جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

بررسی تأثیر عصاره گیاه خار مریم(سیلی مارین) بر میزان GFAP وحافظه فضایی مدل موشی بیماری آلزایمر

ابوالقاسم هادی نیا*
رویا آریانپور**
مهدی مهدی زاده***
رضا محمودی****
علی موسوی زاده*****
حمدالله دلاویز****
حمید پرحاجتی******
امیر قنبری**

* کارشناس ارشد ایمنی‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی شناسی
** کارشناس ارشد علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، گروه علوم تشریحی
*** دکترای علوم تشریحی، استاد دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
**** دکترای علوم تشریحی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی یاسوج ، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
***** پزشک عمومی، دارای گواهی‌نامه عالی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، معاونت بهداشتی استان، گروه مبارزه با بیماری‌ها
****** کارشناس ارشد علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

تاریخ وصول:۱۳۸۸/۹/۱۴
تاریخ پذیرش:۱۳۸۸/۱۰/۱۳

مؤلف مسئول: رویا آریانپور
پست الکترونیک:Roya_Aryan@yahoo.com

چکیده:

مقدمه و هدف: تحقیقات نشان داده است که خار مریم میزان بالایی از آنتی‌اکسیدان پلی‌فنلیک را دارا می‌باشد و دارای اثرات حمایتی در بیماری‌های تخریب نورونی است. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر عصاره گیاه خار مریم(سیلی مارین) بر میزان GFAP و حافظه فضایی مدل موشی بیماری آلزایمر بود.

مواد وروش ها: این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد. تعداد ۳۰ سر موش نر ویستار انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه مساوی شاهد، درمان و ضایعه تقسیم شدند. موش‌های دو گروه درمان و ضایعه در دستگاه استریوتاکسیک ثابت شده و با تزریق ایبوتونیک اسید محلول در سرم فیزیولوژی در هسته NBM مغز آنها آلزایمری شدند و موش‌های گروه شاهد مورد عمل جراحی قرار گرفته، ولی تزریقی انجام نشد. سپس به موش‌های گروه درمان به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن آنها از عصاره خار مریم رقیق شده با صمغ عربی ۱ درصد به عنوان حلال به مدت چهار هفته و هر روز خورانده شد. به موش‌های گروه ضایعه دارویی خورانده نشد و به گروه شاهد فقط صمغ عربی ۱ درصد خورانده شد. بعد از ضایعه در روز هفتم و بیست هشتم با استفاده ازآزمون ماز Y ارزیابی رفتاری بر روی همه گروه ها انجام گردید. بعد از پایان آزمون رفتاری میزان GFAP هیپوکامپ مغز حیوانات با متد الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزارSPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آنالیز واریانس برای داده‌های مکرر تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: حافظه فضایی در روز هفتم و بیست هشتم در گروه درمان در مقایسه با گروه ضایعه و شاهد به طور معنی‌داری بهبود یافت (به ترتیب $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$). میزان GFAP هیپوکامپ در گروه درمان در مقایسه با گروه ضایعه و شاهد نیز اختلاف معنی‌داری را نشان داد($p< ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: گیاه خار مریم با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند منجر به بهبود علایم اختلالات شناختی و رفتاری و همچنین کاهش میزان پروتئین GFAP آستروسیت‌های مغز در مدل موشی بیماری آلزایمر شود.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، خار مریم، حافظه فضایی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین علت منحصر به فرد زوال عقل می‌باشد و میزان بروز آن در تمام جهان مشابه است. به طور متوسط سالیانه ۳ مورد جدید در هر صد هزار نفر زیر ۶۰ سال و ۱۲۵ مورد بالای ۶۰ سال گزارش می‌شود(۱). این بیماری مهم‌ترین بیماری تحلیل برنده مغز است که در هر دو جنس به یک نسبت دیده می‌شود. آلزایمر به دو شکل اتفاقی[۱] وارثی[۲] ظاهر می‌شود. نوع اتفاقی آن شایع‌تر (بیش از ۹۰ درصد) می‌باشد و بیشترین علل احتمال آن تأثیر عوامل محیطی و متابولیکی ناشناخته است. در این بیماری که اغلب به صورت دیررس(پس از۶۵ سالگی) بروز می‌نماید، حافظه وقایع گذشته دور نسبتاً سالم مانده، ولی حافظه وقایع جدید شدیداً آسیب می‌بیند(۲).

در بیماری آلزایمر آسیب به هیپوکامپ مغز موجب اختلال عمده‌ای در اجرای آزمون‌های حافظه فعال می‌شود. نواحی حافظه‌کاری درون مغز با هیپوکامپ و قسمت‌های مجاور پارا هیپوکامپی در قشر گیجگاهی داخلی در ارتباط هستند. در انسان‌ها تخریب دو طرفه هیپوکامپ یا ابتلای به بیماری آلزایمر و فرآیندهای بیماری‌زایی مشابه که نورون‌های CA1 هیپوکامپ صدمه می‌بینند، موجب بروز اختلالات بارزی در حافظه کوتاه مدت می‌شوند(۳). تحقیقات نشان داده‌اند که نورون‌های قاعده مغز جلویی[۳] در انسان شدیداً بازوفیلیک هستند و از لحاظ توپوگرافیکی به طور وسیعی گسترش می‌یابند. بیشترین تعداد نورون‌های سیستم با سلول‌های درشت قاعده مغز جلویی[۴] درون جسم بی‌نام[۵] واقع شده که در زیر هسته گلوبوس پالیدوس قرار دارد. سلول‌های درشت قاعده مغز جلویی محتوی نورون‌های بزرگ کولینرژیک است که آکسون‌هایشان را تماماً به سمت قشر، پیاز بویایی و آمیگدال می‌فرستند. سلول‌های کولینرژیک درشت قاعده مغز جلویی همچنین به طور گسترده‌ای به سوی نئوکورتکس منشعب می‌شوند که به طور مؤثری در روند یادگیری و حافظه تأثیر دارند(٤).

علایم آلزایمر با اختلال در حافظه شروع می‌شود و در نهایت به اختلالات شدید شناختی می‌انجامد، به طوری که در انتها سبب از کار افتادگی و وابستگی کامل فرد مبتلا می‌شود و به طور غیرمستقیم سبب ایجاد مشکلات عدیده اقتصادی و روانی برای سایر افراد خانواده و اجتماع می‌گردد(۵).

در حال حاضر درمان قطعی برای بازگرداندن نقایص یا متوقف کردن پیشرفت بیماری در دسترس نیست. روش‌های موجود درمان برای کاهش علایم آلزایمر شامل؛ روش‌های فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک می‌باشند. اولین روش در درمان آلزایمر غیر فارماکولوژیک است. درمان اولیه با آموزش بیمار و مخصوصاً خانواده و سایر اطرافیان در مورد بیماری، پیش آگهی و تغییر در سبک زندگی

1- Sporadic
2-Family
3-Basal Forebrain
4-Nucleus Basalis Magnocellularis (NBM)
5-Inominata

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

در هنگام پیشرفت بیماری ضروری است. زندگی بیمار آلزایمری به تدریج ساده می‌شود و در جهت جبران نقصان شناختی پیش می‌رود. گیرنده درمان باید برای رویارویی با تغییرات زندگی آمادگی پیدا کند و این پذیرش به آسانی به دست نمی‌آید. مستقل نگه داشتن بیمار تا زمانی که امکان دارد، هدف اصلی در درمان بیماران است(۶). درمان اصلی بیماران مبتلا به آلزایمر به صورت فارماکولوژیک می‌باشد. شناخت جریان بیماری و بهتر شدن آزمون‌های کلینیکی طراحی شده گامی‌به جلو بوده و درمان‌های مربوطه برای علامت‌های شناختی و غیرشناختی را بهتر ساخته است. استراتژی درمان فارماکولوژیک در آلزایمر شامل سه دسته دارو می‌باشد؛ گروهی که مکانیسم آنان بر پایه درمان‌های اصلاح کننده بیماری است، مانند؛ ویتامین E وسلژین و درمان‌هایی که مکانیسم آنان بر پایه جبران نروترانسمیترها است، مانند؛ مهار کننده‌های کولین استراز و عوامل سایکوتراپیک هستند که برای علامت‌های رفتاری بیماری تجویز می‌شوند(۷).

به نظر می‌رسد که درمان‌های آلترناتیو و به خصوص گیاهان دارویی راه جدیدی را در درمان آلزایمر گشوده‌اند(۶). خار مریم[۱] گیاه دارویی یک یا دو ساله از خانواده گل ستاره‌ای‌ها[۲] و بومی اروپای غربی، مرکزی و شمال هند است که امروزه به طور خودرو در اروپای جنوبی، آفریقا، چین، استرالیا، آمریکای جنوبی و برخی قسمت‌های آمریکای شمالی و غرب و جنوب آسیا می‌روید. این گیاه در ایران در مناطق؛ گنبد کاووس، دره هراز، دشت مغان، پشت کوه، ملاثانی در اهواز، شوش، حمیدیه، رامهرمز، ایذه و کازرون پراکندگی دارد(۸). میوه‌های فندقه این گیاه حاوی گروهی از ترکیبات فلاونوئیدی است که تحت نام سیلی‌مارین نامیده می‌شوند. سیلی مارین از فلاونولیگنان‌های سیلی‌بین، سیلی‌دیانین، سیلی‌کرستین و ایزوسیلی بین تشکیل می‌شود(۹).

حدود دو هزار سال است که خار مریم به عنوان داروی سنتی در تحریک شیر، درمان بی‌نظمی‌های کبدی، کلیه، طحال، سنگ صفرا، یرقان و دردهای قاعدگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. سیلی‌مارین حاصل بذر خار مریم، امروزه به عنوان یک داروی مؤثر در پیشگیری و بهبود بیماری‌ها و اختلالات کبدی و مسمومیت کبدی ناشی از سموم قارچ کشنده کلاهدار مورد استفاده می‌باشد؛ به علاوه سیلی‌مارین سلول‌های کبدی را در برابر حلال‌ها و مواد شیمیایی محافظت می‌کند. اثرات ضد سرطانی سیلی‌مارین روی سلول‌های سرطانی پروستات، پوست، سینه، کولون، تخمدان و مغز گزارش شده است. مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که سیلی‌مارین همچنین دارای اثرات ضدالتهابی، تعدیل کنندگی سیستم ایمنی، خواص آنتی‌اکسیدان و پایین آورنده میزان کلسترول خون و کاهش دهنده خطر ابتلاء به آترو اسکلروز است (۱۸-۱۰).

سیلی مارین عصاره بذر گیاه خار مریم مخلوطی از فلاونوئیدها با خواص آنتی‌اکسیدانی حتی

1-Silybum Marianum (L.) Gaertn
2-Asteraceae

قوی‌تر از ویتامین E است. گزارش شده است که سیلی مارین علاوه بر اثر آنتی اکسیدانی دارای خواص ضدالتهابی، افزایش دهنده غلظت گلوتاتیون و مهار اختلال در نفوذپذیری غشای سلولی می‌باشد. این گیاه اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را به واسطه ترکیبات پلی‌فنولیک و فلاونوئیدها اعمال می‌نماید که هر دو ماده بر روی رادیکال‌های آزاد و قطعات فعال اکسیژنی مؤثر می‌باشند(۱۹). هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر عصاره خار مریم بر میزان GFAP[1] هیپوکامپ و حافظه فضایی در مدل موشی بیماری آلزایمر بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۸۸ در دانشگاه علوم پزشکی یاسوج انجام شد. تعداد ۳۰ سر موش نر ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ ـ ۲۰۰ گرم و سن ۵ ـ ۴ ماهه انتخاب شدند. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شده و به آب آشامیدنی و غذای مخصوص بدون هیچ محدودیتی دسترسی داشتند و حداقل دو هفته قبل از انجام آزمایش به حیوان خانه منتقل شدند.

پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

موش‌ها به طور تصادفی به سه گروه مساوی شاهد، درمان و ضایعه تقسیم شدند. موش‌های دو گروه درمان و ضایعه با مخلوطی از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند. موهای پشت سر آنها از ناحیه بین چشم‌ها تا گوش‌ها تراشیده شد و به دقت ضدعفونی گردید. سر حیوان‌ها درون دستگاه استریوتاکسیک ثابت شد و به کمک کوتر جراحی برشی طولی در پوست ناحیه پشت سر آنها داده شد و بعد از کنار زدن بافت‌های پیوندی، محل مورد نظر با آب اکسیژنه رقیق(۵ درصد) ضدعفونی و تمیز شد تا درزهای جمجمه ظاهر شود. نقاط برگما و لامبدا بر اساس اطلس جراحی استریوتاکسیک مغز موش صحرایی در یک سطح قرار داده شدند. مختصات استریو تاکسیک به ترتیب برای؛ سلول‌های درشت قاعده مغز جلویی به صورت AP =۱/۳ ، ML ± ۲/۲ ، DV= −۷ بود. تزریق ایبوتونیک اسید (۸ میکروگرم بر میکرو لیتر) به صورت دو طرفه در هسته سلول‌های درشت قاعده مغز جلویی تزریق شد(۲۰). برای تزریق دارو از سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری استفاده شد. موش‌های گروه شاهد مورد عمل جراحی قرار گرفته ولی تزریقی انجام نشد.

یک هفته بعد از انجام عمل جراحی بر روی همه گروه‌های مورد مطالعه آزمون رفتاری ماز Y انجام شد تا به درستی انجام عمل آلزایمری کردن حیوانات پی برده شود. سپس به موش‌های گروه درمان به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن آنها از عصاره خار مریم رقیق شده با صمغ عربی ۱

1-Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP)

درصد به عنوان حلال (تهیه شده از پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی تهران) به مدت چهار هفته و هر روز خورانده شد. به موش‌های گروه ضایعه دارویی خورانده نشد. به گروه شاهد فقط صمغ عربی ۱ درصد خورانده شد. بعد از مدت زمان یک و چهار هفته از انجام عمل جراحی بر روی همه گروه ها آزمون رفتاری مازY انجام شد.

ماز Y از جنس پلکسی گلاس بود و هر بازو دارای ابعاد ۴۰×۳۰× ۱۵ سانتی‌متر می‌باشد. بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌شدند. برای انجام آزمون، هر موش در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی آزاد به تمام نواحی ماز در یک پریود زمانی ۸ دقیقه‌ای فراهم می‌گردید. تعداد دفعات ورود حیوان به هر بازو با مشاهده نمودن ثبت می‌شد. ورود حیوان به داخل یک بازو زمانی بود که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار می‌گرفت. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازوهای سه‌تایی در نظر گرفته شد، بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (۲ـ تعداد بازوهای وارد شده) ضرب در ۱۰۰ محاسبه شد(۲۱).

در پایان هفته چهارم حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی کتامین(۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و گزیلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و مغز آنها جدا شده و در محلول پارافرمالدئید ۴ درصد فیکس گردید. سپس ناحیه هیپوکامپ آن جدا شد و میزان GFAP هیپوکامپ با متد الایزا اندازه‌گیری شد(۲۲).

داده های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزارSPSS[1] و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه[2] و آنالیز واریانس برای داده‌های مکرر[3] تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

نتایج تست ماز Y در گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که میانگین و انحراف‌معیار درصد تناوب که شاخصی از حافظه فضایی می‌باشد، در هفته اول به ترتیب؛ در گروه شاهد ۷۷/۹۲±۵/۲۲، گروه درمان۶۰/۳۴±۱۲/۵۶ و گروه ضایعه ۳۳/۷۲±۵/۱۲ بود که اختلاف معنی‌دار بود($p<۰/۰۱$). هم‌چنین میانگین و انحراف‌معیار درصد تناوب در هفته چهارم به ترتیب؛ در گروه شاهد ۷۸/۵±۴/۴۵، گروه درمان ۶۲/۶۳±۱۳/۶۸ و گروه ضایعه ۴۴/۱۴±۴ /۲۳ می‌باشد، که مقایسه این نتایج نیز اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد($p<۰/۰۰۱$)(جدول۱).

میانگین و انحراف معیار میزان GFAP هیپوکامپ به ترتیب در نمونه‌های گروه شاهد ۳/۲۸ ±۰/۷۲، گروه درمان ۴/۶±۰/۷۷ و گروه ضایعه ۷/۷±۰/۶ نانوگرم برمیلی‌لیتر بود. که مقایسه نتایج اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p< ۰/۰۰۱$)(جدول۲).

1-Statistical Package for Social Sciences
2-One way ANOVA
3-Repeated Measure ANOVA

جدول۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار درصد تناوب در گروه های مورد آزمایش در هفته اول و چهارم

متغیر / گروه	درصد تناوب (هفته اول)	درصد تناوب (هفت چهارم)
شاهد	۷۷/۹۲±۵/۲۲	۷۸/۵±۴/۴۵
درمان	۶۰/۳۴±۱۲/۵۶	۶۲/۶۳±۱۳/۶۸
ضایعه	۳۳/۷۲±۵/۱۲	۴۴/۱۴±۴/۲۳
سطح معنی داری	/۰۱	۰/۰۰۱

جدول۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار میزان GFAP هیپوکامپ در گروه های مورد آزمایش درهفته چهارم

گروه	GFAP (نانوگرم بر میلی لیتر)	سطح معنی‌داری
شاهد	۳/۲۸±/۷۲	
درمان	۴/۶±/۷۷	۰/۰۰۱
ضایعه	۷/۷±/۶	

بحث و نتیجه‌گیری

به دلیل نیاز مغز به مقدار قابل توجه انرژی و اکسیژن، این بافت مستعد آسیب های اکسیداتیو بوده وافزایش استرس اکسیداتیو مغز در سنین بالا، زمینه ساز ابتلا به بیماری آلزایمر می‌باشد(۱). در حال حاضر شیوه معینی برای جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر وجود ندارد، ولی شواهد اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی نشان می‌دهد غذاهای حاوی مقدار زیاد آنتی اکسیدان ممکن است باعث افزایش کند شدن روند پیشرفت بیماری آلزایمر شوند که احتمالاً به وسیله ممانعت و یا خنثی نمودن آسیب‌های تخریبی رادیکال‌های آزاد اثر خود را اعمال می‌کنند(۵)، لذا هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات خار مریم بر میزانGFAP هیپوکامپ و حافظه فضایی درمدل موشی بیماری آلزایمر بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که عصاره خار مریم به طور معنی‌داری درصد تناوب در تست رفتاری ماز Y که شاخصی از حافظه فضایی می‌باشد را در گروه موش‌های آلزایمری شده نسبت به گروه‌های شاهد و ضایعه بهبود بخشید. در مطالعه‌ای که نین سینی و همکاران[1] (۲۰۰۷) در خصوص نقش محافظتی خار مریم بر استرس‌های اکسیداتیو در مغز رت انجام دادند، نشان داده شد که خار مریم باعث محافظت مغز در برابر آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود و مکانیسم این عمل را القاء افزایش سطح گلوتاتیون احیاء شده، میزان اسید اسکوربیک و فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز در مغز ذکر نموده‌اند(۲۳).

در پژوهش‌های مختلف ثابت شده است که خار مریم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان با از بین بردن

1-Nencini et al

رادیکال‌های آزاد خطرناک اکسیژن، مانع پراکسیداسیون لیپیدها شده و سبب حفظ و پایداری غشاهای سلولی می‌شود(۲۵ و۲۴). هم‌چنین خار مریم با افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون اکسیداز و افزایش غلظت گلوتاتیون ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی خود را اعمال می‌کند(۲۶).

یافته‌های اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی دلالت بر این نکته دارند که تغییر سطح پپتید آمیلوئید بتا بر ریسک ابتلا به بیماری آلزایمر مؤثر می‌باشد، برای مثال نشان داده شده است که رژیم غذایی سرشار از کلسترول در خرگوش باعث افزایش سطح آمیلوئید بتا و در موش باعث افزایش سطح پیش‌ساز پروتئین آمیلوئید می‌شود. غذاهای حاوی مقدار زیاد آنتی‌اکسیدان ممکن است باعث افزایش کند شدن روند پیشرفت بیماری آلزایمر شوند که احتمالاً به وسیله ممانعت و یا خنثی کردن آسیب‌های تخریبی رادیکال‌های آزاد اثر خود را اعمال می‌نمایند. استفاده طولانی مدت از رژیم غذایی حاوی ویتامین E آنتی‌اکسیدان در موش ترانسژن که علایم رفتاری و نوروپاتولوژی بیماری آلزایمر را دارد، باعث کاهش سطح آمیلوئید بتا می‌شود. در مطالعه‌های اپیدمیولوژیکی ثابت شده است که رژیم غذایی سرشار از ویتامین E باعث کاهش بروز بیماری آلزایمر در انسان می‌شود(۲۷).

هر چند راه مشخصی برای جلوگیری و یا کاهش پیشرفت بیماری آلزایمر ثابت نشده است، ولی بررسی‌های مختلف نقش رژیم غذایی بر ریسک ابتلاء به آلزایمر را ثابت نموده است. در مطالعه‌ای که به وسیله هارتمن وهمکاران[1] (۲۰۰۶) انجام شد، نقش آب انار در کاهش انباشتگی آمیلوئید بتا و بهبود تست‌های رفتاری در مدل موش بیماری آلزایمر ثابت شده است و مکانیسم آن را وجود آنتی‌اکسیدان‌ها در آب انار ذکر نموده است(۲۷). مواد غذایی دیگری مانند؛ چای سبز به دلیل وجود پلی فنل باعث کاهش پلاک های آمیلوئید بتا در مدل موشی بیماری آلزایمر می‌شود(۲۸). هم‌چنین نشان داده شده است که اسید تانیک موجود در چای باعث کاهش تولید فیبریل آمیلوئید در محیط آزمایشگاه می‌شود(۲۹).

در مطالعه‌های مختلف نقش GFAP در ایجاد اختلالات شناختی به اثبات رسیده است و افزایش میزان این پروتئین در مایع مغزی نخاعی به عنوان یک مارکر مهم در بیماری آلزایمر روشن شده است(۳۱ و۳۰). درمطالعه ای به وسیله براهماچاری و همکاران[2] (۲۰۰۶) ثابت شده است که میزان GFAP درآستروسیت‌ها، تحت تأثیر مواد اکسید کننده مانند نیتریک اکسید افزایش می‌یابد(۳۲).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که عصاره خار مریم باعث کاهش معنی‌دارGFAP هیپوکامپ در موش‌های گروه درمان شد که احتمالاً خار مریم با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود و از بین بردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و ممانعت از تشکیل نیتریک اکسید اثر خود را اعمال می‌کند.

1-Hartman et al
2-Brahmamachari et al

در مجموع نتایج اخیر نشان می‌دهد که گیاه خار مریم با دارا بودن خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند از پیشرفت بیماری آلزایمر جلوگیری نموده و باعث بهبود علایم اختلالات شناختی و رفتاری و همچنین کاهش میزان GFAP آستروسیت‌های مغز در مدل موشی بیماری آلزایمر شود، لذا پیشنهاد می‌شود بررسی‌های جامع‌تری در خصوص مکانیسم تأثیر و همچنین شناسایی ترکیبات مؤثر در عصاره گیاه خار مریم در این زمینه به عمل آید تا با روشن شدن مواد تأثیرگذار و مکانیسم عمل آنها، زمینه احتمالی برای کاربردهای درمانی و یا پیشگیری کننده در ابتلاء به بیماری آلزایمر فراهم شود.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب به وسیله معاونت آموزش، تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی یاسوج بود که با همکاری گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. برخود لازم می‌دانیم از سرپرست مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج و حمید پیرحاجتی کارشناس ارشد علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران به خاطر همکاری در اجرای طرح تقدیر و تشکر نماییم.

The Effect of Silybum marianum on GFAP and Spatial Memory in a Mouse Model of Alzheimer's Disease

Hadinia A[*], Aryanpour R[**], Mehdizadeh M[***], Mahmodi R[****], Mossavizadeh A[*****], Delaviz H[****], Pirhajati H[*,*****], Ghnbari A[**].**

[*]MSc in Immunology, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.
[**]MSc in Anatomical Sciences, Cellular & Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
[***] Professor of Anatomy, Department of Anatomy , Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[****]Assistant Professor of Anatomy, Department of Anatomy , Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
[*****]General Practitoner, MPH, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran
[******]MSc in Anatomical Sciences, Department of Anatomy , Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received:05/12/2009
Accepted:03/01/2010

Corresponding Author: Aryanpour R
Email: **Roya_Aryan@yahoo.com**

ABSTRACT:

Introduction & Objective: Studies have shown that Silybum marianum have high levels of antioxidant polyphenolic substances and have neuro-protective effects on neurodegenerative diseases. Accordingly, this study was conducted to determine the possible effect of Silybum marianum on expression of and spatial memory in a mouse model of Alzheimer's disease.

Materials & Methods: This experimental study was conducted at Yasuj University of Medical Sciences in 2009. Thirty adult male Wistar rats were allocated in three groups: sham group, experimental group, and lesion group, each consisting of ten rats. The experimental and lesion groups received Ibotonic acid of the NBM nucleus in stereotaxic apparatus whereas the sham group underwent surgical procedure without any injection. The experimental group received 200mg/kg of Silybum mirianum extract orally, diluted in 1% Arabic gum. Also the sham group received 1% Arabic gum every day for four weeks. The lesion group did not receive anything. The behavioral assessment was measured, after treatment , by using of Y maze test on day 7 and 28 in all groups. The ELISA method was used to measure the GFAP level in Hippocamp at the end of behavioral assessment. The collected data was analyzed by the SPSS software using ANOVA and Repeated Measures of Analysis Variance tests.

Results: Improvement of behavioral performance of the experimental animals compared to the lesion and sham groups were increased significantly on day 7 and 28 ($P < 0.01$ & $P < 0.001$ respectively). The ELISA method showed that the level of the GFAP synthesis decreased in the experimental group compared to the lesion and sham groups ($P < 0.001$).

Conclusion: The Silybum marianum plant has a protective effect on the nerve tissue in a mouse model of Alzheimer's disease by decreasing of the GFAP synthesis and lead to the improvement of behavioral performance.

Keywords: Alzheimer's Disease, Spatial Memory, Silybum Marianum

REFERENCES:

1.Victor M, Ropper A. Adams and victors principles of neurology. 7th ed. London: McGraw-Hill; 2001; 158-65.

2.Goodman G, Limbird L, Hardman J. The pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. London: McGraw-Hill; 2001; 560-2.

3.Kesner RP, Adelstein T, Crutcher KA. Equivalent spatial location memory deficits in rats with medial septum or hippocampal formation lesions and patients with dementia of the Alzheimer's type. Brain Cogn 1989; 9: 289-300.

4.Sarkaki AR, Kiasat E, Badavi M. Effects of intramedial septum infusion of Physostigmine on Hippocampal EEG and spatial memory in animal model of Alzheimer's disease . Iranian Journal of Basic Medical Sciences 1385;1(9): 24-32

5.Small SA, Mayeux R. Alzeimer disease and related dementias. IN: Prowland. L, Merritt S(editors). Neurology. 10th ed . USA: Lippincott: Williams & Wilkins; 2001;127-35

6.Akhondzadeh Sh, Noroozian M, Mohammadi MR, Ohadinia S, Jamshidi AH, Khani M, et al. Extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A double blind, randomized and placebo-controlled trial. Journal of Medicinal Plants 1381;4(1): 57-47

7.Bush AI. Threpeutic targets in the biology of Alzheimer's disease. Current Opinion in Psychiat 2001;14(4): 341-8.

8.Rajabian T, Fallah Hosseini H, Karami M, Zarpak B, Rasooli I. Effect of Silymarin, the seed extract of cultivated and endemic Silybum Marianum (L.) Gaertn on serum Lipid levels and atherosclerosis development in hypercholesterolemic rabbits. Journal of Medicinal Plants 1383;(4): 33-41.

9.Burgess CA. Silybum marianum (Milk Thistle).Journal of Pharmacy the Society of Winconsin 2003; 4: 3-40.

10.Gupta OP, Sing S, Bani S, Sharma N, Malhotra S, Gupta BD. Anti-inflammatory and anti-arthritic activities of silymarin acting through inhibition of 5-lipoxygenase. Phytomedicine 2000; 7(1): 21-4.

11.Amirghofran Z, Azadbakht M, Karimi MH. Evaluation of the immunomodulatory effects of five herbal plants. J Ethnopharmocol 2000; 72(1- 2): 167-72.

12.Horvath ME, Gonzalez-Cabello R, Blazovics A, Van der Looij M, Barta I, Muzes G, et al. Effects of silibinin and vitamin E on restoration of celluloimmune response after partial hepatectomy. J Ethnopharmacol 2001; 77(2-3): 227-32.

13.Locher R, Suter PM, Weyhenmeyer R, Vetter W. Inhibitory action of silibin on low-density lipoprotein oxidation. Arzneimitlelforschung 1998; 48(3): 236-9.

14.Skottova N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemia drug. Physiol Res 1998; 47: 1-7.

15.Skottova N, Krecman V. Dietry silymarin improves removal of low-density lipoproteins by perfused rat liver. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1998; 141: 39-40.

16.Skottova N, Krecman V, Vana P, Chmela Z, Ulrichova J, Simanek V. Effect of silymarin and silibinin-phosphatidylcholine complex on plasma and lipoprotein cholesterol, and oxidation of LDL in rats fed on high cholesterol diet supplemented with currant oil. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 2000; 144: 55- 8.

17.Bialecka M. The effect of bioflavonoids and lecithin on the course experimental therosclerosis in rabbits. Ann Acad Med Stetin 1997; 43: 41-56.

18.Varga Z, Czompa A, Kakuk G, Antus S. Inhibition of the superoxide anion release and hydrogenperoxid formation in PMNLs by flavonolignans. Phythoter Res 2001; 15(7): 608-12.

19.Vogle G. Studies on pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin the antihepatoxic principle from silybum marinum (L). Gaert Arzneim Forsch 1979; 25: 179-85.

20.Sarkaki AR, Valipoor Chahardahcherik S, Kesmati M. The effect of intrafrontal cortex injection of physostigmine on active avoidance learning on the animal model of alzheimer's disease . Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences 1385; 4(5): 265-72.

21.Roghani M, Baluch Nejad Mojarad T, Taheri S. The effect of oral feeding of aerial part of vaccinium myrtillus on learning and memory in diabetic rats. Journal of Iran University of Medical Sciences 1386; 14(57): 69-76.

22.Swarowsky A, Rodrigues L, Biasibetti R, Leiee MC, Oliveira LF, Almeida LMV, et al. Glial alterations in the hippocampus of rats submitted to ibotenic-induced lesion of the nucleus basalis magnocellularis. Behavioural Brain Research 2008; 190: 206-11

23.Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protevtive effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. Phytomedicine 2007; 14: 129-35.
24.Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT,Aggarwal BB. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis.J Immunol 1999; 163(12):6800-9.
25.Okawa M, Kinjo J, Nohara T, Ono M. DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) radical scavenging activity of flavonoids obtained from some medicinal plants. Biol Pharm Bull 2001; 24 (10): 1202-5.
26.Skottova N, Krecman V, Walterova D, Ulrichova J, Kosina P, Simanek V. Effect of silymarin on serum cholesterol level in rats. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1998; 141: 87-9.
27.Hartman R, Shah A, Fagan AM, Schwetye KE, Parasadanian M, Schulman RN, et al. Pomegranate juice decreases amyloid load and improve behavior in a mouse model of Alzheimer's disease. Neurobiology of Disease 2006; 24: 506-15.
28.Rezai-zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou H, Jeanniton D, et al. Green tea epigallocatechin -3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer's transgenic mice. J Neurosci 2005; 69: 171-6.
29.Ono K, Hasegava K, Naiki H, Yamada M. Anti-amyloidogenic activity of tannic acid and its activity to destabilize Alzheimer's beta amyloid fibrils in vitro. Biochim Biophys Acta 2004; 196: 193-202.
30.Crols R, Saerens J, Noppe M, Lowenthal A. Increased GFAP levels in CSF as a marker of organicity in patients with Alzheimer's disease and other types of irreversible chronic organic brain syndrome. J Neurol 1986; 233: 157-60.
31.Ahmed MM, Hoshino H, Chikuma T, Yamada M, Kato T. Effect of memantine on the levels of glial cells, neuropeptids, and peptide-degrading enzymes in rat brain regions of ibotenic acid-treated Alzheimer's disease model. Neuroscience 2004; 126: 639-49.
32.Brahmachari S, Fung YK, Pahan K. Induction of glial fibrillary acidic protein expression in astrocytes by nitric oxide. J Neurosci 2006; 26(18): 4930-39.