

Effect of Hydroalcoholic Extract of *Ferulago angulata* (Schlecht) Boiss on Motor and Memory Disorders in Animal Model of Parkinson Disease

Razieh Mahmoudi¹, Maryam Rafieirad^{2*}, Samira Goudarzi²

¹Department of Physiology,
Faculty of Basic Sciences,
Shahrekord Branch, Islamic
Azad University, Shahrekord,
Iran.

²Department of Biology,
Faculty of Basic Sciences,
Izeh Branch, Islamic Azad
University, Izeh, Iran.

***Corresponding Author:**
Maryam Rafieirad;
Department of Biology,
Faculty of Basic Sciences,
Izeh Branch, Islamic Azad
University, Izeh, Iran.

Email:
rafieirad.m@gmail.com

Received: 27 Dec, 2017
Accepted: 13 Feb, 2018

Abstract

Background and Objectives: Parkinson disease is caused by destruction of dopamine-producing nerve cells. Given the antioxidant properties of *Ferulago angulata*, the aim of the present study was to investigate the effect of the extract of this plant on motor and memory disorders in animal model of Parkinson's disease.

Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats (200-250g), were divided into 5 groups: 1-control; 2-Parkinson, and 3-Parkinson groups receiving chavill extract (doses, 100, 200, and 400mg/kg) by gavage for 14 days. To create animal model of Parkinson disease, the rats received 6-hydroxydopamine neurotoxin into the left medial forebrain bundle (MFB) of the brain. One day after the last gavage, motor and memory tests were performed in the rats. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to determine the difference between the groups.

Results: Fourteen days after lesion formation in the MFB, following apomorphine injection in the right direction, the rats had a rate of more than 10 rounds per minute with rotation of 360 degrees. In the motor test of the Parkinson's group, maintaining balance on the rotarod ($p<0.01$), time of keeping hands on horizontal bars ($p<0.001$), muscle stiffness ($p<0.001$), step length ($p<0.001$), and avoidance memory ($p<0.001$) showed a significant difference compared to the control group. *Ferulago* extract significantly improved various types of motor disorders caused by Parkinson disease and 200 and 400 doses improved memory in the Parkinson rats ($p<0.05$).

Conclusion: Intraperitoneal administration of *Ferulago* extract has a protective effect against 6-hydroxydopamine in the experimental model of Parkinson Disease.

Keywords: *Ferulago angulata*; Parkinson disease; Memory.

اثر عصاره هیدروالکلی گیاه چویل بر اختلالات حرکتی و حافظه، در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

راضیه محمودی^۱، مریم رفیعی راد^{۲*}، سمیرا گودرزی^۲

چکیده

زمینه و هدف: بیماری پارکینسون بر اثر از بین رفتن سلول‌های ترشح‌کننده ماده‌ای به نام دوپامین ایجاد می‌شود. با توجه به خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه چویل، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر عصاره این گیاه بر اختلالات حرکتی و حافظه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) به پنج گروه شامل: ۱- کنترل؛ ۲- پارکینسونی شده و ۳- گروه‌های پارکینسونی دریافت‌کننده عصاره چویل (با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به روش گاوآژ به مدت ۱۴ روز تقسیم شدند. به منظور ایجاد مدل حیوانی پارکینسون، موش‌ها سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین را درون دسته قدامی - داخلی (MFB) سمت چپ مغز دریافت کردند. یک روز بعد از آخرین گاوآژ، تست‌های حرکتی و حافظه از موش‌ها به عمل آمد. از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: ۱۴ روز بعد از ضایعه در MFB، موش‌ها متعاقب تجویز آپومورفین در جهت راست به میزان بیش از ۱۰ دور در هر دقیقه، چرخش ۳۶۰ درجه داشتند. در تست‌های حرکتی گروه پارکینسونی، حفظ تعادل در روتارود ($p < 0/01$)، مدت زمان نگهداشتن دست‌ها روی میله افقی ($p < 0/001$)، سفتی عضلانی ($p < 0/001$)، طول قدم ($p < 0/001$) و حافظه اجتنابی ($p < 0/001$) نسبت به گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری را نشان داد. همچنین عصاره چویل به‌طور معنی‌داری باعث بهبود انواع اختلالات حرکتی ناشی از بیماری پارکینسون شد و در دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ سبب بهبود حافظه در موش‌های پارکینسونی گردید ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز داخل صفاقی عصاره گیاه چویل دارای اثر حفاظتی در برابر ۶- هیدروکسی دوپامین در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌باشد.

کلید واژه‌ها: چویل؛ بیماری پارکینسون؛ حافظه.

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه،
واحد شهر کرد، دانشگاه آزاد اسلامی،
شهر کرد، ایران.

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم
پایه، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی،
ایذه، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

مریم رفیعی راد؛ دانشکده علوم پایه،
واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه،
ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

rafieirad.m@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۰/۶

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۲۴

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Mahmoudi R, Rafieirad M, Goudarzi S. Effect of hydroalcoholic extract of *Ferulago angulata* (Schlecht) boiss on motor and memory disorders in animal model of parkinson disease. *Qom Univ Med Sci J* 2018;12(8):36-47. [Full Text in Persian]

مقدمه

اختلالات حرکتی ناشی از بیماری پارکینسون مربوط به آسیب‌های وارده به بخش متراکم هسته سیاه بوده که معمولاً به صورت ماکروسکوپی قابل مشاهده است (۱). در این بیماری، استرس اکسیداتیو از مهم‌ترین عوامل منجر به تحلیل و مرگ نورونی است؛ زیرا استرس اکسیداتیو با افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد، آسیب سلولی را در پی خواهد داشت (۲). استرس اکسیداتیو نه تنها نورون‌های دوپامینرژیک را تخریب می‌کند؛ بلکه با ایجاد اختلال در فرآیند فسفریلاسیون اکسیداتیو و کاهش تولید انرژی، منجر به مرگ سلول‌ها می‌گردد (۳). تخریب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه موجب کاهش دوپامین در مغز شده و سبب اختلالات حرکتی در بیماری پارکینسون می‌شود (۴). علاوه بر اختلالات حرکتی در بیماری پارکینسون، اختلالات شناختی و حافظه از علائم غیرحرکتی در این بیماری است (۵)، که در نهایت، ۴۰٪ افراد پارکینسونی به دمانس ناشی از این بیماری مبتلا می‌شوند (۶). درمان اساسی بیماری پارکینسون براساس جایگزین کردن کمبود دوپامین با خود این ماده بوده و چون دوپامین قابلیت عبور از سد خونی - مغزی را ندارد؛ لذا از پیش‌ساز متابولیک آن (لوودوپا) استفاده می‌شود (۷). ترکیبات شیمیایی طبیعی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی در غلظت‌های بالا در بعضی گیاهان یافت شده و می‌توانند دلیلی برای اثرات پیشگیری‌کننده گیاهان در بیماری‌های نورودژنراتیو باشند. مطالعات نشان داده‌اند در سطح مولکولی، فنل‌های گیاهی (شامل: فلاونوئیدها، فلاونولیکان‌ها و اسیدهای فنلیک) می‌توانند به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های مؤثر عمل کنند (۸).

در مطالعات پیشین اثرات عصاره گیاهان دارویی بسیاری؛ از جمله آویشن (۹)، ماریغال (۱۰)، جینسینگ (۱۱) و ازگیل ژاپنی (۱۲) بر اختلالات ناشی از پارکینسون بررسی شده است. گیاه چویل با نام علمی *Ferulago angulata* (Schlecht) Boiss متعلق به تیره چتریان (*Apiaceae*)، یکی از گیاهان با ارزش و بومی غرب ایران است که در کشورهای ترکیه، سوریه، لبنان، عراق و ایران پراکنش دارد (۹)، و عصاره آن نیز شامل ترکیبات فنلی با داشتن اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد دیابتی است (۱۳). در گونه‌های مختلف گیاه *Ferulago*، مهم‌ترین اجزای مختلف آن با توجه به

مطالعات انجام شده و تجزیه و تحلیل بخش‌های هوایی به ترتیب شامل: سیس اوسیمین، α -پینن، β -جرماکراین، سیگما ترپینن، ترانس بتا اوسیمین، جرماکرین D، لیمونن، برنیل استات، میرسن، کامفین، نئوآلواوسمین، β - پینن، بی‌سیکلو جرماکرین و سوپیروزین می‌باشد (۱۴). ترکیبات فنلی به علت دارا بودن فعالیت آنتی‌اکسیدانی، قادر به مهار رادیکال‌های آزاد هستند؛ بنابراین می‌توانند در پیشگیری از بسیاری بیماری‌ها مانند سرطان، بیماری‌های قلبی - عروقی و عصبی مؤثر باشند (۱۳). همچنین از گیاه چویل با داشتن خواص ضد میکروبی، آنتی‌اکسیدانی (۱۵) و سیتوتوکسیک (۱۶) به عنوان عطر، طعم‌دهنده و آرام‌بخش قوی دستگاه گوارش استفاده می‌شود (۱۷). با توجه به تحقیقات انجام شده، تاکنون در مورد عصاره هیدروالکلی گیاه چویل بر اختلال حافظه و حرکت در مدل حیوانی بیماری پارکینسون، پژوهشی صورت نگرفته است؛ بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی تأثیر یک دوره ۱۴ روزه دوزهای متفاوت عصاره هیدروالکلی گیاه چویل بر اختلالات حرکتی و حافظه در مدل حیوانی بیماری پارکینسون ناشی از سم ۶-هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی - میانی (Medial Forebrain Bundle, MFB) مغز موش‌های صحرایی نر پرداخته شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم)، تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز استفاده گردید. موش‌ها در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای 21 ± 2 درجه) و با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی، درون قفس‌های انفرادی نگهداری شدند و به صورت تصادفی به پنج گروه (هر گروه ۸ سر موش) به شرح زیر تقسیم شدند:

- ۱- گروه کنترل: به موش‌ها این گروه هیچ گونه ضایعه‌ای وارد نشد؛
- ۲- گروه پارکینسونی شده (PD): حیوانات این گروه، نرمال سالین را به میزان ۲ میکرولیتر (حاوی ۸ میکروگرم نوروکسین ۶-هیدروکسی دوپامین) در ناحیه MFB دریافت کردند؛
- ۳- گروه پارکینسونی درمان شده: این گروه همانند گروه

پارکینسونی بوده و بعد از طی ۱۴ روز دوره نقاهت، عصاره چویل را (به میزان ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) هر روز یک بار به مدت ۱۴ روز به صورت گاواژ دریافت کردند و در روز پانزدهم تست‌های رفتاری انجام شد (۱۴).

چهارده روز پس از تیمار، تست‌های حفظ تعادل در روتارود، مدت زمان نگهداشتن دست‌ها روی میله افقی (کاتالپسی)، سفتی عضلانی، طول قدم و حافظه اجتنابی صورت گرفت.

در اوایل اردیبهشت ماه، گیاه چویل از رشته کوه‌های زاگرس در استان خوزستان جمع‌آوری و پس از شناسایی گیاه توسط کارشناس گیاه‌شناسی، شاخه‌های این گیاه در محیط تاریک به مدت ۲ هفته جهت خشک شدن نگهداری شد. بعد از آسیاب کردن، ۲۵۰ گرم از پودر گیاه، وزن و به وسیله ۱۰۰۰ میلی لیتر الکل ۹۶٪ به حجم رسانده شد. در ادامه، پس از ۳ روز نگهداری در محیط آزمایشگاه و هم‌زدن (جهت جداسازی تمامی مواد تشکیل دهنده گیاه در آب و الکل) و در نهایت، صاف کردن در سینی جهت خشک شدن پهن گردید. درجه خلوص این عصاره ۱۴٪ محاسبه شد و پس از خشک شدن، پودر گیاه جمع‌آوری و جهت ساخت دوزهای مختلف عصاره نگهداری شد (۱۸).

ابتدا حیوانات وزن شدند، سپس با تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید (دوز ۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. در ادامه، موش‌ها در دستگاه استرنوتوکس قرار گرفتند و به وسیله قطعه دهانی و میله‌های داخل گوشی بر روی دستگاه ثابت مانده و موهای ناحیه پشتی مجموعه آن‌ها تراشیده شد، سپس به وسیله پنبه الکلی، پوست سر حیوان ضد عفونی و یک برش طولی از میان سطح پشتی سر بین دو چشم تا فاصله نقطه سطح پشتی میانی گوش‌ها ایجاد گردید. بافت‌های پیوندی روی سطح مجموعه زدوده شدند و نقطه برگما نمایان گردید. نقطه برگما و لامبدا در یک سطح برابر قرار گرفتند و نشانگر دستگاه بر روی آن‌ها تنظیم گردید، سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس جراحی مغز، مختصات MFB (قدامی خلفی = ۴/۶، میانی جانبی = ۱/۶ و پشتی شکمی = ۸/۲- میلی متر) مشخص گردید.

در این مطالعه برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون، از تزریق یک طرفه ۶- هیدروکسی دوپامین در دسته قدامی - میانی مغز استفاده شد (۱۹) و ۶- هیدروکسی دوپامین (شرکت سیگما امریکا) نیز با غلظت ۸ میکروگرم در ۲ میکرولیتر نرمال سالین (دارای ۰/۰۱٪ اسید اسکوربیک) تهیه گردید.

اپومورفین (شرکت سیگما، ساخت امریکا) در نرمال سالین ۰/۰۱٪ اسید اسکوربیک حل شد. این دارو با توجه به وزن حیوان با دوز ۰/۰۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیرجلدی تزریق شد (آپومورفین برای تأیید پارکینسونی شدن حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرد)، ۱۰-۵ دقیقه پس از تزریق آپومورفین، به مدت ۱۵ دقیقه تعداد چرخش‌های حیوان در سمت آسیب‌نندیده شمارش و ثبت گردید (۲۰). در ادامه، ۲ دست حیوان روی میله‌ای به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار گرفت و درحالی‌که پاهای آن روی کف جعبه چوبی قرار داشت، مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان دست‌هایش را بردارد، یادداشت شد (۹). تست روتارود با هدف اندازه‌گیری میزان تعادل حرکتی و هماهنگی در حرکت (Motor Performance and Coordination) انجام می‌شود؛ به همین منظور حیوانات روی میله دستگاه روتارود که سرعت حرکت آن متغیر است قرار داده شدند (سرعت اولیه چرخش میله ۵ دور در دقیقه بود)، سپس سرعت چرخش میله در طی مدت ۳۰۰ ثانیه (۵ دقیقه) به تدریج تا ۴۰ دور در دقیقه افزایش یافت (حیوانات قبلاً برای انجام این تست آشنایی پیدا می‌کنند). آموزش شامل: ۳ جلسه در ۳ روز متوالی (روزی یک جلسه) و هر جلسه شامل ۲ بار تست جداگانه بود. فاصله بین ۲ بار تست در هر روز ۶۰-۴۵ دقیقه و زمان تحمل شده روی میله چرخان دستگاه روتارود (با سرعت‌های افزایش یابنده) برحسب ثانیه، ثبت و در گروه‌های مختلف مقایسه گردید (۲۱، ۲۰).

این دستگاه متشکل از یک جعبه چوبی تاریک با درب کشویی (با ابعاد ۲۰*۱۷*۱۰ سانتی‌متر) بوده که تونل باریکی با ابعاد ۴۵*۱۰*۴/۵ سانتی‌متر به آن متصل می‌شود، انتهای تونل باز و مرز بین بخش مربعی و تونل نیز به وسیله یک تیغه گیوتینی از هم جدا می‌شود. در انتهای باز تونل، یک جعبه مربعی پلاستیکی که کف آن جوهری است قرار گرفته و کف تونل با یک کاغذ سفید نواری به پهنای سه چهارم سانتی‌متر فرش شده است.

در ادامه، کف انگشتان اندام‌های حرکتی موش به شکلی که دم آن با دست بالا باشد در جعبه جوهری قرار داده شد، سپس حیوان به سمت تونل هدایت و به محض وارد شدن به جعبه تاریک، تیغه گیوتینی رها و حیوان به منظور ممانعت از برگشت و راه رفتن روی کاغذ، درون کف تونل (درون جعبه تیره) محبوس شد تا برنگردد. سپس نوار کاغذی از کف تونل برداشته شد تا اثر انگشتان موش خشک شود؛ به این ترتیب طول قدم‌ها روی کاغذ ثبت گردید. قابل ذکر است قبل از تست، حیوان با جعبه آشنا شد (۲۲).

در مرحله بعد، دست راست حیوان روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده شد و چنانچه موش حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، ۰/۵ نمره می‌گرفت. سپس دست چپ حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر گذاشته شد و چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، مجدداً ۰/۵ نمره می‌گرفت.

دست راست حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار داده شد؛ به طوری که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشت و چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، یک نمره می‌گرفت، سپس دست چپ حیوان بر روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر گذاشته شد؛ به طوری که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشت و چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت مجدداً یک نمره می‌گرفت (۲۲).

در مرحله بعد، حیوان روی سطح صاف روی میز یا موزائیک کف اتاق آزمایشگاه گذاشته شد که در صورت شروع به راه رفتن نمره صفر می‌گرفت و چنانچه حرکتی نمی‌کرد و یا با تماس دست شروع به حرکت می‌کرد، نمره ۰/۵ می‌گرفت. نتایج این تست به همراه تست سکوها ۳ و ۹ سانتی‌متری جهت ارزیابی و نمره تست سختی عضلانی لحاظ گردید (۲۲). با استفاده از دستگاه شاتل باکس (مدل ST-۵۵۰۰) شامل دو محفظه یکی تاریک و دیگری روشن که کف آنها از مفتول‌های فلزی استیل با قطر ۱-۲ میلی‌لیتر و فواصل یک سانتی‌متر پوشیده شده است {به وسیله یک دستگاه تولید جریان الکتریکی، شوک خفیفی به میزان ۷۵ ولت، ۰/۳ میلی‌آمپر به مدت ۳ ثانیه جریان متناوب در محفظه تاریک و تنها یک‌بار به کف پای موش‌ها وارد شد (۱۵)}.

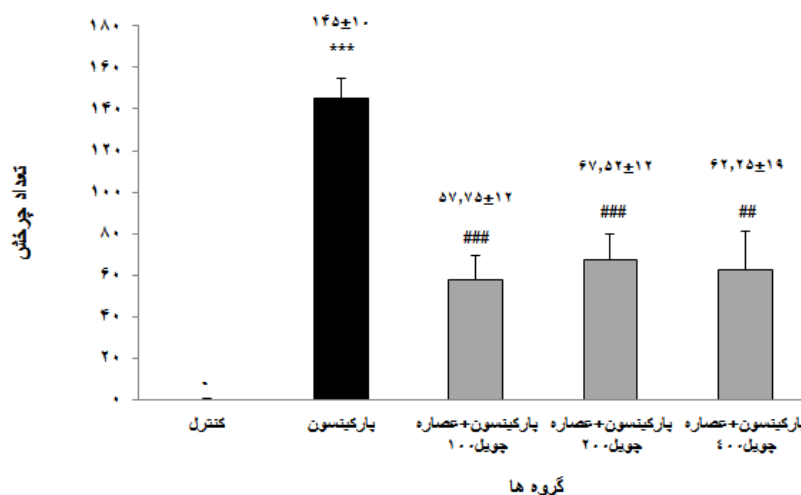
برای انجام این عمل، ابتدا موش‌ها هر کدام به مدت ۱۰ دقیقه، به منظور آشنایی با دستگاه (آموزش) درون شاتل باکس با درب گیوتینی باز قرار داده شدند تا آزادانه در محفظه گردش کنند، سپس حیوان درون جعبه روشن قرار می‌گرفت و به محض ورود حیوان به محفظه تاریک، درب گیوتینی بسته و شوک الکتریکی به کف پای موش اعمال می‌شد. ۲۴ ساعت بعد، مدت زمان تأخیر ورود موش‌ها به محفظه تاریک (که قبلاً شوک داشت، ولی این بار فاقد شوک بود)، به عنوان حافظه اجتنابی غیرفعال بر حسب ثانیه اندازه‌گیری می‌شد. این عمل برای همه موش‌ها در تمام گروه‌های مورد تحقیق انجام گرفت (۲۳).

داده‌های این تحقیق به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ارائه شدند. همچنین داده‌ها با استفاده از نرم‌افزارهای SPSS، Excel، آزمون واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان توکی (در هر گروه ۸ نفر) آنالیز شدند. سطح معنی‌داری، $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تمامی حیوانات، اعمال جراحی استریوتاکسیک را به خوبی تحمل کرده و هیچ‌گونه مرگ‌ومیری در طی مطالعه مشاهده نشد. طبق آنالیز آماری، نتایج مطالعه رفتارهای حرکتی و تعادل حرکتی القاشده به وسیله آپومورفین به مدت یک ساعت نشان داد ۲ هفته بعد از جراحی در گروه آسیب‌دیده، آپومورفین موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده شده است ($p < 0.001$). همچنین تجویز عصاره هیدروالکلی گیاه چویل به گروه‌های آسیب‌دیده موجب کاهش چرخش به وسیله آپومورفین شد ($p < 0.05$) و پس از ایجاد ضایعه MFB بر اثر تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین در موش‌های صحرایی نیز میزان چرخش در گروه‌های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم، افزایش معنی‌داری یافت ($p < 0.001$). در گروه‌های پارکینسون درمان، دریافت‌کننده عصاره چویل (به میزان ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت گاوژ به مدت ۱۴ روز؛ چرخش در گروه‌های دریافت‌کننده چویل (۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه پارکینسون، به طور قابل توجهی کاهش معنی‌داری یافت ($p < 0.001$) و چرخش در گروه دریافت‌کننده عصاره چویل (به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)،

کاهش معنی داری ($p < 0.01$) نسبت به گروه پارکینسون نشان داد (نمودار شماره ۱).

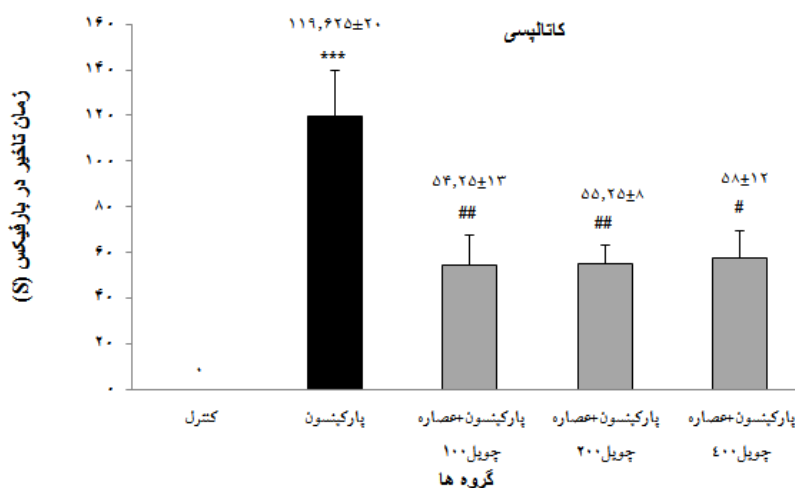


نمودار شماره ۱: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر چرخش در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده اند. آنالیز با واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است. علامت * روی ستون ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می دهد.

خوراکی)، کاتالپسی در گروه های دریافت کننده چویل (به میزان ۲۰۰، ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه پارکینسون، کاهش معنی داری نشان داد ($p < 0.01$)، و در گروه دریافت کننده عصاره چویل (به میزان ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، کاهش معنی داری نسبت به گروه پارکینسون مشاهده گردید ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۲).

در این مطالعه، پس از ایجاد ضایعه MFB بر اثر تزریق ۶- هیدروکسی دوپامین در موش های صحرایی کاتالپسی در گروه های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم، افزایش معنی داری مشاهده گردید ($p < 0.01$). همچنین در گروه های پارکینسون درمان (دریافت کننده عصاره چویل به میزان ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز و به صورت

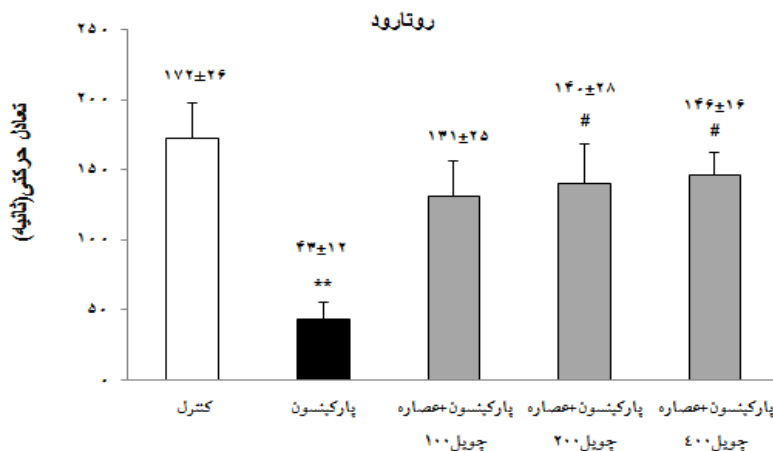


نمودار شماره ۲: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر بی حرکتی (کاتالپسی) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده اند. آنالیز با واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است. علامت * روی ستون ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می دهد.

۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم)، تعادل حرکتی در موش‌ها پارکینسونی را به طور معنی داری افزایش داد ($p < 0.05$)، در حالی که درمان با دوز ۱۰۰ عصاره چویل، افزایش معنی داری را نشان نداد (نمودار شماره ۳).

تعادل حرکتی در گروه پارکینسونی نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی داری داشت ($p < 0.01$). در مقایسه میان گروه‌های پارکینسونی دریافت کننده عصاره چویل و پارکینسون بدون درمان با عصاره، تجویز ۱۴ روز عصاره چویل (به میزان ۴۰۰ و



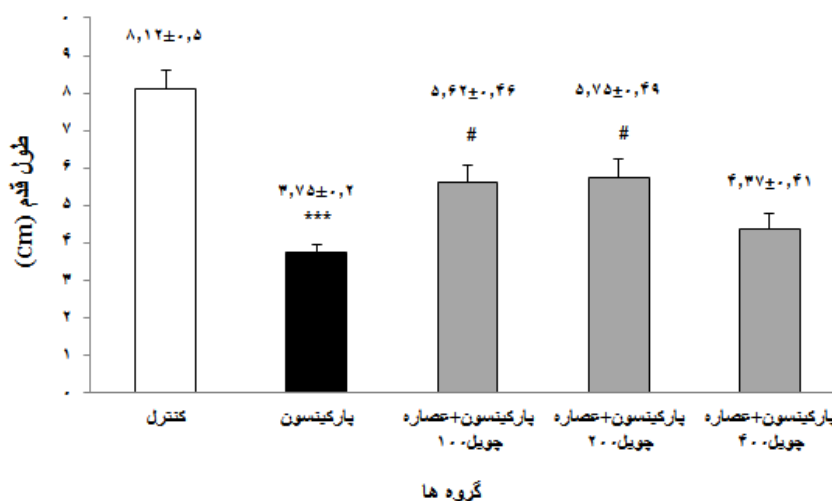
نمودار شماره ۳: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) بر تعادل حرکتی (روتارود) در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده‌اند. آنالیز با واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است.

علامت * روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.

دریافت کننده چویل (به میزان ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم)، به طور معنی داری افزایش نشان داد ($p < 0.05$)، در گروه دریافت کننده عصاره چویل (به میزان ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) نیز تأثیری نداشت و با گروه پارکینسون، اختلاف معنی داری نشان نداد (نمودار شماره ۴).

در موش‌های صحرایی اندازه طول قدم در گروه‌های پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم، کاهش معنی داری یافت ($p < 0.01$). همچنین طول قدم در گروه پارکینسون درمان (دریافت کننده عصاره چویل به میزان ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به صورت گاواژ به مدت ۱۴ روز)، در مقایسه با گروه‌های



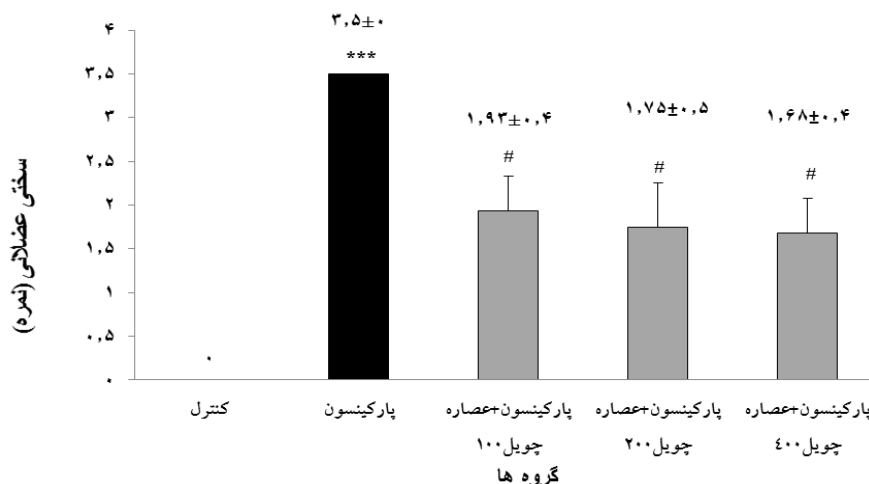
نمودار شماره ۴: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) بر طول قدم در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده‌اند. آنالیز با واریانس یک طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است.

علامت * روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه کنترل و علامت # روی ستون‌ها اختلاف معنی دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.

معنی‌داری افزایش داد ($p < 0.05$)؛ بنابراین تجویز هر ۳ دوز عصاره چویل باعث بهبود سختی عضلانی در موش‌های پارکینسونی شد (نمودار شماره ۵).

در این مطالعه، سختی عضلانی در گروه پارکینسونی، افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد ($p < 0.001$)، همچنین درمان با عصاره هیدروالکلی چویل (در دوزهای ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، سختی عضلانی را به‌طور



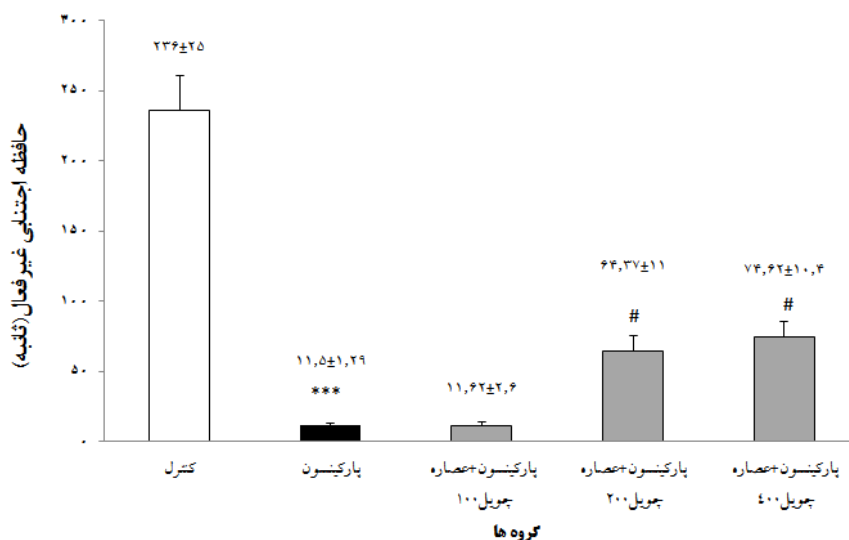
نمودار شماره ۵: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به‌صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر سختی عضلانی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به‌صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده‌اند. آنالیز با واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است.

علامت* روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و علامت# روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.

پارکینسونی ندارد، ولی عصاره چویل با دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم سبب افزایش معنی‌داری شده است ($p < 0.05$) (نمودار شماره ۶).

در اندازه‌گیری میزان حافظه اجتنابی غیرفعال در گروه پارکینسونی نسبت به گروه کنترل سالم، کاهش معنی‌داری مشاهده گردید ($p < 0.001$)، و نتایج تجویز ۱۴ روزه عصاره چویل با سه دوز نشان داد دوز ۱۰۰، اثر معنی‌داری با



نمودار شماره ۶: تأثیر ۱۴ روز تجویز خوراکی عصاره هیدروالکلی چویل به‌صورت گاواژ داخل معدی (در مقادیر ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) بر حافظه اجتنابی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون.

نتایج به‌صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شده‌اند. آنالیز با واریانس یک‌طرفه و تست پشتیبان توکی ($n=8$) صورت گرفته است.

علامت* روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و علامت# روی ستون‌ها اختلاف معنی‌دار با گروه پارکینسونی شده را نشان می‌دهد.

بحث

براساس نتایج این مطالعه، افزایش چرخش در گروه‌های پارکینسونی در تمام فواصل ۱۰ دقیقه‌ای و مجموع کل چرخش در یک ساعت در مقایسه با گروه کنترل، بیانگر ایجاد ضایعه و تخریب نورون‌های دوپامینرژیک است؛ درحالی‌که در گروه درمان چرخش در تمام فواصل ۱۰ دقیقه‌ای نسبت به گروه پارکینسونی، بسیار کمتر بوده است که می‌تواند نشان‌دهنده جلوگیری از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش عدم تقارن حرکتی ایجادشده در پی این تخریب به‌وسیله تجویز گیاه چویل باشد. درمان با عصاره چویل (با دوزهای مختلف ۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) توانسته است اختلالات حرکتی ناشی از تجویز ۶- هیدروکسی دوپامین (شامل: طول قدم، تعادل حرکتی، کاتالپسی، سفتی عضلانی و حافظه) را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه درمان‌نشده بهبود بخشد. در نتایج به‌دست‌آمده، آزمون یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال در دستگاه شاتل باکس که برای همه گروه‌ها با شرایط یکسان انجام شد و مجموع زمان ماندن در اتاق روشن، بیانگر بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال با عصاره چویل بود. در مطالعات اپیدمیولوژیکی، آثار مفید مواد غذایی غنی از گیاهان و میوه‌ها در کاهش خطر ابتلا به بیماری‌ها به اثبات رسیده است (۲۴). بی‌حرکتی یا آکینزی که در بیماری پارکینسون به‌وجود می‌آید؛ غالباً به این دلیل است که در پی کاهش ترشح دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای، ترشح آن در سیستم لیمبیک کاهش می‌یابد که این امر ممکن است تحریک روانی برای انجام فعالیت حرکتی را به‌طور شدید کاهش داده و در نتیجه آکینزی ایجاد شود (۲۵). از طرف دیگر، از آنجا که طرح‌های حرکت نیاز به تغییرات متوالی بین تحریک و مهار دارند؛ لذا فقدان اثر مهار دوپامین، از شروع و پیشرفت طرح‌های متوالی که نیاز به مراحل تحریکی علاوه بر مراحل مهار دارند، جلوگیری می‌کند (۲۶). اختلالات شناختی نیز در بیماری پارکینسون می‌تواند زندگی روزمره بیماران را تحت تأثیر قرار دهد و حتی با عملکرد شغلی و اجتماعی آنها تداخل کند (۲۷). عدم تعادل بین تولید رادیکال آزاد و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به سمت اکسیدان‌هایی است که منجر به آسیب بیشتر می‌شوند، همچنین دارای نقش محوری در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو

و نورولوژیک مانند پارکینسون، تروما، آلزایمر و سکتة مغزی هستند (۲۸). همسو با نتایج مطالعه حاضر، سرکاکی و همکاران در تحقیق خود ایجاد بیماری پارکینسون و اختلالات حرکتی ناشی از تزریق یک‌طرفه ۶- هیدروکسی دوپامین در MFB را نشان دادند (۲۲). در یک تحقیق دیگر نیز با بررسی اثر حفاظت نورونی عصاره آبی زرشک در مدل بیماری پارکینسون در موش صحرایی نر نشان دادند عصاره آبی زرشک احتمالاً با مهار آگزیم استیل‌کولین استراز در بافت مغز می‌تواند باعث کاهش علائم رفتاری بیماری پارکینسون شود. همچنین در مطالعات فتوشیمیایی انجام‌شده، عصاره زرشک فعالیت آنتی‌اکسیدانی داشته و به‌خوبی محصولات پراکسیداسیون لیپید را کاهش می‌دهد، همچنین منوآمین اکسیداز - A را مهار می‌کند؛ بنابراین سطح منوآمین‌ها و دوپامین در مغز موش‌ها افزایش می‌یابد (۲۹). به‌کارگیری اسیدهای فنولیک طبیعی به‌عنوان ترکیباتی هستند که رادیکال‌های آزاد را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۳۰) براساس نتایج مطالعات بسیار در راستای شناسایی و استخراج تمامی مواد آنتی‌اکسیدانی چویل، می‌توان گفت اسانس بخش‌های هوایی این گیاه حاوی انواع اجزاء با اثرات درمانی مختلف می‌باشد. عصاره با دارا بودن خاصیت فنی و آنتی‌اکسیدانی از گیاهان دارویی ایران محسوب شده و این توانایی را نیز دارد که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی در صنایع غذایی و دارویی مورد استفاده قرار گیرد، همچنین علاوه بر دارا بودن خواص ضدانگل، ضد میکروبی و ضد دیابتی، در صنایع آرایشی و بهداشتی نیز کاربرد دارد (۳۱). در مطالعه‌ای با بررسی اثر عصاره آبی - الکلی برگ زیتون بر اختلال یادگیری و حافظه ناشی از آسیب نورون‌های دوپامینرژیک در موش صحرایی نر، نتایج نشان داد برگ زیتون به‌واسطه خاصیت آنتی‌اکسیدانی سبب محافظت نورون‌های دوپامینرژیک در برابر آسیب نورونی ناشی از ۶- هیدروکسی دوپامین شده و می‌تواند نقش به‌سزایی بر روی حافظه بیماران پارکینسونی داشته باشد و اختلال‌های یادگیری ناشی از مسمومیت با ۶- هیدروکسی دوپامین را کاهش دهد (۳۲).

عصاره چویل همچون عصاره بسیاری گیاهان دیگر دارای اثرات ضد درد و مهارکنندگی عوامل پیش‌التهابی سایتوکاین است (۳۳)، که می‌تواند باعث کاهش حساسیت به محرک‌های محیطی

آنتی اکسیدان‌ها دارای اثر حفاظتی در برابر ۶ - هیدروکسی دوپامین در مدل تجربی پارکینسون می‌باشد (۱۰).

نتیجه گیری

نتایج این پژوهش نشان داد مصرف عصاره چویل به واسطه خاصیت آنتی اکسیدانی، به طور چشمگیری سبب محافظت نورون در برابر آسیب ناشی از ۶ - هیدروکسی دوپامین، همچنین کاهش رفتارهای القایی، بهبود بخشیدن اختلالات حافظه و حرکت با این سم می‌شود؛ اگرچه بررسی مواد مؤثره آن و تست‌های بیوشیمیایی و مولکولی ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه راضیه محمودی دانش‌آموخته کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد است و هزینه آن از محل اعتبار هزینه‌های شخصی ایشان پرداخت شده است. بدین وسیله از حوزه معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایذه که در اجرای این مطالعه ما را همراهی کردند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

و کاهش درد نوروپاتیک، همچنین تقویت حافظه، محافظت نورون‌ها، بهبود بخشیدن اختلالات حافظه و درد در مدل ایسکمی هیپوپرفیوژن شود (۲۳). خان‌احمدی در سال ۱۳۸۹ فعالیت آنتی اکسیدانی چویل را با استفاده از دو آزمون اندازه‌گیری آهن (تیوسیانات و تیوباریتوریک اسید) ارزیابی کرد و نشان داد عصاره چویل دارای فعالیت آنتی اکسیدانی است، همچنین گزارش داد اسانس و عصاره چویل مقدار پراکسیداسیون لیپیدی را کاهش می‌دهد (۳۴). همچنین مطالعات داخلی (۱۳۹۳) نشان دادند چویل توانایی از بین بردن مواد اکسیدانی از مغز را دارد و دوزهای مختلف این گیاه قادر به کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت‌های مختلف مغز در مدل حیوانی پارکینسونی می‌باشند (۱۹). شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات شیمیایی عصاره چویل نظیر α - پینن (۱۰ و ۲۴٪) و β - پینن (۲۲ و ۷۰٪) برای درمان اضطراب و افسردگی در مدل موش مبتلا به آلزایمر مؤثرند (۳۵). در مطالعه‌ای دیگر نیز توانایی مهار استیل کولین استراز در دو گونه *F. subvelutina* و *F. angulata* با استفاده از روش المن ارزیابی شد که نتایج حاصل از آن نشان داد *F. angulata* دارای خواص آنتی کولین استرازی بوده و سبب کاهش بتا آمیلوئید که در بهبود آلزایمر بسیار مهم است، می‌شود (۳۶). بلوچ‌نژاد و همکاران در سال ۱۳۹۰ گزارش دادند تجویز

References:

- Farbood Y, Sarkaki A, Dolatshahi M, Mansouri SMT, Khodadadi A. Ellagic acid protects the brain against 6-hydroxydopamine induced neuroinflammation in a rat model of Parkinson's Disease. Basic Clin Neurosci J 2015;6(2):83-90. Link
- Schwartz RK, Huston JP. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. Neurotoxicology 1997;18(3):689-708. Link
- Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: Mechanisms and models. Neuron 2003;39(6):889-909. Link
- Suzuki K, Okada K, Wakuda T, Shinmura C, Kamen Y, Iwata K, et al. Destruction of dopaminergic neurons in the midbrain by 6-hydroxydopamine decreases hippocampal cell proliferation in rats: Reversal by fluoxetine. PloS one 2010;5(2):e9260. Link
- Arashpou R, Ghorbanian M, Kashani MG, Lashkarbolouki T, Mahdih Tamadoni. Bilateral substantia nigra pars compacta-lesioned as a model for memory impairment of parkinson's disease in rats. Knowl Health 2015;9(4):8-16. [Full Text in Persian] Link
- Liu B, Dluzen DE. Oestrogen and nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration: animal models and clinical reports of Parkinson's disease. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 2007;34(7):555-65. Link
- Kordower JH, Goetz CG. The first miracle in neurodegenerative disease: The discovery of oral levodopa. Brain Res Bull 1999;50(5-6):377-8. Link

8. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. Am J Clin Nutr 1999;70(3Suppl):491S-9S. Link
9. Mahmoodi R, Zanganehnejad Z, Setorki M. Effect of hydroalcoholic extracts of thyme on movement disorders, depression and pain caused by the injection of 6-hydroxydopamine in rat model of parkinson's. J Babol Univ Med Sci 2017;19(1):48-54. [Full Text in Persian] Link
10. Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Mafakheri M. Protective effects of aqueous extract of silybum marianum in 6-hydroxydopamine-induced model of parkinsonism in male rat: A behavioral, biochemical and histological study. Koimesh 2011;12(4):459-65. [Full Text in Persian] Link
11. Van Kampen J, Robertson H, Hagg T, Drobitch R. Neuroprotective actions of the ginseng extract G115 in two rodent models of Parkinson's disease. Exp Neurol 2003;184(1):521-9. Link
12. Fallah- Mohammadi Z, Aghasi M, Ahmadi- Kordasai M. Neuroprotective effects of exercise with hydroalcoholic extraction of *Eriobotrya japonica* on MANF in the Brainstem of parkinson's rats. J Shahrekord Univ Med Sci 2014;16(3):43-52. [Full Text in Persian] Link
13. Hosseini N, Akbari M, Ghafarzadegan R, Changizi Ashtiyani SR. Total phenol, antioxidant and antibacterial activity of the essential oil and extracts of *Ferulago angulata* ssp. *Angulata*. J Med Plant 2012;11(43):80-9. [Full Text in Persian] Link
14. Sodeifian G, Ansari K, Bamoniri A, Mirjalili BF. Study of chemical composition of the essential oil of *Ferulago angulata* (schelcht) Boiss from Iran using supercritical fluid extraction and nano scale injection. Dig J Nanomat Biostruct 2011;6(1):161-8. Link
15. Basile A, Sorbo S, Spadaro V, Bruno M, Maggio A, Faraone N, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of coumarins from the roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae). Molecules 2009;14(3):939-52. Link
16. Rosselli S, Maggio AM, Faraone N, Spadaro V, Morris-Natschke, SL, Bastow KF, et al. The cytotoxic properties of natural coumarins isolated from roots of *Ferulago campestris* (Apiaceae) and of synthetic ester derivatives of aegelinol. Nat Prod Commun 2009;4:1701-6. Link
17. Baser KH, Demirci B, Demirci F, Hashimoto T, Asakawa Y, Noma Y. Ferulagone: A new monoterpene ester from *Ferulago thirkeana* essential oil. Planta Med 2002;68(6):564-7. Link
18. Rafieirad M, Zangenehnezhad Z, Eydipour Z. Effects of oral *Ferulago angulata* hydroalcoholic extract on lipid peroxidation induced by ischemia hypoperfusion in the hippocampus rat. Int J Biol Pharm Allied Sci 2014;3(2):157-64. Link
19. Sharifi F, Rafieirad M, Sazegar H. Effects of *Ferulago angulata* Extract Against Oxidative Stress Induced by 6-hydroxydopamine in Rats. J Med Plan 2015;1(53):34-44. [Full Text in Persian] Link
20. Goudarzi S, Rafieirad M. Evaluating the effect of α -pinene on motor activity, avoidance memory and lipid peroxidation in animal model of Parkinson disease in adult male rats. Res J Pharm 2017;4(2):53-63. Link
21. Rabiee Z, Davoodizade Z, Bijad E, Rafieian-kopaei M. Evaluation of the effects of grape seed oil on the anxiety level and motor coordination of male wistar rats. J Babol Univ Med Sci 2016;18(6):52-8. [Full Text in Persian] Link
22. Sarkaki A, Zare FN, Farbood Y, Pilevarian AA. Impaired movements in 6-OHDA induced Parkinson's rat model improves by pomegranate seed hydroalcoholic extract. Health Med J 2013;7(2):348-58. Link
23. Mirzapour S, Rafieirad M, Rouhi L. Hydroalcoholic extract of *ferulago angulata* improves memory and pain in brain hypoperfusion ischemia in rats. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2015;10(1):e17451. Link
24. Martinez J, Moreno JJ. Effect of resveratrol, a natural polyphenol compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production. Biochem Pharmacol 2000;59(7):865-70. Link
25. Mocchegiani E, Carlos BF, Fiorella M. Brain, aging: Role of zinc ion availability. J Prog Neurobiol 2005;75(6):367-90. Link

26. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(7):1162-9. Link
27. Aarsland D, Bronnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11(4):371-8. Link
28. Tarawneh R, Galvin JE. Potential future neuruprotective therapies for neurodegenerative disorders and stroke. *Clin Geriatr Med* 2010;26(1):125-47. Link
29. Thirupurasundari CJ, Padmini R, Devaraj SN. Effect of berberine on the antioxidant status, ultrastructural modifications and protein bound carbohydrates in azoxymethane-induced colon cancer in rats. *Chem Biol Interact* 2009;177(3):190-5. Link
30. Pires JGP, Bonikvski V, Futuro-Neto HA. Acute effects of selective serotonin reuptake inhibitors on neuroleptic-induced catalepsy in mice. *Brazilian J Med Biol Res* 2005;38(12):1867-1872. Link
31. Tamburella A, Micale V, Mazzola C, Salomone S, Drago F. The selective norepinephrine reuptake inhibitor atomoxetine counteracts behavioral impairments in trimethyltin-intoxicated rats. *Eur J Pharmacol* 2012;683(1-3):148-54. Link
32. Ebrahimi Atena, Hajizadeh Moghaddam A. The effect of hydroalcoholic extract of olive leaf on learning and memory deficit induced by dopaminergic neurons impairment in male rat. *Daneshvar* 2015;22(117):1-8. [Full Text in Persian] Link
33. Nworu CS, Akah PA, Okoye FB, Esimone CO. Inhibition of pro-inflammatory cytokines and inducible nitric oxide by extract of Emilia sonchifolia L. aerial parts. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34(6):925-31. Link
34. Khanahmadi M, Rezazadeh SH. Review on Iranian medicinal plants with antioxidant properties. *J Med Plant* 2010;9(30):19-32. Link
35. Bagci E, Aydin E, Mihasan M, Maniu C, Hritcu L. Anxiolytic and antidepressant-like effects of Ferulago angulata essential oil in the scopolamine rat model of Alzheimer's disease. *Flavour Fragr J* 2016;31(1):70-80. Link
36. Hajimehdipoor H, Shekarchi M, Aghighi A, Hamzeloo-Moghadam M. Evaluating the acetylcholinesterase inhibitory activity of Ferulago angulata and Ferulago subvelutina. *Res J Pharmacogn* 2014;1(2):39-43. Link