] Neuroprotective
[5] Cyclooxygenase1
[6] Malondialdehyde

همچنین حجم ادم مغزی بررسی شد. به طور خلاصه، هدف از این مطالعه، معرفی برخی اثرات حفاظتی میوهٔ آلبالو در خصوص سکتهٔ مغزی در مدل MCAO[7] است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعهٔ تجربی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰ تا ۳۵۰ گرم) استفاده شد. نمونه‌گیری و گروه‌بندی به طور تصادفی انجام شد (n=۷) و حیواناتی که از هر نظر احساس می‌شد که مشکلی دارند، از ادامهٔ مطالعه حذف می‌شدند. حیوانات با سیکل ۱۲ ساعته روشنایی -تاریکی، دسترسی آزاد به آب و غذا و دمای حدود ۲۵ درجهٔ سانتیگراد نگهداری شدند. کلیهٔ اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفت. حیوانات شامل گروه‌های کنترل، شم، سکتهٔ تیمار نشده و گروه‌های سکتهٔ پیش‌تیمار شده با عصارهٔ آلبالو (۱۷۵، ۲۰۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند (۳۲). در گروه‌های کنترل و پیش‌تیمار با عصارهٔ آلبالو، موش‌های صحرایی به مدت ۳۰ روز آب مقطر یا عصاره را به صورت گاواژ دریافت می‌کردند (۱۷).

القاء مدل MCAO

حیوانات وزن شده و با تزریق کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)-(Merck, German) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. سپس شکافی در وسط گردن ایجاد شده تا شاخهٔ راست کاروتید و شاخهٔ خارجی آن مشخص شود. پس از جدا کردن عصب واگ از کاروتید راست، پایهٔ کاروتید راست و شاخهٔ خارجی آن را با نخ بخیه محکم بسته، شاخه داخلی و سرخرگ پتریگو پالاتین را با کلمپ موقتاً مسدود کرده، سوراخ کوچکی در کاروتید راست ایجاد کرده و نخ نایلونی ۳-۰ را حدود ۲۰-۲۲ میلی‌متر از آن عبور داده. گروه شم نیز در همان شرایط گروه سکته، بجز عدم عبور نخ نایلونی تیمار شدند (۱۳، ۳۳).

طی جراحی، درجه حرارت ناحیهٔ رکتال بررسی می‌شد (Citizen-513w) و حدود ۳۷ درجهٔ سانتیگراد به وسیلهٔ خنک کردن و یا گرم کردن سطحی کنترل می‌شد. سرعت تنفسی -قلبی و غلظت گازها در محدودهٔ فیزیولوژیک کنترل می‌شد. برای اطمینان از ایجاد مدل MCAO، جریان خون مغز پیوسته با دستگاه لیزر داپلر (LDF; Moor Instrument, UK) کنترل می‌شد. جریان خون مجدد، ۶۰ دقیقه پس از القاء سکته و با خارج نمودن نخ نایلونی، برقرار می‌شد. در نهایت، محل باز شدهٔ گردن، بخیه شده و حیوانات به داخل قفس‌های مجزا منتقل می‌شدند (۱۷).

اندازه‌گیری حجم ادم

بعد از جداسازی سر حیوان و خارج کردن مغز؛ پل مغزی، پیازهای بویایی و مخچه جدا شده، وزن تر نیمکره‌های مغزی WW[8] اندازه‌گیری می‌شد. وزن خشک DW[9] نیز پس از قرار گرفتن ۲۴ ساعته در آون ۱۲۰ درجه، اندازه‌گیری می‌شد و آب مغز بر اساس فرمول [[(WW-DW)/WW]×100] محاسبه می‌شد (۱۳).

تهیهٔ عصارهٔ اتانولی میوهٔ آلبالو

پس از شستشو، هستهٔ آلبالوها خارج شده و به همراه اتانول اسیدی ۱/۰٪ (حلال استخراج آنتوسیانین) در مخلوط‌کن حدود ۱۰ دقیقه به هم زده، سپس مخلوط حاصل با قیف بوخنر و شرایط خلأ، با کاغذ صافی واتمن صاف شد. این محلول درون بالن با دستگاه تبخیر در خلأ و دمای ۳۵ درجهٔ سانتیگراد قرار گرفت تا محلول غلیظی که حاوی آنتوسیانین‌های میوهٔ آلبالو است باقی بماند (۳۲).

اندازه‌گیری میزان MDA تولید شده و فعالیت کاتالاز

برای اندازه‌گیری فعالیت کاتالاز، از کیت سنجش کاتالاز (ZellBio, Germany)، مطابق پروتکل و از اسپکتروفتومتر، در طول موج ۴۰۵ نانومتر استفاده شد. واحد فعالیت کاتالاز، مقداری از نمونه است که یک میکرومول از H_2O_2 را طی یک دقیقه به آب و اکسیژن تبدیل می‌کند (۱۷). اندازه‌گیری MDA به کمک روش اصلاح شده Buege و Aust انجام شد. به این منظور، مغزها جدا شده و در ۱۰ حجم بافر فسفات (pH=۷) هموژنیزه شدند. سپس، محلولی به حجم دو برابر نمونه‌ها که شامل تری کلرو استیک اسید، اسید کلریدریک و تیوباربیتوریک اسید بود به محلول هموژنه اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در حمام آب جوش قرار گرفت و پس از خنک شدن، در دور ۲۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده، جذب نوری محلول رویی در ۵۳۵ نانومتر خوانده شد و در نهایت، غلظت MDA با استفاده از ضریب خاموشی $mM^{-1}cm^{-1}$ 155 محاسبه شد (۳۴، ۳۵).

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار GraphPad prism 5 (GraphPad, La Jolla, CA)، رسم نمودارها توسط Microsoft Excel 2010، مقایسهٔ بین گروه‌ها با آزمون One-way ANOVA و آزمون بن‌فرونی انجام شد و $P< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر عصارهٔ آلبالو بر روی سطح مالون‌دی‌آلدئید

نتایج نشان‌دهندهٔ افزایش معنی‌دار مالون‌دی‌آلدئید در

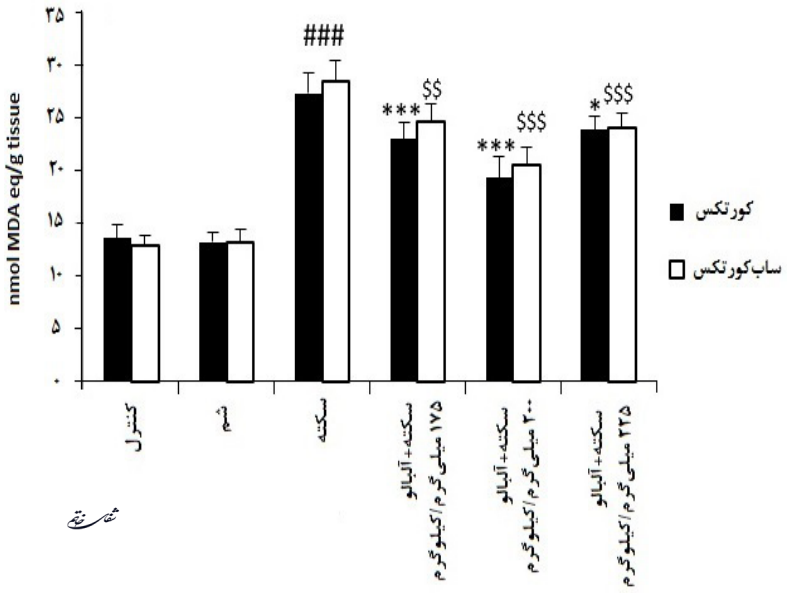
[7] Middle cerebral artery occlusion
[8] Wet weight
[9] Dry weight

گروه سکتهٔ درمان نشده نسبت به گروه‌های کنترل و شم است ($P<۰/۰۰۱$). دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۰۱$) و دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۵$) در ناحیهٔ کورتکس؛ همچنین، دوزهای ۲۰۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۰۱$) و دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P<۰/۰۱$) در ناحیهٔ ساب‌کورتکس سبب کاهش معنی‌دار میزان این ماده نسبت به گروه سکتهٔ تیمار نشده، شدند (نمودار ۱).

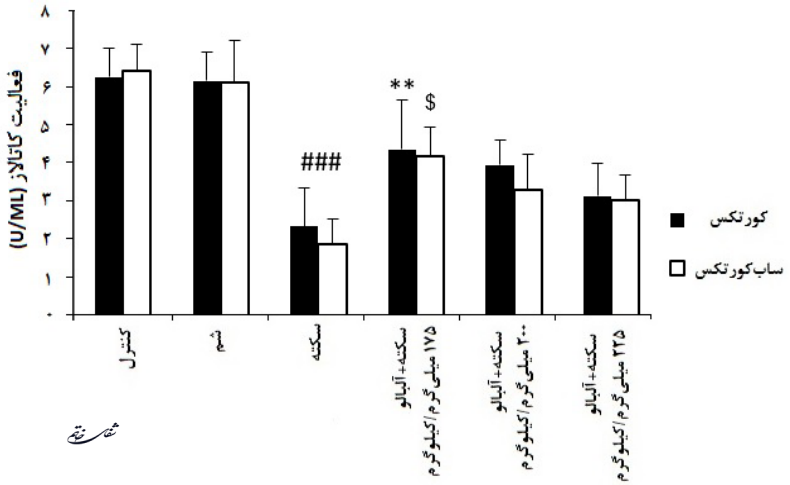
تأثیر عصارهٔ آلبالو بر فعالیت کاتالاز

همان‌گونه که در نمودار ۲ نشان داده شده است، گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده نسبت به گروه‌های کنترل و شم، کاهش معنی‌داری در فعالیت کاتالاز داشتند ($P<۰/۰۰۱$). عصارهٔ آلبالو با دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نواحی کورتکس ($P<۰/۰۱$) و ساب‌کورتکس ($P<۰/۰۵$) سبب افزایش معنی‌دار فعالیت کاتالاز در مقایسه با گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده با عصاره شد. این در حالی است که دوزهای ۲۲۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر معنی‌داری بر روی فعالیت کاتالاز نداشتند.

اثر عصارهٔ آلبالو بر حجم ادم



نمودار ۱- غلظت MDA بافت(nM MDA eq/g tissue). $P<۰/۰۰۱^{###}$ مقایسهٔ گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده نسبت به گروه‌های کنترل و شم در هر دو ناحیهٔ کورتکس و ساب‌کورتکس. $P<۰/۰۰۱^{***}$ مقایسهٔ گروه‌های سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره و $P<۰/۰۵^{*}$ برای دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ناحیهٔ کورتکس نسبت به گروه کورتکس -سکتهٔ تیمار نشده. $P<۰/۰۰۱$ (دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و $P<۰/۰۰۱^{\$\$\$}$ (دوزهای ۲۰۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مقایسهٔ گروه‌های سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ عصاره در ناحیهٔ ساب‌کورتکس نسبت به گروه سکتهٔ تیمار نشده در همین ناحیه. nmol MDA eq (equivalents)/g tissue): نانومول مالون‌دی‌آلدئید /گرم از بافت.

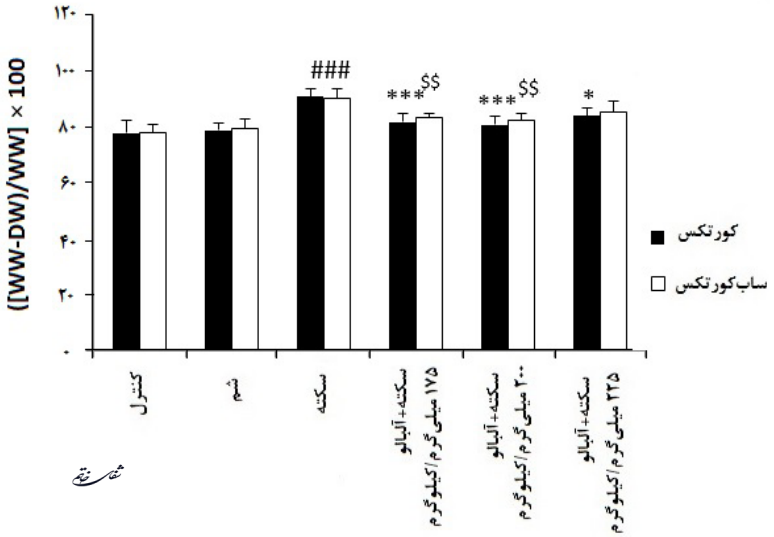


نمودار ۲- فعالیت کاتالاز (U/ML). $P<۰/۰۰۱^{###}$ مقایسهٔ گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده نسبت به گروه‌های کنترل و شم. $P<۰/۰۱^{**}$ مقایسهٔ گروه سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره در ناحیهٔ کورتکس نسبت به گروه کورتکس -سکتهٔ تیمار نشده. $P<۰/۰۵^{\$}$ مقایسهٔ گروه سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ عصاره در ناحیهٔ ساب‌کورتکس نسبت به گروه سکتهٔ تیمار نشده در همین ناحیه. U/ML: واحد در میکرومول پروتئین از بافت.

حجم ادم هر دو ناحیهٔ کورتکس و ساب‌کورتکس در گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده با عصاره نسبت به گروه‌های کنترل و شم افزایش معنی‌داری داشت ($P<۰/۰۰۱$). دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصارهٔ آلبالو باعث کاهش معنی‌دار حجم ادم در گروه‌های سکتهٔ تیمار شده با عصاره در مقایسه با گروه سکته در ناحیهٔ کورتکس ($P<۰/۰۰۱$) و ساب‌کورتکس ($P<۰/۰۱$) شدند. دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تنها در ناحیهٔ کورتکس سبب کاهش معنی‌دار حجم ادم شد ($P<۰/۰۵$)-(نمودار ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه نشان داده شد که عصارهٔ میوهٔ آلبالو دارای اثرات حفاظتی وابسته به دوز در برابر استرس اکسیداتیو (با افزایش سطح کاتالاز و کاهش MDA) و کاهش حجم ادم است. در تحقیقات قبلی، اثرات حفاظتی عصارهٔ آلبالو در برابر آسیب ناشی از ایسکمی شبکیه (۳۶)، آسیب ناشی از ایسکمی قلبی (۳۷)، کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو در سلول‌های میکروگلیا، بهبود رفتارهای شناختی و کاهش مرگ سلولی (۴۲-۳۸) نشان داده شده



نمودار ۳- حجم ادم مغزی ([(WW-DW)/WW] ×100). محتوای آب مغزی گروه سکته در مقایسه با گروه‌های شم و کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($^{###}P<۰/۰۰۱$). عصارهٔ آلبالو در دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($^{***}P<۰/۰۰۱$) و دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($^{*}P<۰/۰۵$) قادر به کاهش حجم ادم در مقایسه با گروه سکته در ناحیهٔ کورتکس شدند. $^{\$\$}P<۰/۰۱$ مقایسهٔ گروه سکتهٔ دریافت‌کنندهٔ عصاره (دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در ناحیهٔ ساب‌کورتکس نسبت به گروه سکتهٔ تیمار نشده در همین ناحیه.

است. اثرات هیپولیپیدیمیک آلبالو نیز در موش‌های صحرایی دیابتی ثابت شده است. همچنین، در این حیوانات، عصارهٔ آلبالو قادر به مهار دو آنزیم MAO-A و تیروزیناز در سیستم عصبی مرکزی بود. MAO-A در دآمیناسیون کاتکول آمین‌ها، سروتونین و پلی‌فنول‌های خاصی مانند آنتوسیانین‌ها نقش دارد. آلبالو می‌تواند با مهار MAO-A اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب را برانگیزد (۳۲، ۲۸). تحقیقات قبلی ثابت کرده‌اند که سطح اضطراب بالاتر با افزایش خطر ابتلا به سکتهٔ مغزی همراه است (۴۳). نقش تیروزیناز نیز در آسیب عصبی ناشی از دوپامین ثابت شده است. بنابراین، عصارهٔ آلبالو ممکن است از طریق مهار MAO-A یا تیروزیناز به‌عنوان یک عامل محافظت‌کنندهٔ عصبی عمل کند (۲۸). در حقیقت، در یک مطالعهٔ مداخله‌ای اخیر در مورد انسان نشان داده شده است که مصرف آب آلبالو غنی از آنتوسیانین به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش حافظه و شناخت در بزرگسالان با زوال عقل خفیف تا متوسط می‌شود (۴۴).

حساسیت زیاد مغز به آسیب ایسکمی، ناشی از متابولیسم بالا و ذخایر اکسیژن کم آن است و زمانی که نسبت آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن به عواملی همچون MDA کاهش یابد، اوضاع بدتر نیز می‌شود. MDA محصول عملکرد اکسیدان‌ها بر لیپیدهای بافت مغز است که از پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع حاصل می‌شود و می‌توان از آن به‌عنوان نشانگری در اندازه‌گیری سطح استرس اکسیداتیو موجود زنده استفاده کرد. این مادهٔ آلدئیدی، ترکیبی فعال و بسیار واکنش‌پذیر است که با حمله به مولکول‌های دیگر، عملکرد آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. MDA با تیوباربیتوریک اسید[10] در دمای بالای آزمایش واکنش نشان می‌دهد و محصول صورتی رنگی تولید می‌کند که در طول موج ۵۴۰-۵۳۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. با توجه به عملکرد منفی MDA روی سلامت بدن، نیاز به ارزیابی آن در تحقیق اخیر احساس می‌شد. از سوی دیگر، پس از سکتهٔ مغزی، تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی اندوژن

[10] Thiobarbituric acid

درهم می‌شکنند. در این شرایط، کاتالاز با تجزیهٔ H_2O_2 به آب و اکسیژن می‌تواند سلول‌ها را از اثرات سمی H_2O_2 حفاظت کند (۴۶، ۴۵). همسو با کارهای قبلی (۴۷، ۴۵، ۱۷، ۱۳)، گروه‌های سکتهٔ تیمار نشده در مقابل گروه‌های کنترل و شم، افزایش معنی‌داری در حجم ادم و میزان MDA داشتند. در این گروه‌ها، سطح کاتالاز نیز کاهش معنی‌داری داشت.

با انجام این پژوهش مشخص شد که مصرف آلبالو، به طور معنی‌داری سطح MDA را در هر ۳ دوز در گروه‌های سکتهٔ تیمار شده، کاهش می‌دهد. با این حال، اثر کاهشی آلبالو در دوز ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روی MDA در ناحیهٔ ساب‌کورتکس، چشم‌گیرتر از کورتکس بود. همچنین، پیش‌تیمار با عصارهٔ آلبالو، سبب افزایش معنی‌دار آنزیم آنتی‌اکسیدان CAT در دوز ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره شد که احتمالاً در دوز ۱۷۵، مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، در حداکثر میزان فعالیت خود بوده‌اند؛ چون بر اساس نتایج، در دوزهای ۲۰۰ و ۲۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، این اثر حفاظتی کاهش می‌یافت. اثر آنتی‌اکسیدانی آلبالو در افزایش سطح CAT خون، در تحقیق Šarić و همکاران نیز نشان داده شده است (۴۲). به طور کلی، افزایش فعالیت CAT، منجر به خروج عوامل ضد التهابی، افزایش فعالیت آستروسیت‌ها و میکروگلیاها و کاهش آپوپتوز می‌شود که این عوامل نیز نقش حفاظت نورونی دارند (۴۸). همچنین، القاء بیان ژن کاتالاز قبل از وقوع سکتهٔ مغزی توسط وکتورهای ویروسی، موجب افزایش دو برابری حیات نورون‌ها می‌شود (۲۰).

یافته‌های ما نشان داد که عصارهٔ آلبالو در هر ۳ دوز؛ خصوصاً در دوزهای ۱۷۵ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، سبب کاهش معنی‌دار حجم ادم می‌شود که این اثر حفاظتی عمدتاً در ناحیهٔ کورتکس مشاهده شد. عصارهٔ آلبالو ممکن است محتوای آب مغزی و هموستازی آب مغز را از طریق افزایش انسجام سد خونی -مغزی و تعدیل حجم نورون‌ها و آستروسیت‌ها، تحت تأثیر قرار دهد. سد خونی -مغزی تنظیم‌کننده‌ای حیاتی در تعدیل حفاظت نورونی است. سلول‌های آندوتلیال مویرگ‌های مغز، سدهای ترانس‌سلولار و پاراسلولاری را تشکیل می‌دهند که مانع از عبور بسیاری از مواد محلول از طریق اتصالات محکم منافذ کوچک رگ‌ها می‌شوند. ثبات این سد نقش مهمی در سلامت یا بیماری سیستم عصبی مرکزی دارد. گزارش‌های قبلی در مورد آسیب به سد خونی -مغزی به دنبال سکتهٔ مغزی، افزایش ادم مغزی و مرگ و میر را به دنبال داشته‌اند (۱۵).

در مجموع، نتایج ما نشان داد که آلبالو می‌تواند نقش حفاظتی در برابر ادم و فرایندهای اکسیدانی در مدل MCAO داشته باشد. تفاوت در پاسخ نواحی کورتکس و ساب‌کورتکس در برخی از گروه‌ها، ممکن است مربوط به تفاوت در برخی مسیرهای پیام‌رسانی، تفاوت در انواع سلول‌ها و یا مکانیسم‌های حفاظتی ضعیف‌تر در ناحیهٔ ساب‌کورتکس باشد که در کارهای قبلی نیز ثابت شده است و نیاز به تحقیق بیشتر دارد (۴۹).

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همکاری مژگان حبیبی در ویرایش مقاله و همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه فرهنگیان و دانشگاه ملایر، تقدیر و تشکر می‌نمایند.

منابع

1. Roffe C, Nevatte T, Sim J, Bishop J, Ives N, Ferdinand P, et al. Effect of routine low-dose oxygen supplementation on death and disability in adults with acute stroke: the stroke oxygen study randomized clinical trial. Jama. 2017; 318(12): 1125-35.

2. Alavian F, Haizadeh S. Cognitive disorders resulting from stroke. Advances in Cognitive Science. 2018; 20(3): 15-33.

3. Kandiah N, Wiryasaputra L, Narasimhalu K, Karandikar A, Marmin M, Chua EV, et al. Frontal subcortical ischemia is crucial for post stroke cognitive impairment. J Neurol Sci. 2011; 309(1): 92-5.

4. Rowe F, Brand D, Jackson CA, Price A, Walker L, Harrison S, et al. Visual impairment following stroke: do stroke patients require vision assessment? Age and Ageing. 2008; 38(2): 188-93.

5. Li M-k, Li Y-j, Zhang G-f, Chen J-q, Zhang J-p, Qi J, et al. Acupuncture for ischemic stroke: cerebellar activation may be a central mechanism following Deqi. Neural Regen Res. 2015; 10(12): 1997-2003.

6. Barkley RA, Grodzinsky G, DuPaul GJ. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. J Abnorm Child Psychol. 1992; 20(2): 163-88.

7. Jellinger KA. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. Front Aging Neurosci. 2013; 5: 17. doi: 10.3389/fnagi.2013.00017.

8. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Maller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. Nat Neurosci. 2015; 18(5): 631-6.

9. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in

depression and normal sadness. Am J Psychiatry. 1999; 156(5): 675-82.

10. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998; 121(4): 561-79.

11. Miniño AM, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: final data for 2008. National vital statistics reports. National Vital Statistics Reports. 2010; 59(2): 1-52.

12. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, Bonvin C, Rufenacht D, Alfke K, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. J Neurointerv Surg. 2010; 2(4): 341-4.

13. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. The role of protein kinase C in ischemic tolerance induced by hyperoxia in rats with stroke. EXCLI Journal. 2012; 11: 188.

14. Alavian F. Hypothermia and stroke: pros and cons. Shefaye Khatam. 2019; 7(2): 83-98.

15. Naderi S, Ali Mohammadi R, Shamsi Zadeh A, Mobini M, Amin F, Allahtavakoli M. The effect of exercise preconditioning on stroke outcome in an experimental mice model. Shefaye Khatam. 2015; 3(3): 45-53.

16. Sahraeian S, Edalatmanesh MA. The neuroprotective effect of sodium butyrate on short-term memory and serum level of b-cell lymphoma 2 in a rat model of cerebral hypoxic-ischemia. Shefaye Khatam. 2018; 6(1): 34-40.

17. Alavian F, Ghiasvand S. Protective effects of jujube extract against permeability of blood-brain barrier, and the activity of glutathione peroxidase and catalase in stroke model. Journal of Isfahan Medical School. 2018; 36(475): 379-85.

18. Kirisattayakul W, Wattanathorn J, Tong-Un T, Muchimapura S, Wannanon P, Jittiwat J. Cerebroprotective effect of Moringa oleifera against focal ischemic stroke induced by middle cerebral artery occlusion. Oxid Med Cell Longev. 2013; 2013. doi: 10.1155/2013/951415.

19. Vakili A, Einali MR, Bandegi AR. Protective effect of crocin against cerebral ischemia in a dose-dependent manner in a rat model of ischemic stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23(1): 106-13.

20. Panahpour H, Golmohammadi M, Mohamadnejad S. Effects of the treatment with-nigella sativa oil on brain injury and edema in experimental model of stroke in rats. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2015; 15(3): 301-10.

21. Rabiei Z, Bigdeli M, Lorigooini Z. A review of medicinal herbs with antioxidant properties in the treatment of cerebral ischemia and reperfusion. Journal of Babol University Of Medical Sciences. 2015; 17(12): 47-56.

22. Godos J, Marventano S, Mistretta A, Galvano F, Grosso G. Dietary sources of polyphenols in the Mediterranean healthy Eating, Aging and Lifestyle (MEAL) study cohort. Int J Food Sci Nutr. 2017; 68(6): 750-6.

23. Pissard A, Lateur M, Baeten V, Magein H, Dupont P, Tabart J, et al. Determination of total phenolic compound content and antioxidant activity in cherry species and cultivars. Journal of Berry Research. 2016; 6(1): 81-91.

24. Homoki JR, Nemes A, Fazekas E, Gyémánt G, Balogh P, Gál F, et al. Anthocyanin composition, antioxidant efficiency, and α-amylase inhibitor activity of different Hungarian sour cherry varieties (Prunus cerasus L.). Food Chem. 2016; 194: 222-9.

25. Karaaslan M, Yılmaz FM, Karaaslan A, Vardin H. Synthesis and accumulation of anthocyanins in sour cherries during ripening in accordance with antioxidant capacity development and chalcone synthase expression. European Food Research and Technology. 2016; 242(2): 189-98.

26. Wojdyło A, Nowicka P, Laskowski P, Oszmiański J. Evaluation of sour cherry (Prunus cerasus L.) fruits for their polyphenol content, antioxidant properties, and nutritional components. J Agric Food Chem. 2014; 62(51): 12332-45.

27. Bialasiewicz P, Prymont-Przyminska A, Zwolinska A, Sarniak A, Wlodarczyk A, Krol M, et al. Sour cherries but not apples added to the regular diet decrease resting and fmlp-stimulated chemiluminescence of fasting whole blood in healthy subjects. J Am Coll Nutr. 2018; 37(1): 24-33.

28. Cásedas G, Les F, Gómez-Serranillos MP, Smith C, López V. Bioactive and functional properties of sour cherry juice (Prunus cerasus). Food Funct. 2016; 7(11): 4675-82.

29. Thangthaeng N, Poulose SM, Gomes SM, Miller MG, Bielinski DF, Shukitt-Hale B. Tart cherry supplementation improves working memory, hippocampal inflammation, and autophagy in aged rats. Age. 2016; 38(5-6): 393-404.

30. Kim D-O, Heo HJ, Kim YJ, Yang HS, Lee CY. Sweet and sour cherry phenolics and their protective effects on

neuronal cells. J Agric Food Chem. 2005; 53(26): 9921-7.

31. Matchynski JJ, Lowrance SA, Pappas C, Rossignol J, Puckett N, Sandstrom M, et al. Combinatorial treatment of tart cherry extract and essential fatty acids reduces cognitive impairments and inflammation in the mu-p75 saporin-induced mouse model of Alzheimer's disease. J Med Food. 2013; 16(4): 288-95.

32. Tahsini L, Heydari R, Ilkhanipoor M, Zare S, Nejati V. The Survey of administration of cherries ethanolic extract on the serum levels of lipids of diabetic rats. Journal of Medicinal Plants. 2010; 1(33): 41-8.

33. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989; 20: 84-91.

34. Buege JA, Aust SD. [30] Microsomal lipid peroxidation. Methods in Enzymology. 1978; 52: 302-10.

35. Bromont C, Marie C, Bralet J. Increased lipid peroxidation in vulnerable brain regions after transient forebrain ischemia in rats. Stroke. 1989; 20(7): 918-24.

36. Szabo ME, Gallyas E, Bak I, Rakotovao A, Boucher F, de Leiris J, et al. Heme oxygenase-1-related carbon monoxide and flavonoids in ischemic/reperfused rat retina. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004; 45(10): 3727-32.

37. Bak I, Lekli I, Juhasz B, Nagy N, Varga E, Varadi J, et al. Cardioprotective mechanisms of Prunus cerasus (sour cherry) seed extract against ischemia-reperfusion-induced damage in isolated rat hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 291(3): H1329-H36.

38. Shukitt-Hale B, Kelly ME, Bielinski DF, Fisher DR. Tart cherry extracts reduce inflammatory and oxidative stress signaling in microglial cells. Antioxidants (Basel). 2016; 5(4): 33. doi: 10.3390/antiox5040033.

39. Matias AA, Rosado-Ramos R, Nunes SL, Figueira I, Serra AT, Bronze MR, et al. Protective effect of a (poly) phenol-rich extract derived from sweet cherries culls against oxidative cell damage. Molecules. 2016; 21(4): 406. doi: 10.3390/molecules21040406.

40. Ferretti G, Bacchetti T, Belleggia A, Neri D. Cherry antioxidants: from farm to table. Molecules. 2010; 15(10): 6993-7005.

41. Pasquariello MS, Di Patre D, Mastrobuoni F, Zampella L, Scortichini M, Petriccione M. Influence of postharvest chitosan treatment on enzymatic browning and antioxidant enzyme activity in sweet cherry fruit. Postharvest Biology and Technology. 2015; 109: 45-56.

42. Šarić A, Sobočanec S, Balog T, Kušić B, Šverko V, Dragović-Uzelac V, et al. Improved antioxidant and anti-inflammatory potential in mice consuming sour cherry juice (Prunus Cerasus cv. Maraska). Plant Foods Hum Nutr. 2009; 64(4): 231-7.

43. Lambiase MJ, Kubzansky LD, Thurston RC. Prospective study of anxiety and incident stroke. Stroke. 2014; 45(2): 438-43.

44. Kent K, Charlton K, Roodenrys S, Batterham M, Potter J, Traynor V, et al. Consumption of anthocyanin-rich cherry juice for 12 weeks improves memory and cognition in older adults with mild-to-moderate dementia. Eur J Nutr. 2017; 56(1): 333-41.

45. Liu Z, Cai Y, Zhang X, Zhu Z, He J. High serum levels of malondialdehyde and antioxidant enzymes are associated with post-stroke anxiety. Neurol Sci. 2018; 39(6): 999-1007.

46. Xiong X-Y, Liu L, Yang Q-W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. Prog Neurobiol. 2016; 142: 23-44.

47. Park HR, Park M, Choi J, Park K-Y, Chung HY, Lee J. A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. Neurosci Lett. 2010; 482(3): 235-9.

48. Brekke E, Berger HR, Widerøe M, Sonnewald U, Morken TS. Glucose and intermediary metabolism and astrocyte-neuron interactions following neonatal hypoxia-ischemia in rat. Neurochem Res. 2017; 42(1): 115-32.

49. Garcia JH, Liu K-F, Ye Z-R, Gutierrez JA. Incomplete infarct and delayed neuronal death after transient middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke. 1997; 28(11): 2303-10.