مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۴، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۵
صفحه: ۴۲۰-۴۰۹

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 24, No.5, Aug 2016
Pages: 409-420

بررسی اثر عصاره آبی کندر (Boswellia Serrata) بر حجم آسیب بافتی و نقص‌های نورولوژیک در مدل سکته مغزی موش صحرایی

زهرا زلفخانی[۱]، مهدی رهنما*[۲]

چکیده

مقدمه: سکته مغزی سومین عامل مرگ‌ومیر در کشورهای صنعتی بعد از بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان است. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین اثر عصاره آبی کندر بر کاهش حجم سکته مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرایی انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از پنج گروه ۷ تایی موش صحرایی نر استفاده شد. این گروه‌ها شامل کنترل، شم و سه گروه آزمایشی بودند که دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره آبی کندر را به صورت خوراکی از طریق گاواژ به مدت ۳۰ روز دریافت نمودند. گروه کنترل آب مقطر دریافت می‌کرد، در حالی که در گروه شم تیمار و القای ایسکمی صورت نمی‌گرفت. دو ساعت بعد از آخرین دوز گاواژ شده، هر گروه ۷ تایی به منظور اندازه‌گیری حجم سکته مغزی و ارزیابی اختلالات نورولوژیک تحت جراحی مدل انسداد شریان میانی مغز قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: پیش تیمار با عصاره آبی کندر با دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه ایسکمی تفاوت معنی‌داری را نشان داد. میانه امتیازهای نورولوژیک با مصرف عصاره کندر به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه ایسکمی معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، عصاره آبی کندر می‌تواند باعث کاهش حجم آسیب بافتی ناشی از سکته مغزی و محافظت عصبی شود.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی، حجم سکته مغزی، عصاره آبی کندر، نقص نورولوژیک

۱- کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان
۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۲۱۴۱۳۹۶۹، پست الکترونیکی: Meh_rahnema@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۲۳

مقدمه

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) سکته فقدان سریع عملکرد مغزی در جریان اختلال در خون‌رسانی مغز است (۱). سکته مغزی سومین عامل مرگ‌ومیر و ناتوانی در کشورهای صنعتی است و در صورت زنده ماندن، عوارضی چون فلج ناحیه‌ای از بدن و مشکلاتی در حافظه، فکر کردن، حرف زدن و حرکت کردن را به وجود می‌آورد. ۱۵ درصد سکته‌ها به علت هموراژی (خونریزی دهنده) و ۸۵ درصد توسط ایسکمی به وقوع می‌پیوندد. ایسکمی در اثر عواملی چون ترومبوز، آمبولی و کاهش خون‌رسانی سیستمیک به وجود می‌آید (۲). ایسکمی کانونی بخش‌های محدود و مشخصی از مغز یعنی کپسول داخلی، هسته دمدار یا کورتکس را به طور عادی از طریق انسداد شریان میانی مغز (MCAO(Middle Cerebral Artery Occlusion) تحت تأثیر قرار می‌دهد. ایسکمی کانونی در پاسخ به انسداد شریان میانی مغز به طور گذرا یا دائمی رخ می‌دهد. مشخصاً ایسکمی کانونی یک مرگ غیر قابل اجتناب در طی چند دقیقه اول سکته در ناحیه‌ای است که هیچ‌گونه جریان خون و در نتیجه هیچ ATPای وجود ندارد، این ناحیه به نام «کانون ایسکمی» شناخته می‌شود. بافتی که از لحاظ الکتریکی خاموش است و به سختی مقدار کافی جریان خون به‌منظور زنده ماندن می‌گیرد، ناحیه‌ای که به آن «پنومبرای ایسکمی» می‌گویند. در مدل ایسکمیMCAO کانون معادل ناحیه زیر قشری و پنومبرا معادل ناحیه قشری مغز است (۳).

ایسکمی مغزی گذرا به وسیله هیپوکسی در یک دوره زمانی کوتاه مشخص می‌شود که به‌وسیله یک دوره طولانی ادامه می‌یابد که در این مرحله با یک جریان خون که به خوبی اکسیژن دار است؛ مشروب می‌شود. خون‌رسانی مجدد مقدار زیادی از رادیکال‌های آزاد را در بافت تولید می‌کند که به طور خاص عامل تخریب ماکرومولکول‌هایی نظیر پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و غشاهای سلولی هستند. نتیجه نهایی پاتوفیزیولوژیک متغیر است که به اندامک‌های درون سلولی یا ماکرومولکول‌های تحت تأثیر واقع شده بستگی دارد (۴). مطالعات برای توسعه عوامل نوروپروتکتیو به منظور درمان سکته بر آنتی اکسیدان‌ها متمرکز شده‌اند. آنتی‌اکسیدان‌ها در بسیاری از آزمایش‌ها در محیط‌های آزمایشگاهی و محیط‌های زنده بکار گرفته شده‌اند و برخی از آن‌ها نیز در مطالعات بالینی بررسی شده‌اند (۵). پلی‌فنول‌ها به فلاوونوئیدهای فنولیک تقسیم می‌شوند (۶). فعالیت آنتی‌اکسیدانی فلاوونوئیدها بسیار مهم به نظر می‌رسد. به علاوه فلاوونوئیدها به عنوان عامل مهمی جهت مهار پراکسیداسیون لیپیدها، تجمع پلاکت‌ها، کنترل شکنندگی و نفوذپذیری مویرگ‌ها، فعالیت‌های آنزیمی سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز شناخته شده‌اند. آن‌ها این اعمال را به خاطر اثرات آنتی‌اکسیدانی و قدرت حذف کنندگی رادیکال‌های آزاد انجام می‌دهند (۷،۸،۹). فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی قوی فلاوونوئیدها بر ضد رادیکال‌های آزاد به توانایی هیدروژن دهندگی آن‌ها نسبت داده می‌شود (۱۰). پیشنهاد شده است که آنتی‌اکسیدانت‌های گیاهی ممکن است از آسیب‌های مغزی پیشگیری کنند یا صدمات مغزی ناشی از ایسکمی- خون‌رسانی مجدد را درمان کنند؛ بنابراین، آن موضوع جالبی است که اثرات آنتی اکسیدانت‌ها و حذف‌کنندگان یا عوامل به دام انداز رادیکال‌های آزاد برای استفاده به عنوان عوامل بنیادی حفاظتی مغز در برابر آسیب‌های متنوع مغزی نظیر آسیب مغزی ناشی از ایسکمی- خون‌رسانی مجدد مطالعه شوند (۱۱).

کندر، گیاهی از خانواده Burseraceae است که در راسته افراها قرار دارد (۱۲) و شامل ۶۰۰ گونه است که مهم‌ترین آن‌ها Boswellia cateri، Boswellia fererena، Boswellia serrata و Boswellia papyrifera می‌باشند؛ که از آن‌ها کندر یا کندور یا لبان با نام‌های Fran kincense Gumolibanum و Sali guggal به دست می‌آید که یک نوع رزین معطر است (۱۳). هیچ یک از گونه‌های نام برده بالا که تولید کندر می‌نمایند در ایران موجود نمی‌باشند. گونه B. serrata در مناطق مختلف هندوستان می‌روید (۱۴). اصلی‌ترین ماده تشکیل‌دهنده رزین کندر که به صورت آزاد و یا در ترکیب با مواد دیگر وجود دارد، بوسولیک اسیدها می‌باشند که گروهی از

ترپنوئیدهای پنتا سیکلیک هستند (۱۵). از مشتقات مهم بوسولیک اسیدها می‌توان به بتا- بوسولیک اسید، ۳- استیل بتا- بوسولیک اسید و ۳- استیل ۱۱- کتو بتا بوسولیک اسید اشاره نمود (۱۶). رزین بوسولیا هزاران سال است که در طب سنتی، روم و یونان استفاده می‌شود. حکیمان رزین کندر را در درمان بیماری‌های سرطان، اسهال و تب مؤثر دانسته‌اند. بر اساس طب سنتی، کندر جهت درمان ناراحتی‌های تنفسی، بیماری‌های گوارشی، درد مفاصل و التهاب استفاده می‌شده است (۱۴). عوارض جانبی آن در انسان بسیار کم و قابل چشم‌پوشی است و فقط در مواردی تهوع، رفلاکس مشاهده شده است. هیچ گزارشی در مورد تداخل دارویی جدی آن با داروها گزارش نشده است (۱۷). طی مطالعات مختلف به اثرات هیپوگلیسمیک کندر اشاره شده است. طی مطالعه‌ای حیوانی مشخص گردید فرمولاسیون گیاهی حاوی رزین کندر (به عنوان یکی از مواد تشکیل دهنده)، اثر خوبی در کاهش قند خون موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین از خود نشان می‌دهد که این اثر با فن فورمین قابل مقایسه است (۱۸). Yassin NA و همکاران در سال ۲۰۱۳ به بررسی اثرات پیشگیری کننده عصاره آبی کندر در درمان بیماری آلزایمر در موش‌های صحرایی پرداختند. آن‌ها بیان نمودند موش‌هایی که عصاره کندر را با دوزهای بالا دریافت کرده بودند بعد از انجام تست استرس‌های رفتاری و آزمون T ماز (زمان رسیدن موش‌ها به غذا در قفس)، فعالیت موش‌ها در قفس افزایش یافت. همچنین زمان رسیدن موش‌ها به غذا در آزمون T ماز به میزان قابل توجهی کاهش یافت. در نتیجه نتایج این مطالعه مشخص نمود عصاره آبی کندر در دوزهای بالا می‌تواند در درمان و پیشگیری بیماری آلزایمر مفید واقع شود (۱۹). در مطالعه دیگری در هند، مشخص شد عصاره ریشه و برگ بوسولیا سبب کاهش سطح قند خون موش‌های صحرایی دیابتی شده با آلوکسان می‌شود (۲۰). بهشتی و همکاران در سال ۱۳۹۳ به بررسی اثر کندر بر روی مدل بیماری آلزایمر ناشی از استرپتوزوتوسین پرداختند. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد کندر خطر ابتلا به آلزایمر ناشی از استرپتوزوتوسین را کاهش می‌دهد. آن‌ها بیان کردند مطالعات بیشتر با تأکید بر ترکیبات مؤثر کندر می‌تواند منجر به ساخت داروهای کاهش دهنده احتمال ابتلا به بیماری آلزایمر شود (۲۱). در مطالعه دیگری صادقی و همکاران در سال ۱۳۹۳ به بررسی تأثیر عصاره آبی کندر بر یادگیری و حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر پرداختند. نتایج مطالعات آن‌ها مشخص نمود که مصرف کندر یادگیری و تشکیل حافظه فضایی موش صحرایی را در بررسی به روش ماز آبی موریس تسهیل می‌نماید (۲۲). با توجه به مطالب گفته شده و نبود بررسی در زمینه اثرات محافظت عصبی کندر در درمان سکته مغزی، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین اثر عصاره آبی کندر بر کاهش حجم سکته مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرایی انجام گرفت.

روش بررسی

این تحقیق به روش تجربی انجام شد. موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد با غذای استاندارد موش‌های صحرایی نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به ۵ گروه اصلی تقسیم شدند که هر کدام شامل ۷ حیوان بود. سه گروه آزمایشی به مدت ۳۰ روز عصاره آبی کندر را به صورت خوراکی و از طریق گاواژ، با دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه کنترل آب مقطر دریافت کرد و در گروه شم تیمار و القای ایسکمی صورت نگرفت. دو ساعت بعد از آخرین تیمار، هر گروه اصلی تحت جراحی مدل (MCAO) انسداد شریان میانی مغز قرار گرفت. موش‌های صحرایی برای اندازه‌گیری حجم سکته مغزی و ارزیابی اختلالات نورولوژیکی مورد مطالعه قرار گرفتند. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی بود (۲۳).

روش تهیه عصاره آبی گیاه کندر:

گیاه کندر از عطاری معتبر از استان زنجان خریداری شد و از نظر تاکسونومیکی توسط هرباریوم دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان به تائید رسید. برای تهیه عصاره آبی کندر: قطعات کندر تا حد ممکن ساییده شدند و به

صورت پودر درآمدند. ۲۰۰ گرم از پودر حاصل در ۲۰۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل شد و به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری شد تا به خوبی خیسانده شود. پس از آن کندر خیسانده شده در بن ماری ۶۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان حل شدن بخش محلول کندر حرارت داده شد. سپس محلول حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و با آب مقطر به حجم یک لیتر رسانده شد. عصاره را در ظرف شیشه‌ای تیره با درپوش ریخته و تا زمان استفاده در یخچال قرار می‌دهیم (۲۴).

ایجاد مدل سکته مغزی و ارزیابی حجم سکته:

دو ساعت بعد از آخرین تیمار، در هر گروه اصلی که شامل ۷ سر موش بود، شریان میانی مغز مسدود شد تا برای اندازه‌گیری حجم سکته مغزی مورد استفاده قرار گیرند. گروه شم جراحی شد ولی ایسکمی مغزی در آن‌ها ایجاد نشد. برای ایجاد مدل سکته مغزی (انسداد شریان میانی مغزی) موش‌ها بعد از توزین، با داروی کلرال هیدارت (شرکت مرک آلمان) به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بی‌هوش شدند. جراحی مدل‌سازی انسداد شریان میانی مغز ((Middle Cerebral Artery Occlusion (MCAO) مطابق دستورالعمل لونگا و همکاران انجام شد (۲۵). به طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون ۰-۳ وارد شریان کاروتیدی خارجی ((External Carotid Artery (ECA) می‌شد و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی از طریق عبور از شریان کاروتیدی داخلی ((Internal Carotid Artery (ICA) و درحالی که رگ پتریگوپالاتین بسته بود پیش می‌رفت. در اثر تماس نخ بخیه و شریان قدامی مغزی (Anterior Cerebral Artery (ACA)) جریان خون از هر طرف به سوی شریان میانی مغز ((Middle Cerebral Artery (MCA) بسته شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنه شریان کاروتیدی خارجی مشخص شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. ارزیابی حجم آسیب بافتی به این صورت انجام شد، ۲۴ ساعت بعد از القای ایسکمی حیوانات تحت بیهوشی عمیق با داروی کلرال هیدرات به میزان ۸۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کشته شده و مغزها به دقت خارج شدند و در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه در سالین سرد قرار گرفتند. سپس، مغز موش‌های صحرایی در ماتریکس مغز قرار گرفت و به طور کرونال به مقاطع ۲ میلی‌متر با استفاده از دستگاه ماتریکس مغزی برش داده شدند. این مغزها به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۲ درصد ۲،۳،۵- تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTC شرکت مرک آلمان) در دمای ۳۷ درجه سیلسیوس برای رنگ‌آمیزی حیاتی انکوبه شدند. در پایان با دوربین دیجیتالی از برش‌ها عکس گرفته و به کامپیوتر منتقل و سطح ناحیه ضایعه دیده با استفاده از نرم‌افزار Uthscsa Image Tools اندازه‌گیری می‌شد. برای محاسبه حجم، سطح ضایعه مقاطع در ضخامت برش ضرب می‌شد. حجم کل ضایعه مغزی نیز از حاصل جمع ضایعات در هفت برش مغزی به دست می‌آمد (۲۶).

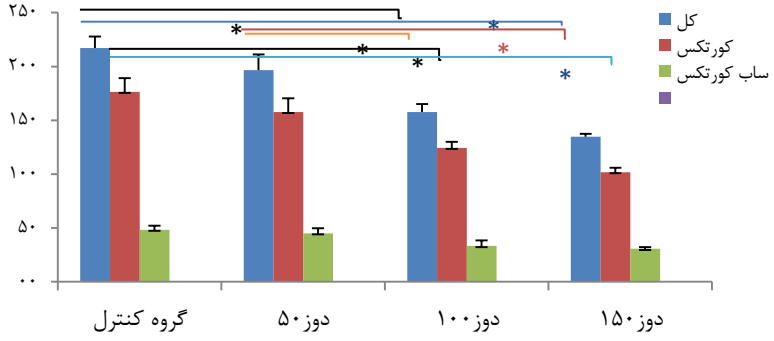
ارزیابی رفتاری حاصل از سکته

معاینه‌های نورولوژیک بعد از ۲۴ ساعت از خون‌رسانی مجدد انجام شد. از شروع انسداد تا قربانی شدن حیوان مراقبت‌های ویژه انجام شد. یافته‌های عصبی حرکتی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شد: شماره صفر (۰) هیچ‌گونه عارضه نورولوژیک نشان نمی‌دهد، شماره یک (نارسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی) یک نقص نورولوژیک کانونی خفیف در نظر گرفته می‌شود. شماره دو (به چپ چرخیدن) نقص نورولوژیک کانونی متوسط؛ شماره سه (افتادن به سمت چپ) نقص کانونی شدید؛ رت‌های شماره ۴ به طور خودبه‌خودی نمی‌توانند راه بروند و سطح هوشیاری پایین دارند و رت‌هایی که طی ۲۴ ساعت بعد از جراحی می‌میرند در صورتی که بعد از رنگ‌آمیزی بخش وسیعی از مغزشان آسیب دیده باشد و مرگ منحصر به سکته مغزی باشد، به آن شماره ۵ داده می‌شود (۲۷). تمام آنالیزها با کمک نرم‌افزار SPSS انجام شد. داده‌های مربوط به حجم آسیب بافتی با استفاده از آزمون Anova و ارزیابی اختلالات عصبی-حرکتی توسط آزمون Mann-Whitney تجزیه و تحلیل شدند. $P<0/05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌های پژوهش:

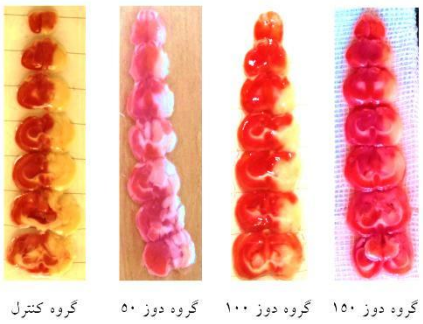
پیش تیمار با عصاره آبی کندر سبب کاهش حجم سکته مغزی کل به ترتیب در دوز ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم

(۱۳۸/۹۹±۲۲/۳۶)، (۹۳/۲۱±۹/۵۶) نسبت به گروه کنترل (۲۲۵/۰۴± ۱۶/۴۳) گردید (P<۰/۰۵). همچنین حجم سکته مغزی در نواحی پنومبرا (کورتکس) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد. پیش تیمار با عصاره کندر برای ۳۰ روز سبب کاهش حجم آسیب بافتی در ناحیه پنومبرا در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۷۲/۹۹±۷/۴۸)، (۶۶/۳۶±۶/۱۹) نسبت به گروه کنترل گردید (P<۰/۰۵). لازم به ذکر است در ناحیه ساب کورتکس اختلافی از لحاظ آماری بین گروه‌ها مشاهده نشد (نمودار ۱، شکل ۱).



نمودار ۱: میزان ضایعه ایسکمیک مغزی در مناطق کل، کورتکس و ساب کورتکس مناطق مغزی

واحد دوز عصاره آبی کندر میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز است، مدت تیمار ۳۰ روز بوده است، *P< ۰/۰۵، n=۷ رت در هر گروه



شکل ۱: اثر دوزهای مختلف عصاره آبی کندر بر حجم سکته مغزی

کاهش میزان آسیب بافتی و اختلالات عصبی- حرکتی، اثر پدیده تحمل به ایسکمی حاصل از مصرف عصاره آبی کندر را اثبات نمود، در واقع این تحمل در ناحیه پنومبرا و نه در کانون ایسکمی به وجود آمد، زیرا میزان ضایعه مغزی در نواحی کانونی ایسکمی در گروه‌های تیمار شده با گروه شاهد تفاوتی نداشت.

واحد دوز عصاره میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز است.

آثار عصاره آبی کندر بر اختلالات نورولوژیکی:

میانه امتیاز نقص‌های نورولوژیکی با مصرف عصاره آبی کندر به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۱۰۰ و ۱۵۰ نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود(جدول ۱).

جدول ۱: توزیع تعداد امتیازهای نورولوژیک در هر گروه آزمایشی

گروه‌های آزمایشی	تعداد						میانه
	۰	۱	۲	۳	۴	۵	
گروه کنترل	۰	۱	۱	۲	۱	۲	۳
گروه دوز ۵۰	۰	۱	۲	۱	۲	۱	۳
گروه دوز ۱۰۰	۳	۱	۲	۱	۰	۰	۱
گروه دوز ۱۵۰	۴	۱	۲	۰	۰	۰	۰

بحث

سکته مغزی ایسکمیک از توقف دائمی یا موقت جریان خون قسمتی از مغز ناشی می‌شود. به جهت پیچیدگی عوامل پاتوفیزیولوژیک دخیل در ایجاد ضایعه ایسکمیک مغزی هنوز درمان مؤثری برای آن پیدا نشده است. تنها درمان پذیرفته شده تزریق داخل وریدی فعال کننده پلاسمینوژن بافتی است که محدوده درمانی ۳ ساعته دارد و تنها ۵ درصد از بیماران امکان برخورداری از این درمان دارند (۲۸). مصرف داروهای گیاهی و گیاهان دارویی در کشورهای مختلف رو به افزایش است و این به دلیل به اثبات رسیدن اثربخشی آن‌ها در جوامع علمی و نگرانی در خصوص عوارض داروهای شیمیایی و محدودیت‌های مصرف طولانی مدت آن‌ها است. امروزه داروهای گیاهی به عنوان درمان جایگزین با عوارض کمتر یا مکمل درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲۹). مدرک قابل توجهی برای نقش مواد غذایی آنتی‌اکسیدانت در حفاظت و نگهداری سلامت وجود دارد به گونه‌ای که به عنوان یک عامل کاهش دهنده بیماری‌های ایجاد شده توسط رادیکال‌های آزاد عمل می‌کنند (۳۰،۳۱). آنتی‌اکسیدان‌ها با دادن اتم هیدروژن به رادیکال‌های آزاد از گسترش واکنش‌های زنجیره‌ای اکسیداسیون جلوگیری می‌کنند. به این ترتیب می‌توان گفت که کارایی و درجه تأثیر یک آنتی‌اکسیدان به سهولت جدا شدن اتم هیدروژن از آن مربوط می‌شود. همچنین این ترکیبات می‌توانند اثرات مهاری بر روی آنزیم‌های دخیل در سنتز لیپید نظیر لیپوژناز داشته باشند و باعث کاهش کلسترول و اکسیداسیون لیپید به دلیل وجود ساختمان پلی‌فنلی شوند (۹،۱۰).

به دنبال کاهش یا قطع جریان خون موضعی مغز، سلول‌های عصبی در مرکز قطع جریان سلول عصبی در همان دقایق اولیه سکته مغزی از بین می‌روند و آسیب های اولیه را ایجاد می‌کنند؛ اما سلول‌های عصبی که در حاشیه مرکز قطع جریان خون (ناحیه پنومبرا) قرار دارند، زنده و فاقد عملکرد طبیعی هستند و به تدریج ممکن است از بین بروند و آسیب ثانویه پس از سکته مغزی را به وجود آورند (۳۲). برای سلول‌های عصبی مستقر در ناحیه پنومبرا قابلیت بازیابی به وسیله داروهای نوروپروتکتیو متصور است (۳۳). پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که استرس‌های اکسیداتیو در پاتوژنز مرحله‌ی حاد سکته مغزی نقش محوری دارند (۳۲،۳۴). ایجاد ایسکمی موضعی- موقتی، باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، نیتریک اکساید و کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مثل سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون و کاتالاز می‌شود (۳۵). کاهش سطح فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان‌ها در طول ایسکمی مغزی و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیدان‌ها، مسیرهای سیگنالینگ آسیب‌رسان مختلفی از جمله مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را فعال می‌کنند و باعث افزایش آسیب و در نهایت مرگ سلولی می‌شوند (۳۴،۳۵). ترکیب‌های فلاوونوئیدی، نقش اساسی در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیکی بدن بازی می‌کنند و نشان داده شده است که برای قلب، رگ‌های خونی، کبد، سیستم ایمنی، بافت‌های همبند، غده آدرنالی، کلیه‌ها، سیستم عصبی و ماهیچه‌ای، از اهمیت خاصی برخوردارند و به میزان زیادی جذب و تأثیر ویتامین C را در جلوگیری از نشت مویرگ‌ها افزایش می‌دهند و به همین دلیل، این مواد را ویتامین P نام‌گذاری کرده‌اند. ترکیب‌های فلاوونوئیدی از تشکیل مواد سمی مانند مالون دی آلدئید و استالدئید نیز جلوگیری می‌کنند، چرا که تجمع این ترکیب‌ها، باعث تخریب پروتئین و DNA می‌شود. خواص ضد التهابی و ضد تشنجی نیز در مورد فلاوونوئیدها به اثبات رسیده است (۳۶).

گیاه کندر با نام علمی Boswellia serrata تاریخچه غنی طبی دارد. در مطالعات قبلی اثرات فارماکولوژیک متعددی چون کاهش قند خون (۲۰)، کاهش تنگی نفس و آسم (۳۷)، مهار سلول‌های سرطانی (۳۸) برای این گیاه گزارش شده است، هر چند مکانیسم دقیق اثرات محافظتی گیاه کندر در خصوص اثرات محافظتی در کاهش حجم ضایعه و ادم ایسکمیک مغزی به طور کامل روشن نیست؛ اما به نظر می‌رسد اثرات آنتی‌اکسیدانی در این خصوص مطرح باشد. مغز به طور منحصر

به فردی به اثرات سیتوتوکسیک رادیکال‌های آزاد اکسیژن حساس است تولید مقادیر زیاد محصولات فعال اکسیژن به ویژه بعد از برقراری مجدد جریان خون در ناحیه ایسکمیک مغز به غشاهای سلولی آسیب می‌زند (۳۹). گزارش شده است که تجویز عوامل آنتی‌اکسیدان قبل از ایجاد ایسکمی موضعی مغز در مطالعات آزمایشگاهی اثر محافظتی در برابر آسیب ایسکمیک مغز ایجاد می‌کند (۴۰). از آنجایی که آنتی‌اکسیدان‌ها باعث کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و سکته می‌شوند (۴۱)؛ بنابراین نیاز به آنتی‌اکسیدان‌های قوی با سمیت کمتر و اثربخشی بیشتر یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر است. امروزه بسیاری از متخصصین تغذیه برای تأمین آنتی‌اکسیدان‌های مورد نیاز بدن، مصرف گیاهان، میوه‌جات و سبزی‌ها را توصیه می‌نمایند زیرا معمولاً مصرف آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی عوارض جانبی کمتر و درمان بهتری ایجاد می‌نمایند (۴۲).

نظر به این‌که این گیاهان یکی از منابع مهم آنتی‌اکسیدانی می‌باشند، تحقیق در این زمینه رو به افزایش است. گیاهانی که غنی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بوده باعث حفاظت سلول‌ها از آسیب‌های اکسیداتیو می‌شوند (۴۳). آسیب‌های اکسیداتیو به شرایطی گفته می‌شود که تعادل فیزیولوژیکی بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به هم خورده و در جهت اکسیدان‌ها پیش می‌رود و آسیب‌های جدی به بافت‌ها وارد می‌شود. استرس اکسیداتیو سبب تشکیل ROS و گونه‌های واکنشی نیتروژن (RNS: Reactive Nitrogen Species) شده و مکانیسم‌های متعدد مخربی چون مهار عملکرد میتوکندری، افزایش سطح کلسیم، آسیب خون‌رسانی مجدد و التهاب را به وجود می‌آورد (۴۴). در همین رابطه Hartman RM و همکاران در سال ۲۰۱۲ با بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی گیاه کندر بیان نمودند عصاره کندر میزان ادم را در مدل کولیت آزمایشگاهی کاهش می‌دهد و باعث افزایش فعالیت فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی از جمله سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز می‌شود (۴۵). در مطالعه دیگری Arieh M و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که ترکیبات فنلی مشتق شده از گیاه کندر باعث کاهش اثرات التهابی روی مغز و حفاظت نورونی می‌شود (۴۶). D Catanzaro و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی عصاره آبی کندر بر روی سلول‌های اپیتلیالی روده در معرض آسیب‌های التهابی پرداختند. آن‌ها بیان نمودند عصاره آبی کندر در دوزهای بالا می‌تواند بسیاری از آسیب‌های التهابی مانند فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) همچنین بسیاری از گونه‌های واکنشی اکسیژن را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. نتایج این مطالعه مشخص کرد عصاره کندر با فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود باعث یکپارچگی عملکرد اپیتلیوم روده در مواجهه با آسیب‌های التهابی می‌شود (۴۷). Kirste S و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان دادند که گیاه کندر بدلیل ترکیبات فنلی و آنتی‌اکسیدانی بالای خود میزان ادم را در بیماران مبتلا به تومور مغزی کاهش داده و تا حدودی نیاز آن‌ها به مصرف داروهای شیمیایی را برطرف می‌نماید (۴۸). Cyrus Jalili و همکاران در سال ۲۰۱۴ به بررسی نقش حفاظتی عصاره آبی کندر در ناتوانی یادگیری ناشی از پنتیلن تترازول (PTZ) در موش‌های صحرایی پرداختند. در این مطالعه موش‌ها ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پنتیلن تترازول به مدت ۱۵ دقیقه از طریق تزریق داخل صفاقی دریافت کردند و به منظور بررسی اثر درمانی عصاره کندر بر روی نقص‌های شناختی، دوزهای ۰/۵۰ و ۱ گرم بر کیلوگرم در سه روز متوالی به حیوانات داده شد و سپس یادگیری احترازی با استفاده از دستگاه شاتل باکس مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این پژوهش مشخص نمود عصاره آبی کندر بسیاری از اثرات مخرب تشنج و عملکردهای شناختی را در موش‌های مبتلا به صرع به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (۴۹). Ding Y و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی اثرات حفاظتی ۱۱- کتوبوسولیک اسید که یک ترکیب تری ترپنوئید از عصاره کندر می‌باشد را در مدل سکته مغزی موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند. موش‌ها عصاره را با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. نتایج این مطالعه مشخص نمود سطح مالون دی آلدهید (MDA) کاهش و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در بافت مغز به طور قابل توجهی افزایش یافت. آن‌ها بیان کردند ۱۱- کتو بوسولیک

اسید می‌تواند نقش محافظت عصبی داشته باشد و میزان آسیب ایسکمیک مغزی را در مدل سکته مغزی موش صحرایی کاهش دهد (۲۳).

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد کندر به واسطه کاهش حجم آسیب بافتی و امتیاز نقص‌های نورولوژیک بتواند اثرات حفاظتی بر مغز اعمال کند و سبب ایجاد پدیده تحمل به ایسکمی گردد. احتمالاً کندر به واسطه ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فنلی خود سبب کاهش رادیکال‌های آزادشده و حجم آسیب بافتی و اختلالات حرکتی ناشی از آن را کاهش می‌دهد. البته اثبات این موضوع به مطالعه‌های بیشتری نیاز دارد.

از محدودیت‌های مطالعه می‌توان به مرگ‌ومیر حیوانات بعد از القای ایسکمی اشاره کرد که سبب کاهش نمونه‌ها می‌شد. برای جبران این محدودیت در ابتدای کار حیوانات بیشتری تیمار شدند و هنگام مرگ‌ومیر حیوانات جایگزین شدند. پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌های بعدی اثر حفاظتی و درمانی (تیمار، بعد از القای ایسکمی) عصاره کندر در دوزهای پایین‌تر و بالاتر مورد بررسی قرار گیرد و همچنین جداسازی مواد مؤثر و بررسی آن‌ها بر پارامترهایی مانند بیان مارکرهای استرس اکسیداتیو انجام گیرد.

References:

1- Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakanges AM, Schroll M. ***Stroke incidence, case fatality, and mortality in WHO MONICA project. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease.*** Stroke 1995; (3): 361-67.

2- Shaheen EL, Annette K, Magdalena H. ***Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: Therapeutic approaches.*** J Transl Med 2009; 7(1): 97-108.

3- Astrup J, Siesjo BK, Symon L. ***Thresholds in cerebral ischemia- The ischemic penumbra.*** Stroke 1981; 12(6): 723-25.

4- Bechman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. ***Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide.*** Proc Ntl Acad Sci USA 1990; 87(4): 1620-24.

5- Margaill I, Plotkine M, Lerouet D. ***Antioxidant strategies in the treatment of stroke.*** Free Rdic Biol Med 2005; 39(4): 429-43.

6- Rafieian-Kopaie M, Baradaran A, Rafieian M. ***Plants antioxidants: From laboratory of clinic.*** J Nephropathol 2013; 2(2): 152-53.

7- Middleton EJR, Kandaswarni C, Theoharides TC. ***The effects of plant Flavonoids on Mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease, and cancer.*** Pharmacological Rev 2000; 52(4): 673-751.

8- Hosseinpour M, Mobini- Dehkordi M, Saffar S, Teymuri T. ***Antiproliferative effects of Matricaria chamomilla on saccharomyces cerevisiae.*** J Herb Med Pharmacol 2013; 2(2): 49-51.

9- Rafieian- Kopaei M, Baradaran A, Rafieian M. ***Stress and the paradoxical effects of antioxidants.*** J Med Sci 2013; 18(7): 629.

10- Rafieian- Kopaei M. ***Medicinal plants and the human needs.*** J Herb Med Pharmacol 2012; 1: 1-2.

11- Baradaran A, Rbiei Z, Rafieian M, Rafieian M, Shirzad H. ***A review study medicinal plants affecting amnesia through cholinergic system.*** J Herb Med Pharmaco 2012; 1(1): 3-9.

12- Kulkarni RR, Patki PS, Jog VP, Gandage S, Gand Patwadhan B. ***Treatment of osteoarthritis with a herbomineral formulation: a double-blind, placebo- controlled, crossover study.*** J Ethno Pharmaco 1991; 33(1-2): 91-5.

13- Assimo Poulou AN, Zlatanos SN, Papageorgiou VP. ***Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrate.*** .Food Chem 2005; 92(4): 721-27.

14- Behnamrasuli M, Hoseinzadeh H, Ghafarimoghadam G. ***Empowering effect of frankincense extract on memory.*** Tarbiat Moalem Univ J of Sci 2001; 1-14.

15- Poeckel D, Werz O. ***Boswellic acids: biological actions and molecular targets.*** Curr Med Chem 2006; 13(28): 3359-69.

16- Rall B, Ammon HP, Safayhi H. ***Boswellic acids and protease activities.*** Phytomedicine 1996; 3(1): 75-6.

17- Singh GB, Atal CK. ***Pharmacology of an extract of salai guggal ex-Boswellia serrata, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent.*** Agents Action 1986; 13: (3-4): 407-12.

18- Al- Awadi F, Fatania H, Shamate U. ***The effect of plants mixture extract on liver gluconeogenesis in streptozocin induced diabetic rats.*** Diabetes Res 1991; 18(4): 163-68.

19- Yassin NA, El-Shenawy SM, Mahdy KA, Gouda NA, Marrie AE, Farrag AR. ***Effect of Boswellia serrata on Alzheimer's disease induced in rats.*** J Arab Soc Med Res 2013; 8: 1–11.

20- Kavitha JV, Rosario JF, Chandran J, Anbu Pand B. ***Hypoglycemic and other related effects of Boswellia glabra in alloxan induced diabetic rats.*** Indian J Physiol Pharmaco 2007; 51(1): 29-31.

21- Zaker SR, Beheshti S, Aghaie R, Noorbakhshnia M. ***Effect of olibanum on a rat model of Alzheimer's disease induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin.*** Physio Pharmaco 2015; 18(4): 477-89. [Persian]

22- Sadeghi F, Khalaj-Kondori M, Hosseinpour Feizi MA, Shaikhzadeh Hesari F. ***The effect of Aqueous extract of Boswellia on learning and spatial memory in adult male rats.*** ZUMS J 2014; 22(95): 122-31. [Persian]

23- Ding Y, Chen M, Wang M, Zheng T, Park J, Zhu Y, et al. ***Neuroprotection by acetyl-11-keto-β-Boswellic acid, in ischemic brain injury involves the NRF2/HO-1 defense pathway.*** Sci Rep 2014; 11(4): 7002.

24- Sadeghi F, Khalaj-Kondori M, Hosseinpour Feizi MA, Shaikhzadeh Hesari F. ***The effect of aqueous extract of Boswellia on learning and spatial memory in adult male rats.*** Zums J 2014; 22(95): 122-31. [Persian]

25- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. ***Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats.*** Stroke 1989; 20(1): 84-91.

26- Vakili A, Khorasani MZ. Effect of aminoguanidine on Post- ischemic damage in rodent model of stroke. Park J Pharm Sci 2008: 24-8.

27- Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. ***Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination.*** Stroke 1986; 17(3): 472-6.

28- Faure S, Oudart N, Javellaud J, Fournier A, Warnock DG, Achard JM. ***Synergistic protective effects of erythropoietin and olmesartan on ischemic stroke survival and post- stroke memory dysfunction in the gerbil.*** J Hypertens 2006; 24(1): 2255-61.

29- Dattner AM. ***From medical herbalism to phytotherapy in dermatology: back to future.*** Dermatol Ther 2003; 16(2): 106-13.

30- Asadi SY, Parsaei P, Karimi M, Ezzati S, Zamiri A, Mohammadizadeh F, et al. ***Effect of green tea (Camellia sinensis) extract on healing process of surgical in rat.*** Int J Surg 2013; 11(4): 3327-27.

31- Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Hashemi M, Rafieian- Kopaei M***. Clinical investigation of the acute effects of Pomegranate juice on blood pressure and endothelial in hypertensive individuals.*** ARYA Atheroscler 2013; 3(6): 326-31.

32- Doyle KP, Simon RP, Stenzel- Poore MP. ***Mechanisms of ischemic brain damage.*** Neuropharmaco 2008; 55(3): 310-18.

33- Segura T, Calleja S, Jordan J. ***Recommendations and treatment strategies for the management of acute ischemic stroke.*** Expert Opin Pharmacother 2008; 9(7): 1071-85.

34- Zheng YQ, Liu JX, Wang JN, Xu L. ***Effects of Crocin on reperfusion- induced oxidative/ nitrative injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia.*** Brain Res 2007; 1138: 86-94.

35- Saleem S, Ahmad M, Ahmad AS, Yousuf S, Ansari MA, Khan MB, et al. ***Effect of Saffron(Crocus sativus) on neurobehavioral and neurochemical changes in cerebral ischemia in rats.*** J Med Food 2006; 9(2): 246-53.

36- Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. ***Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications.*** J Clin Nutr 2001; 74(4): 418-25.

37- Gupta I, Parihar A, Malhotra P, Singh GB, Ludtke R, Safayhi H, et al. ***Effects of Boswellia serrate gum resin in patients with ulcerative colitis.*** Eur J Med Res 1997; 2(1): 37-43.

38- Takada Y, Ichikawa H, Badmaev V, Aqqarwai BB. ***Acetyl-11-keto-beta-Boswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-Kappa B and NF- Kappa B- regulated gene expression.*** J Immunol 2006; 176(5): 3127-40.

39- Chaudhary G, Sinha K, Gupta YK. ***Protective effect of exogenous administration of α- tocopherol in middle cerebral artery occlusion model of cerebral ischemia in rats.*** Fundom Clin Pharmaco 2003; 17(6): 703-07.

40- Peter Lipton. ***Ischemic cell death in brain neurons.*** Phsiol Rev 1999; 79(4): 1431-568.

41- Noghuchi N, Niki E. ***Phenolic antioxidants: A rationale for design and evaluation of novel antioxidant drug for atherosclerosis.*** Free Red Bio Med 2000; 28(10): 1538-46.

42- Frankel EN. ***Recent advances in lipid oxidation.*** J Sci Food Agric 1999; 37(4): 1027-38.

43- Kumaran A, Karunakaran RJ. ***Antioxidant and free radical scavenging activity of an aqueous extract of Coleus armaticus.*** Food Chemistry 2006; 97(1): 109-14.

44- Coyle JT, Puttfarcken P. ***Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders.*** Sci 1993; 262(5134): 689-95.

45- Hrtmann RM, Morgan Martins MI, Tieppo J, Fillmann HS, Marroni NP. ***Effect of Boswellia serrata on antioxidant status in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid.*** Did Dis Sci 2012; 57(8): 2038-44.

46- Arieh M, Neta R, Tatiana B, Alex S, Christian CF, Shai S, et al. ***Incensole acetate, an incense component, elicits phychoactivity by activating TRPV3 channels in the brain.*** FASEB J 2008; 22(8): 3024-34.

47- Catanzaro D, Rancan S, Orso G, Dall Acqua S, Brun P, Giron MC, et al. ***Boswellia serrata preserves intestinal epithelial barrier from oxidative and inflammatory damage.*** PLOS One 2015; 10(5): e0125375.

48- Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel- Tawab M, Gerbeth K, et al. ***Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo- controlled, double-blind pilot trial.*** Cancer 2011; 117(16): 3788-95.

49- Jalili C, Salahshoor MR, Moradi S, Pourmotabbed A, Motaghi M. ***The therapeutic effect of the aqueous extract of Boswellia serrata on the learning deficit in kindled rats.*** Int J Prev Med 2014; 5(5): 563-68.

Effect of the Aqueous Extract of (Boswelliaserrata)on Volume of Tissue Infract and Neurologic Deficits in Rat Stroke Model

Zahra Zolfkhani (MSc)[1], Mehdi Rahnema (PhD)[*2]

[1,2] Department of Physiology, Biology Research Center, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

Received: 25 Jan 2016 ***Accepted:*** 12 May 2016

Abstract

Introduction: After cardiovascular disease and cancer, stroke is the third most common cause of death in the most industrialized countries. The aim of study was assessment of relationship between the effect of Boswelliaserrata aqueous extracts infarct volume in rat stroke model.

Methods: Five groups, each consisting of 7 male wistar rats, were studied. The groups consisting of control, sham and three treatment groups received aqueous extracts Boswelliaserrata for 30 days (50,100 and 150mg/kg day, respectively). The control group received distilled water, while in ischemia induction and sham group they did not receive distrill water. Two hours after the last gavaged dose, overly group with 7 pieces operated for measurement of amount of infarct volume and neurologic deficits. (Middle Cerebral Artery Occlusion Model). The data were analyzed via ANOVA test.

Results: In comparison to the ischemia group, pre- treatment aqueous extracts Boswelliaserrata with the doses of 100 and 150 mg/kg body weight indicated a meaningful difference. In addition, median score of neurological violation was significantly reduced through aqueous extracts Boswelliaserrata consumption in the doses of 100 and 150 mg/kg body weight, compared to the ischemia group.

Conclusion:According to this study, aqueous extracts of Boswelliaserrata can reduce the amount of tissue damage caused by stroke and neurological protection.

Keywords: Brain ischemia; Stroke volume; Aqueous extracts Boswellia serrate; Neurologic deficits

This paper should be cited as:

Zahra Zolfkhani, Mehdi Rahnema. ***Effect of the aqueous extract of (boswelliaserrata) on volume of tissue infract and neurologic deficits in rat stroke model.*** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(5): 409-20.

****Corresponding author: Tel: 09121413969, email: Mehdi_Rahnema@yahoo.com***