

# تعیین اثر گالیک اسید بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش صحرائی

غلامرضا هوشمند<sup>۱</sup>، جعفر نیکبخت<sup>۲\*</sup>، میترا محمودی<sup>۱</sup>، سارا اسدپور<sup>۲</sup>، عاطفه عرب فیروزجایی<sup>۱</sup>، امیرعلی اریمی<sup>۱</sup>، ارشاد الماسیان<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup>گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، <sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، <sup>۳</sup>مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ وصول: ۱۴۰۰/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۶

## چکیده

**زمینه و هدف:** کاتاتونی یکی از علایم اصلی بیماری پارکینسون است که به خاطر نقص دوپامین در سیستم خارج هرمی می‌باشد. به دلیل شیوع بیماری و عوارض ناشی از آن، این مطالعه با هدف تعیین اثر گالیک اسید بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش صحرائی انجام شد.

**روش بررسی:** این یک مطالعه تجربی می‌باشد که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، ۴۸ موش صحرائی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم به صورت تصادفی در شش گروه ۸ تایی دسته‌بندی شدند. حیوانات هر گروه تک دوز صفاقی نرمال سالین در دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه ۱، کنترل منفی)، بروموکریپتین در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه ۲، کنترل مثبت) و گالیک اسید در دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (گروه‌های ۳-۶) دریافت نمودند. پس از نیم ساعت، پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای ایجاد کاتاتونی به صورت صفاقی تزریق گردید. روش نمره‌دهی مورپورگو برای ارزیابی سفتی عضلانی حیوانات استفاده گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری ویلکاکسون، آنالیز واریانس یک طرفه پرش و کروسکال والیس تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که گروه دریافت کننده گالیک اسید ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، کاهش معنی‌داری در پاسخ کاتاتونی بعد از پرفنازین نداشت در حالی که گروه‌های دریافت کننده گالیک اسید در دوزهای ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌داری در همه زمان‌ها با گروه کنترل منفی نشان داد ( $p < 0/05$ ). سفتی عضلانی در دوز ۶۰۰ در زمان‌های ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ نسبت به دوز ۴۰۰ کاهش معنی‌داری داشت که نشان دهنده اثر بهتر دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد که گالیک اسید اثر محافظتی بر روی کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش صحرائی دارد، چرا که دوز پایین گالیک اسید اثر ناچیزی در پیشگیری از کاتاتونی از خود نشان داد. با افزایش دوز گالیک اسید اثر آن در پیشگیری از کاتاتونی، در بیشتر زمان‌ها افزایش یافت. با توجه به اثرات گالیک اسید در دوز بالاتر، می‌توان نتیجه گرفت که گالیک اسید ممکن است اثر سودمندی بر کاتاتونی در پارکینسونیسم داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** گالیک اسید، پرفنازین، کاتاتونی، موش صحرائی

\*نویسنده مسئول: جعفر نیکبخت، یاسوج، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، گروه فارماکولوژی

Email: jafar\_nikbakht@yahoo.com

آزاد منجر به ایجاد رادیکال‌هایی با فعالیت کمتر و پایداری بیشتر می‌شود و افزایش واکنش گروه هیدروکسیل موجود در فلاونوئیدها، رادیکال‌ها را غیرفعال می‌کند (۴ و ۳). امروزه، گرایش به مصرف داروهای گیاهی و استفاده از این داروها در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در سطح جهان و به خصوص ایران به طور چشمگیری افزایش یافته است. گیاهان دارویی از سالیان بسیار دور در درمان بیماری‌های بشر مورد استفاده قرار گرفته‌اند، گواه این ادعا می‌تواند تاریخ چند هزار ساله طب سنتی و داروسازی باشد که اطلاعات ارزشمندی از گیاه درمانی در اختیار ما می‌گذارد. گیاهان مخزن وسیعی از ترکیبات فعال بیولوژیکی مانند، ترکیبات ضد درد، ضد التهاب، ضد دیابت، ضد سرطان، آنتی‌اکسیدان و ضد میکروب هستند. این خواص مربوط به ترکیبات مختلف موجود در گیاه از جمله پلی‌فنل‌ها، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، تریپنوئیدها و کارتنوئیدها می‌باشند (۵). ترکیبات شیمیایی طبیعی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی در غلظت‌های بالا در بعضی گیاهان یافت می‌شوند و می‌توانند دلیلی برای اثرات پیشگیری کننده گیاهان در بیماری‌های نورودژنراتیو باشند. گالیک اسید (۳، ۴، ۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) یک ترکیب پلی‌فنولی است (۶) و محصول هیدرولیز تانن‌هاست (۷) که در گیاهانی مانند؛ مازو، انگور، سماق، پوست درخت بلوط، چای سبز، پوست سیب، توت فرنگی، آناناس، موز، لیمو و شراب قرمز و سفید به وفور یافت می‌شود. این ماده دارای فعالیت‌های بیولوژیکی

درمان اساسی بیماری پارکینسون بر اساس جایگزین کردن کمبود دوپامین می‌باشد و چون دوپامین قابلیت عبور از سد خونی - مغزی را ندارد، از ال‌دوپا پیش‌ساز متابولیک آن استفاده می‌شود، باید یادآور شد که در رابطه با این بیماری از داروهای دیگر چون آگونیست‌های دوپامین، ترکیبات آزادکننده دوپامین، وقفه دهنده‌های کاتکول او متیل ترانسفراز، وقفه دهنده‌های منوآمین اکسیداز، آنتی کولینرژیک‌ها و غیره نیز استفاده می‌شود. با توجه به این که عوارض جانبی این داروها برای بیماران که سال‌ها باید از آنها استفاده کنند، معضل بزرگی است (۱)، لذا نیاز به ترکیباتی که بتواند از علایم و اختلالات حرکتی پارکینسون بکاهد و نیاز به دارو را کاهش دهد، ضروری است. امروزه، گرایش به مصرف داروهای گیاهی و استفاده از این داروها در درمان و پیشگیری از بیماری‌ها در سطح جهان و به خصوص ایران به طور چشمگیری افزایش یافته است. بسیاری از گیاهان دارای ترکیبات مختلف آنتی‌اکسیدانی از جمله پلی‌فنل‌ها هستند (۲)، این بیماری در تمام گروه‌های نژادی رخ می‌دهد، شیوع آن در ایالات متحده و اروپای غربی یک تا دو بیمار در هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت می‌باشد، اما جراحی مغز و فیزیوتراپی نیز ممکن است در این میان مؤثر باشند (۲). پلی‌فنل‌ها به ویژه ترکیبات فلاونوئیدها در برابر استرس اکسیداتیو و آسیب‌های ایجاد شده از داروها و سموم اثر حفاظتی دارند. اکسید شدن فلاونوئیدها به وسیله رادیکال‌های

گالیک اسید بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش صحرایی بود.

### روش بررسی

این یک مطالعه تجربی می‌باشد، که در سال ۱۳۹۸ بر روی ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران خریداری شد. حیوانات در قفس‌هایی از جنس پلی کربنات در دمای  $25 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد در سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات به وسیله غذای فشرده مخصوص خریداری شده از شرکت خوراک دام و آب لوله‌کشی شهری تغذیه شدند. حیوانات در این مدت دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند، نیز کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. مواد مورد استفاده در این تحقیق؛ پرفنازین هیدروکلراید (شرکت داروپخش)، آب مقطر، گالیک اسید (سیگما)، بروموکرپیتین مسیلات (مرک)، سرم فیزیولوژی قابل تزریق.

حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه مساوی ۸ تایی تقسیم شدند؛ گروه اول (کنترل منفی): تجویز نرمال سالین ۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه دوم (کنترل مثبت): تجویز بروموکرپیتین با دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین

از جمله اثرات آنتی‌باکتریال، آنتی‌ویروس، آنتی‌اکسیدانت، ضدسرطان، ضددیابت و ضد آنژیوژنز می‌باشد (۱۰). گالیک اسید همچنین انفارکتوس قلبی و آسیب‌های اکسیداتیو کبد و کلیه را کاهش می‌دهد و از سلول‌های عصبی در برابر مرگ ناشی از بتا-آمیلوئید پپتید در محیط درون‌تنی محافظت می‌کند. از این ماده در غذاها، فراورده‌های آرایشی و داروسازی به عنوان آنتی‌اکسیدانت استفاده می‌شود. پژوهش‌ها نیز عدم سمیت آن را در دوزهای فارماکولوژیک در پستانداران تأیید کرده‌اند (۸). از آنجایی که درمان دارویی مؤثر در بیشتر اوقات، عملکرد حرکتی بیمار را بهتر می‌کند، ولی مشکلات دیگری را برای بیمار پیش می‌آورد و همچنین لودوپا که از پایه‌های درمان علایم بیماری پارکینسون می‌باشد، خود سبب دیسکینزی، نوسانات حرکتی و علایم دیگر شده و در دراز مدت کارایی آن کاهش می‌یابد، این تحقیق با هدف بررسی اثر بخشی گالیک اسید در کاهش و بهبود علایم سفتی عضلانی مورد بررسی قرار داده شد و مشخص شد که گالیک اسید به دلیل داشتن ترکیبات فنلی و فلاونوئیدی فراوان و خاصیت نروپروتکتیو از طریق اثر آنتی‌اکسیدانی یا ضدالتهابی در درمان بیماری با علامت سفتی عضلانی مؤثر است، بنابراین می‌توان از آن به عنوان داروی همراه در بیماری‌های مختلف از جمله پارکینسون استفاده کرد تا بدین ترتیب از دوز داروهای ضد پارکینسون کم شده و در نهایت از عوارض جانبی آنها کاسته شود. لذا هدف از این مطالعه تعیین اثر

نمی‌داشت، ۰/۵ نمره دریافت می‌کرد. این آزمایش برای دست چپ نیز انجام گرفت، در صورت برداشتن دست از روی سکو حداقل به مدت ۱۰ ثانیه، ۰/۵ نمره دیگر به حیوان داده می‌شد، این مرحله در مجموع ۱ نمره داشت و نباید بدن حیوان و یا دست دیگرش با سکوی چوبی تماس داشته باشند.

دست راست حیوان روی سکوی چوبی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار داده شد. چنانچه حیوان حداقل ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، ۱ نمره به آن تعلق می‌گرفت، همین آزمایش برای دست چپ نیز تکرار شد و در صورت برداشتن دست چپ از روی سکو(حداقل به مدت ۱۰ ثانیه، ۱ نمره دیگر دریافت می‌نمود. این مرحله در مجموع ۲ نمره داشت. حیوانی که دچار سفتی عضلانی شده باشد باید کل ۳/۵ نمره(سفتی عضلانی کامل) و یا به نسبت شدت بیماری ایجاد شده از مجموع ۳/۵ نمره امتیاز کسب نماید، حیوانات سالم نمره صفر می‌گیرند. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار Graph Pad Prism 5 و آزمون‌های آماری ویلکاکسون، آنالیز واریانس یک طرفه و کروسکال والیس تجزیه و تحلیل شد.

#### یافته‌ها

نتایج حاصل از ارزیابی سفتی عضلانی حیوانات سالم نشان داد که تمامی حیوانات نمره صفر را در تمامی مراحل ارزیابی کسب نموده و سفتی

با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه سوم: تجویز گالیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه چهارم: تجویز گالیک اسید با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه پنجم: تجویز گالیک اسید با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و گروه ششم: تجویز گالیک اسید با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و نیم ساعت بعد تزریق داخل صفاقی پرفنازین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم.

در نهایت حیوانات هر گروه از نقطه نظر سفتی عضلانی در زمان‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه پس از تزریق پرفنازین به صورت ذیل با تست مورپورگو مورد سنجش قرار گرفت(۹).

حیوان روی میز قرار گرفت، چنانچه طرز ایستادن و راه رفتن حیوان طبیعی بود، نمره‌ای دریافت نمی‌کرد(نمره صفر می‌گرفت) در صورتی که حیوان روی میز قرار می‌گرفت و در اثر سفتی عضلات بی‌حرکت باقی می‌ماند و یا با زحمت با حرکت دست‌ها و پاها شروع به حرکت می‌نمود، به حیوان ۰/۵ نمره داده می‌شد.

دست راست حیوان روی سکوی چوبی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده شد. چنانچه حیوان حداقل ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر

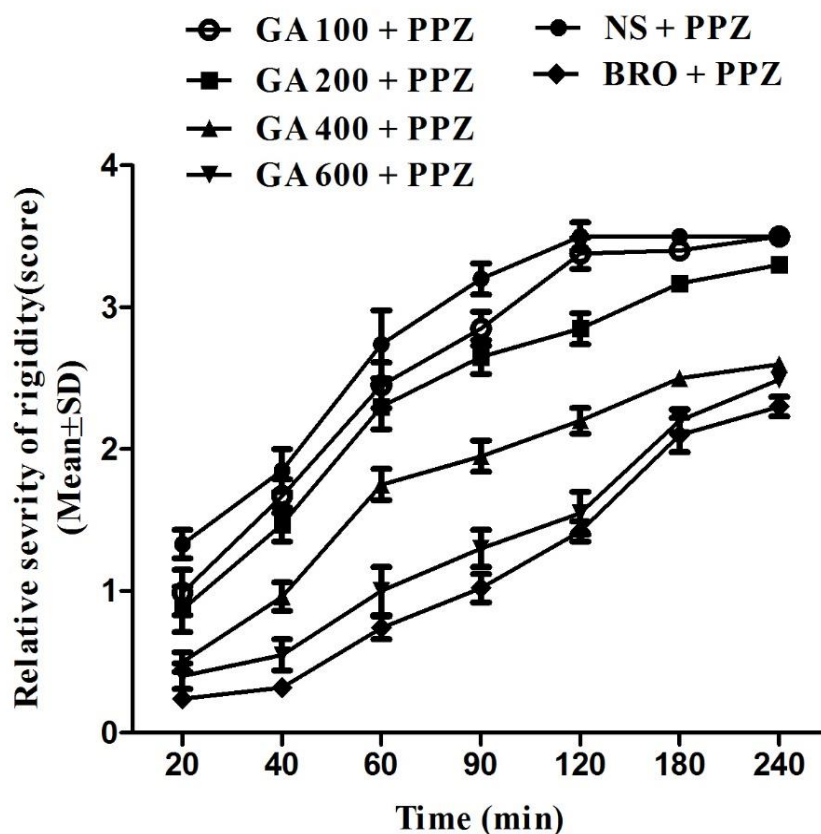
عضلانی آنها طبیعی بود. همچنین نتایج حاصل از ارزیابی سفتی عضلانی در گروه کنترل منفی (دریافت کننده نرمال سالین و نیم ساعت بعد پرفنازین) نشان می‌دهد که مجموع نمرات کسب شده در این حیوانات پس از گذشت ۲۴۰ دقیقه پس از تزریق پرفنازین، ۳/۵ می‌باشد که این به معنی پارکینسونی شدن کامل حیوانات این گروه در اثر تجویز این دارو می‌باشد.

نتایج حاصل از تست مورپورگو نشان داد که دریافت بروموکرپیتین نیم ساعت قبل از دریافت پرفنازین (گروه کنترل مثبت) باعث کاهش معنی‌داری در نمره‌ای مربوط به سفتی عضلانی (کاهش معنی‌دار سفتی عضلانی) در همه زمان‌ها نسبت به گروه کنترل منفی (دریافت کننده نرمال سالین و نیم ساعت بعد پرفنازین) گردید ( $p < 0/05$ ). این نشان دهنده اثر درمانی خوب بروموکرپیتین بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین بود. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که دریافت گالیک اسید با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حدود کمی توانست باعث کاهش سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین شود. این کاهش در مقایسه با گروه کنترل منفی فقط در زمان‌های ۲۰، ۴۰، ۶۰ و ۹۰ دقیقه از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ )، ولی در تمام زمان‌ها با گروه کنترل مثبت اختلاف معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). این به این معنی است که در مقایسه با بروموکرپیتین اثر درمانی خوبی نداشته است. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که دریافت گالیک اسید با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حدود کمی توانست باعث کاهش سفتی

عضلانی ناشی از پرفنازین گردد. این کاهش در مقایسه با گروه کنترل منفی در همه زمان‌ها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). با این وجود در تمام زمان‌ها نیز با گروه کنترل مثبت اختلاف معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). این به این معنا است که با این که اثر خوبی در مقایسه با نرمال سالین داشته، ولی هنوز نتوانسته به خوبی بروموکرپیتین عمل کند. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که دریافت گالیک اسید با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حدود زیادی توانست باعث کاهش سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین گردد. این کاهش در مقایسه با گروه کنترل منفی در همه زمان‌ها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). با این وجود در تمام زمان‌ها نیز با گروه کنترل مثبت اختلاف معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). این به این معنا است که با این که اثر خوبی در مقایسه با نرمال سالین داشته، ولی هنوز نتوانسته به خوبی بروموکرپیتین عمل کند. نتایج حاصل از مطالعه نشان داد که دریافت گالیک اسید با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا حدود زیادی توانست باعث کاهش سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین گردد. این کاهش در مقایسه با گروه کنترل منفی در همه زمان‌ها از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ). اثر این دوز از گالیک اسید بهتر از دوز ۴۰۰ بوده، تا آنجا که در زمان‌های ۲۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ دقیقه با گروه کنترل مثبت (بروموکرپیتین) اختلاف معنی‌داری نداشت. مقایسه اثر دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گالیک اسید بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش

ناشی از پرفنازین تقریباً بهتر از دوزهای ۲۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشد. سفتی عضلانی در دوز ۶۰۰ در زمان‌های ۴۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰ و ۱۸۰ نسبت به دوز ۴۰۰ معنی‌داری داشت که نشان دهنده اثر بهتر دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشد.

صحرایی، نتایج نشان داد که دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گالیک اسید به اندازه کافی نتوانستند باعث کاهش سفتی عضلانی گردند و در زمان‌های ۲۰، ۶۰ نیز اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. مقایسه اثر دوز ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گالیک اسید بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش صحرایی، نتایج مطالعه نشان داد که اثر دوزهای ۴۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گالیک اسید بر سفتی عضلانی



نمودار ۱: مقایسه اثر دوزهای مختلف گالیک اسید، نرمال سالین و بروموکریپتین بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین در موش صحرایی  
 \*: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل منفی (نرمال سالین) در زمان‌های نظیر هم ( $P < 0.05$ )  
 #: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل مثبت (بروموکریپتین) در زمان‌های نظیر هم ( $P < 0.05$ )

## بحث

بیماری پارکینسون دومین اختلال نورودژنراتیو پیشرونده شایع بعد از بیماری آلزایمر است که به وسیله اختلالات حرکتی شدید مشخص می‌شود. از دست رفتن پیشرونده نورون‌های دوپامینرژیک در عقده‌های قاعده‌ای مهم‌ترین یافته پاتولوژیکی در مغز بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون است. نبود شدن این نورون‌ها منجر به کاهش نورترانس‌میتور دوپامین در این ناحیه می‌شود (۱۰).

درمان اساسی بیماری پارکینسون بر اساس جایگزین کردن کمبود دوپامین می‌باشد و چون دوپامین قابلیت عبور از سد خونی - مغزی را ندارد، از لوودوپا پیش‌ساز متابولیک آن استفاده می‌شود. با توجه به این که عوارض جانبی این داروها برای بیمارانی که سال‌ها باید از آنها استفاده کنند، معضل بزرگی است (۱۰)، لذا نیاز به ترکیباتی که بتواند از علائم و اختلالات حرکتی پارکینسون بکاهد و نیاز به دارو را کاهش دهد، ضروری است. گالیک اسید (۳، ۴، ۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) یک ترکیب پلی‌فنولی است و محصول هیدرولیز تانن‌هاست. این ماده دارای فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی می‌باشد، از جمله این که انفارکتوس قلبی و آسیب‌های اکسیداتیو کبد و کلیه را کاهش می‌دهد و از سلول‌های عصبی در برابر مرگ ناشی از بتا- آمیلوئید پپتید در محیط درون تنی محافظت می‌کند. از این ماده در غذاها، فرآورده‌های آرایشی و داروسازی به عنوان

آنتی‌اکسیدانت استفاده می‌شود. پژوهش‌ها نیز عدم سمیت آن را در دوزهای فارماکولوژیک در پستانداران تأیید کرده‌اند (۸). با توجه به پژوهش‌های انجام شده در مورد گالیک اسید و گزارشات مبنی بر اثرات مختلف حفاظتی گالیک اسید در سیستم‌های عصبی، با انجام این تحقیق، اثر بخشی احتمالی گالیک اسید را در کاهش و بهبود علائم سفتی عضلانی مورد بررسی قرار داده شد.

بیماری پارکینسون یک اختلال نورودژنراتیو است که با تخریب تدریجی و وسیع نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه همراه می‌باشد (۱۱). این بیماری یک اختلال پیش رونده سیستم دوپامینرژیک در اعصاب مغزی است که با افزایش سن بروز می‌نماید و اختلالات حرکتی را نمایان می‌سازد (۱۲) در خصوص مکانیسم‌های پاتولوژیکی و علت مرگ نورونی سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه در این بیماری فرضیات متعدد شامل نقص کمپلکس میتوکندریایی (۱۴ و ۱۳)، تجمع آهن (۱۶ و ۱۵) و افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد مطرح می‌باشد (۱۷). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو ناشی اختلالات فوق در نهایت به تحلیل رفتن نورونی در این بیماری منجر می‌شود. حفاظت در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد در سیستم عصبی مرکزی به وسیله آنتی‌اکسیدان‌ها به انجام می‌رسد، لذا از آن جایی که احتمالاً استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های مؤثر در پاتوژنز بیماری پارکینسون است (۱۸)، پژوهش‌های بسیاری با

رادیکال‌های آزاد را جذب نمایند، پلی‌فنل‌ها در محافظت بدن در برابر بیماری‌ها نقش مهمی را ایفا می‌نمایند. درمان دارویی مؤثر در بیشتر اوقات، عملکرد حرکتی بیمار را بهتر می‌کند، ولی مشکلات دیگری را برای بیمار پیش می‌آورد. لودوپا که از پایه‌های درمان علایم بیماری پارکینسون می‌باشد، خود سبب دیسکینزی، نوسانات حرکتی و علایم دیگر شده و در دراز مدت کارایی آن کاهش می‌یابد. پژوهش‌های فراوانی بر روی اثر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی بر روی انواع مدل ایجاد پارکینسون و کاتاتونی در موش صحرایی انجام شده است. از جمله این پژوهش‌ها به مطالعه اثر محافظتی عصاره هیدروالکلی عدس قرمز بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش صحرایی می‌توان اشاره داشت. در مطالعه هوشمند و همکاران نشان دادند که عصاره هیدروالکلی عدس قرمز دارای اثر محافظتی بر کاتاتونی ناشی از پرفنازین در موش صحرایی دارد (۹). عدس قرمز حاوی ترکیبات مختلف فلاونوئیدی و پلی‌فنلی می‌باشد (۲۲). برخی پژوهش‌های اخیر، مؤثر بودن آنتی‌اکسیدان‌ها را به همراه تیروزین در کاهش دادن سختی عضلانی ناشی از پرفنازین گزارش نموده‌اند (۲۴ و ۲۳). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که ترکیبات فلاونوئیدی و پلی‌فنلی دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. از آنجا که استرس اکسیداتیو یکی از عوامل مهم ایجاد پارکینسون می‌باشد (۲۵)، لذا ترکیبات آنتی‌اکسیدانی نقش مهمی در حفاظت در برابر سودو پارکینسونیسم

هدف تعیین اثر پیشگیری کننده آنتی‌اکسیدان‌های رژیمی بر بیماری پارکینسون انجام شده‌اند (۱۹)، که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد. بنابراین استفاده از ترکیبات طبیعی در درمان بیماری‌ها، تاریخچه طولانی در علم پزشکی دارد و نیز بر اساس نوشته‌های قدیمی سومری‌ها در حدود ۵۰۰۰ سال پیش از گیاهان طبی و صمغ آنها مانند اپیوم استفاده می‌کردند. هنگام تهیه دارو از محصولات طبیعی امکان این که دارویی با اثر درمانی بهتر و سمیت کمتر به دست آید بیشتر است. خصوصاً وقتی که دارو به صورت کلینیکی استفاده می‌شود (۲۰). در دهه‌های اخیر ترکیبات حاصل از منابع طبیعی در ساخت فراورده‌های دارویی و سلامت انسان نقش بسزایی ایفا کرده‌اند. بر اساس تخمین سازمان بهداشت جهانی ۸۰ درصد جمعیت کشورهای در حال توسعه متکی بر طب سنتی برای درمان هستند. پژوهش‌های متعدد نشان می‌دهد که بسیاری از گیاهان و مواد طبیعی دارای ترکیبات شیمیایی و بیولوژیکی هستند که می‌توانند عملکردهای فیزیولوژیک بدن را تحت تأثیر قرار دهند و از این رو در درمان کاربرد داشته باشند. طبق پژوهش‌های انجام شده مهم‌ترین این ترکیبات که از نظر زیستی فعال هستند آلکالوئیدها، تانن‌ها و ترکیبات پلی‌فنولی مانند فلاونوئیدها هستند. این ترکیبات دارای فعالیت بیولوژیکی مانند؛ ضد درد، ضد التهاب، ضد دیابت، ضدسرطان، آنتی‌اکسیدان و ضد میکروب هستند (۲۱). پلی‌فنل‌ها ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هستند و قادرند



و کاتاتونی ناشی از پرفنازین دارد. از جمله آنتی‌اکسیدان‌های رژیمی که در مورد آنها پژوهش‌های زیادی صورت گرفته است می‌توان به ویتامین E، ویتامین C و کارتنوئیدها (بتاکاروتن) اشاره کرد که از سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کنند (۲۵). به طور گسترده‌ای در مورد اثرات درمانی گالیک اسید بر روی سیستم اعصاب مرکزی به خصوص مغز و بیماری‌های مرتبط به آن تحقیق شده است. اخیراً پژوهشی چاپ شده‌اند که حاکی از اثرات خوب آن در مدل‌های بیماری‌های نروژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون می‌باشند. در یک مطالعه آینده‌نگر نشان داده شد که بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون ۳۰ سال قبل از بروز بیماری، میزان کمتر اسیدهای چرب چند بانندی غیر اشباع دریافت می‌کردند (۲۶). در یک مطالعه آینده‌نگر دیگر دریافت بیشتر اسیدهای چرب چند بانندی غیر اشباع به طور معنی‌داری با کاهش خطر بیماری پارکینسون ارتباط داشت (۲۷). داروی برومکریپتین از مشتقات سنتتیک ارگوتامین می‌باشد و با تأثیر مستقیم در گیرنده‌های دوپامینی باعث افزایش سیستم دوپامینی در نورون‌های گانگلیون‌های بازال می‌شود از این دارو و سایر ترکیبات مشابه و آگونیست‌های غیر ارگوتامین دوپامین گاهی در ابتدای درمان پارکینسون و قبل از شروع لوودوپا به عنوان منوترپی استفاده می‌شود. به هر حال از این دارو به صورت داروی همراه لوودوپا جهت کاهش دوز آن و کاهش عوارض آن استفاده

می‌شود از عوارض آن هیپوتانسیون ارتواستاتیک می‌باشد که در استفاده دراز مدت از این دارو به مرور این عارضه کاهش می‌یابد. منسوری و همکاران به بررسی اثر گالیک اسید خوراکی (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۱۰ (روز) بر کاهش حافظه و استرس اکسیداتیو مغزی ایجاد شده ناشی از 6-OHDA در medial for brain bundle به عنوان یک مدل حیوانی از بیماری پارکینسون پرداختند. 6-OHDA به طور مشخصی عملکرد حافظه اجتنابی غیرفعال و محتوای آنتی‌اکسیدانتی آنزیمی و غیر آنزیمی را کاهش و سطح MDA را در هیپوکمپ و استریاتوم گروه ناقل درمان شده در مقایسه با موش‌های صحرایی‌های گروه کنترل افزایش می‌دهد. نتایج نشان داد که تجویز خوراکی گالیک اسید حافظه اجتنابی غیر فعال و محتوای تیول کل و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش و سطح MDA را در بافت‌های فوق کاهش می‌دهد.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر، قیمت بالای مواد مصرفی بود که امکان انجام تست‌های مختلف و همزمان را حذف می‌کرد. لذا پیشنهادات زیر شامل؛ گالیک اسید را به عنوان یک ماده نوروپروتکتیو در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از 6-OHDA از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی قرار دهند (۱۲)، اثر گالیک اسید بر روی سفتی عضلانی در سایر مدل‌های ایجاد کاتتونی در موش صحرایی نیز بررسی گردد و همچنین شکل خوراکی (گاواژ) گالیک اسید در این مدل

بروموکریپتین بر سفتی عضلانی ناشی از پرفنازین بود.

با توجه به مطالب یاد شده می‌توان چنین اظهار داشت که ممکن است گالیک اسید در پیشگیری از بیماری سودوپارکینسونیسم ناشی از کاربرد پرفنازین در موش صحرایی مؤثر و مفید باشد.

#### تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.RIB.REC.1398.056 می‌باشد، که با حمایت مالی و معنوی این دانشگاه انجام شد.

و سایر مدل‌های ایجاد کاتاتونی در موش صحرایی نیز مورد بررسی قرار گیرد.

#### نتیجه‌گیری

در این تحقیق، اثر گالیک اسید در پیشگیری از کاتاتونی ناشی از کاربرد پرفنازین در موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت و بر اساس نتایج حاصل دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از گالیک اسید اثر ناچیزی در پیشگیری از کاتاتونی از خود نشان داد. با افزایش دوز گالیک اسید به ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر آن در پیشگیری از کاتاتونی افزایش یافت. در این مرحله کاتاتونی ناشی از کاربرد پرفنازین در گروه تحت آزمایش نسبت به گروه کنترل منفی شدت کمتری داشت. با توجه به این که اثرات گالیک اسید در دوز ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در بیشتر زمان‌ها بهتر از دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشد و اختلاف معنی‌داری دارند، می‌توان نتیجه گرفت بهترین دوز گالیک اسید ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌باشد. نتایج حاصل از تست مورپورگو نشان داد که دریافت بروموکریپتین نیم ساعت قبل از دریافت پرفنازین (گروه کنترل مثبت) باعث کاهش معنی‌داری در نمره‌های مربوط به سفتی عضلانی (کاهش معنی‌دار سفتی عضلانی) در همه زمان‌ها نسبت به گروه کنترل منفی (دریافت‌کننده نرمال سالین و نیم ساعت بعد پرفنازین) گردید، این نشان دهنده اثر درمانی خوب

## REFERENCES

1. Ahangar AA, Sadraie AR, Vaghefi SBA, Ramesani MS. Comparison between bromocriptine and selegiline in treatment of parkinsons disease. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005;13(1): 23-7.
2. Mantri S, Fullard ME, Beck J, Willis AW. State-level prevalence, health service use, and spending vary widely among Medicare beneficiaries with Parkinson disease. *NPJ Parkinson's Disease* 2019; 5(1): 1-9.
3. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products* 2000; 63(7): 1035-42.
4. Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine* 2001; 30(4): 433-46.
5. Tapas AR, Sakarkar D, Kakde R. Flavonoids as nutraceuticals: a review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2008; 7(3): 1089-99.
6. Liao CL, Lai KC, Huang AC, Yang JS, Lin JJ, Wu SH, et al. Gallic acid inhibits migration and invasion in human osteosarcoma U-2 OS cells through suppressing the matrix metalloproteinase-2/-9, protein kinase B (PKB) and PKC signaling pathways. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50(5): 1734-40.
7. Reckziegel P, Dias VT, Benvegnu D, Bouffleur N, Barcelos RCS, Segat HJ, et al. Locomotor damage and brain oxidative stress induced by lead exposure are attenuated by gallic acid treatment. *Toxicology Letters* 2011; 203(1): 74-81.
8. Mansouri MT, Farbood Y, Sameri MJ, Sarkaki A, Naghizadeh B, Rafeirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food Chemistry* 2013; 138(2-3): 1028-33.
9. Houshmand G, Tarahomi S, Arzi A, Goudarzi M, Bahadoram M, Rashidi-Nooshabadi M. Red lentil extract: Neuroprotective effects on perphenazine induced catatonia in rats. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR* 2016; 10(6): FF05.
10. Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and  $\alpha$ -synuclein. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3(12): 932-42.
11. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of parkinson's disease. *Journal of Neurology* 2000; 247(2): II3-II10.
12. Charvin D, Medori R, Hauser RA, Rascol O. Therapeutic strategies for parkinson disease: beyond dopaminergic drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* 2018; 17(11): 804-22.
13. Yamamoto T, Maruyama W, Kato Y, Yi H, Shamoto-Nagai M, Tanaka M, et al. Selective nitration of mitochondrial complex I by peroxynitrite: involvement in mitochondria dysfunction and cell death of dopaminergic SH-SY5Y cells. *Journal of Neural Transmission* 2002; 109(1): 1-13.
14. Fiskum G, Starkov A, Polster BM, Chinopoulos C. Mitochondrial mechanisms of neural cell death and neuroprotective interventions in Parkinson's disease. *Annals-New York Academy Of Sciences* 2003; 991: 111-9.
15. Paris I, Martinez-Alvarado P, Cárdenas S, Perez-Pastene C, Graumann R, Fuentes P, et al. Dopamine-dependent iron toxicity in cells derived from rat hypothalamus. *Chemical Research in Toxicology* 2005; 18(3): 415-9.
16. Salvador GA. Iron in neuronal function and dysfunction. *Bio Factors* 2010; 36(2): 103-10.
17. Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, Jackson-Lewis VR. Oxidative stress and parkinson's disease. *Frontiers in Neuroanatomy* 2015; 9: 91.
18. De Lau L, Bornebroek M, Witteman J, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 2005; 64(12): 2040-5.
19. Beal MF. Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Annals-New York Academy Of Sciences* 2003; 991: 120-31.
20. Sumner J. *The natural history of medicinal plants*. USA: Portland: Timber press; 2000.
21. Amarowicz R, Estrella I, Hernández T, Dueñas M, Troszyńska A, Kosińska A, et al. Antioxidant activity of a red lentil extract and its fractions. *International Journal of Molecular Sciences* 2009; 10(12): 5513-27.
22. Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR. *Economic and medicinal plant research*: Academic press; 2012
23. Allan Butterfield D, Castegna A, Drake J, Scapagnini G, Calabrese V. Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. *Nutritional Neuroscience* 2002; 5(4): 229-39.

24. Akaike A, Katsuki H, Kume T. Role of nitric oxide in survival and death of neurons. *Nihon Yakurigaku Zasshi Folia Pharmacologica Japonica* 2002; 119(1): 15-20.
25. Olanow CW. Dietary vitamin E and parkinson's disease: something to chew on. *The Lancet Neurology* 2003; 2(2): 74.
26. Abbott RD, Ross GW, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon M, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *Journal of Neurology* 2003; 250(3): iii30-iii9.
27. Leak RK. Conditioning against the pathology of parkinson's disease. *Conditioning Medicine* 2018; 1(3): 143.

# Evaluation of Gallic Acid Effect on Perphenazine Induced Catatonia in Rats Evaluating the Effect of Gallic Acid on Perphenazine Induced Catatonia in Rats

Houshmand GH<sup>1</sup>, Nikbakht J<sup>2\*</sup>, Mahmoudi M<sup>1</sup>, Assadpour S<sup>3</sup>, Arab Firozjae A<sup>1</sup>, Arimi AA<sup>1</sup>, Almasian E<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, <sup>2</sup>Department of Pharmacology & Physiology, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran, <sup>3</sup>Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Received: 21 Apr 2021 Accepted: 18 Oct 2021

## Abstract:

**Background & aim:** Catatonia is one of the major signs of Parkinson's disease which is due to impaired dopamine in extrapyramidal system. This study was conducted to elucidate the role of Gallic acid (GA) on perphenazine (PPZ)-induced catatonia in rat.

**Methods:** This is an experimental study conducted in 2019, 48 Wistar male rats weighting 180-220 g were randomly divided into 6 groups (n=8) in each group. Animals were pre-treated with a single dose of normal saline (5ml/kg), most effective dose of bromocriptine (30mg/kg) and GA (100, 200, 400 and 600 mg/kg) via intraperitoneal (IP) route. PPZ (5 mg/kg, IP) was administered after 30 minutes of first injection to induce catatonia. The scoring method of Morpurgo was used to determine the muscular rigidity of animals.

**Results:** The results indicated that the 100mg/kg GA treated group had no significant reduction in catatonic responses after PPZ administration in comparison with negative control group while the groups that received 400 and 600mg/kg of GA showed significant difference ( $p < 0.05$ ) at all the time points.

**Conclusion:** The results revealed that GA had protective effect on catatonia induced by PPZ in rats. Hence, GA may probably be supportive for reducing catatonia in Parkinsonism.

**Keywords:** Gallic acid, Perphenazine, Catatonia, Rat

---

\*Corresponding Author: Nikbakht J, Department of Pharmacology & Physiology, School of Medicine, Yasouj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.

Email: jafar\_nikbakht@yahoo.com

## Please cite this article as follows:

Houshmand GH, Nikbakht J, Mahmoudi M, Assadpour S, Arab Firozjae A, Arimi AA, Almasian E. Evaluation of Gallic Acid Effect on Perphenazine Induced Catatonia in Rats Evaluating the Effect of Gallic Acid on Perphenazine Induced Catatonia in Rats. *Armaghane-danesh* 2021; 26(5):744-756.