

اثر ضد افسردگی عصاره هیدروالکلی چویل در مدل ایسکمی/هایپوپرفیوژن در موش صحرایی نر ویستار بالغ

زینب عیدی پور^۱، مریم رفیعی راد^{۲*}، شهربانو عالمی رستمی^۳ و زهرا زنگنه نژاد^۲

دریافت: ۱۳۹۶/۶/۲۰ / ویرایش: ۱۳۹۷/۱/۲۱ / پذیرش: ۱۳۹۷/۲/۴ / انتشار: ۱۳۹۷/۶/۲۹

^۱گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

^۲گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

^۳گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گمیشان، مرکز گرگان، گرگان، ایران

*مسئول مکاتبات: Rafieirad.m@Izehiau.ac.ir

چکیده. در بیماران مبتلا به ایسکمی مغزی، چه در زمان بستری و چه در جامعه، شیوع افسردگی مازور مشهود است از آنجا که افسردگی بر روی بهبود فرد تأثیر منفی دارد، تشخیص و درمان به موقع آن ضروری است. این مطالعه به تأثیر عصاره هیدروالکلی چویل بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو مغز و افسردگی پس از انسداد دوطرفه دائم شریان کاروتید مشترک یا همان ایسکمی/هایپوپرفیوژن در موش صحرایی نر بالغ می پردازد. تعداد ۳۵ موش صحرایی نر نژاد ویستار به گروه های کنترل، ایسکمی و گروه های ایسکمی دریافت کننده ۱۴ روزه دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg) عصاره چویل به روش گاواژ تقسیم شدند. برای ایجاد مدل حیوانی از ایسکمی/هایپوپرفیوژن مغزی دائم، شریان های کاروتید به فاصله یک هفته از بالا و پایین بسته شده و برش یافتند. برای سنجش افسردگی زمان بی حرکتی در شنای اجباری اندازه گیری شد و سپس بافت مغز برای تفکیک هیپوکامپ و اندازه گیری مالون دی‌الدئید خارج گردید. در گروه ایسکمی/هایپوپرفیوژن، زمان بی حرکتی و مالون دی‌الدئید افزایش معنی داری نشان داد و گاواژ هر سه دوز عصاره چویل به موش های ایسکمی باعث کاهش قابل توجه غلظت مالون دی‌الدئید در هیپوکامپ و نیز کاهش زمان بی حرکتی به ترتیب در دوز ۱۰۰ و دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg گردید و افزایش زمان شنا در هر سه گروه دریافت کننده عصاره مشاهده گردید. عصاره چویل با اثر آنتی اکسیدانی می تواند از عوارض ناشی از ایسکمی از جمله افسردگی را بکاهد.

واژه های کلیدی. استرس اکسیداتیو، انسداد شریان کاروتید، شنای اجباری، عصاره گیاهی، مالون دی‌الدئید

Anti-depressive effects of hydro-alcoholic extract of Chevilan (*Ferulago angulata* Boiss.) in adult male wistar rat model of ischemia/hypoperfusion

Zainab Eidipour¹, Maryam Rafieirad^{2*}, Shahrbanoo Alami Rostami³ & Zahra Zangenenezhad²

Received 11.09.2017/ Revised 10.04.2018/ Accepted 24.04.2018/ Published 20.09.2018

¹Department of Biology, Faculty of Sciences, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran

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

³Department of Biology, Islamic Azad University, Gomishan Branch, Gorgan Center, Gorgan Iran

*Correspondent author: Rafieirad.m@Izehiau.ac.ir

Abstract. In patients with cerebral ischemia, both during hospitalization and in the community, the prevalence of major depression is evident. Since the depression has a negative impact on recovery, its timely diagnosis and treatment is essential. This study aimed to evaluate the effect of the oral administration of Chevilan extract (*Ferulago angulata* hydroalcoholic extract; 100, 200 and 400 mg/kg) on brain oxidative stress indices and depression after permanent bilateral common carotid artery occlusion or ischemia/hypoperfusion in male adult rats. A number of 35 rats were divided into a control group, an ischemic group and ischemic groups receiving doses of 100, 200 and 400 mg/kg of Chevilan extracts for 14 days by gavage. To make animal models of permanent cerebral hypo perfusion/ischemia, right common carotid artery was ligatured first and the left one ligatured with an interval of one week. To evaluate depression, immobility in the forced swimming time of each rat was measured and then the rat's brain tissues were extracted to separate hippocampus and measure malondialdehyde. The results showed that ischemia/hypoperfusion increased brain oxidants such as lipid per oxidation (LPO) and immobility. Also, ischemic rats treated with all three doses of the Chevilan show significant reduction in the concentration of MDA hippocampus and in immobility time at a dose of 100 mg/kg and 200 / 400mg, respectively. Increased swimming time was observed in all three groups of extract recipients. It was found that Chevilan extract with antioxidant effect can reduce the side effects of ischemia such as depression.

Keywords. carotid artery occlusion, forced swimming, herbal extract, malondialdehyde, oxidative stress

مقدمه

در ایسکمی گلوبال خون و اکسیژن کافی به تمامی یا بخش هایی از مغز نمی‌رسد؛ بنابراین، عمل کرد نرمال نوروها مختل می‌گردد (Lipton, 1999). انسداد شریان کاروتید مشترک چپ و راست به مدت چند دقیقه باعث به وجود آمدن ایسکمی هیپوپرفیوژن می‌شود (Farkas et al., 2007) که فشار خون را در موش صحرایی به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد (Farkas et al., 2007). در ایسکمی رادیکال‌های آزاد اکسیژن واکنش‌دهنده از قبیل پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل تولید می‌شوند (Niatsetskeya et al., 2012). تولید پراکسیدها و رادیکال‌های آزاد و در نتیجه استرس اکسیداتیو در نهایت آسیب به تمامی مولفه‌های سلولی از جمله پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA به دنبال دارد (Liu et al., 2014). پراکسیداسیون لیپیدی به آسیب اکسیداتیو لیپیدها اشاره دارد که حذف الکترون‌ها از لیپیدهای غشاء سلولی توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد شده و نقایص سلولی را در پی خواهد داشت. گونه‌های اکسیژن واکنشی، لیپیدهای اشباع نشده را کاهش داده و مالون‌دی‌الدئید را تولید می‌کنند (Prie et al., 2016). استرس اکسیداتیو در بسیاری از بیماری‌ها از جمله افسردگی نقش دارد (Liu et al., 2015). افسردگی جزو شایع‌ترین اختلالات روانپزشکی در بیماران مبتلا به ایسکمی مغزی محسوب می‌گردد و فراوانی آن از ۲۰٪ تا ۶۵٪ موارد گزارش شده است (Bhogal et al., 2004). از تنش‌های دیگر ایسکمی، به غیر از افسردگی مهار انتقال الکترون میتوکندریایی و آسیب اکسیداتیو را می‌توان نام برد (Wiegand et al., 1999). چویل با نام علمی *Ferulago angulate* Boiss. یکی از گیاهان بومی ایران است و به عنوان گیاه دارویی کاربرد دارد (Ghasempour et al., 2007; Goudarzi & Rafeirad, 2017). در تجزیه‌ی اسانس بذر و بخش‌های گیاهی این گونه ۵۷ جزء شناسایی شده است که فراوان‌ترین جزء در بخش‌های هوایی سیس-اسیمن و در دانه آلفا-پنین می‌باشد (Ghasempour et al., 2007). عصاره‌ی چویل غنی از ترکیبات فنلی است و یکی از گیاهان مهم در ایران است (Mojtaba et al., 2010; Hosseini et al., 2012). ترکیبات فنلی، به علت دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، قادر به مهار رادیکال‌های آزاد هستند؛ بنابراین، آن‌ها می‌توانند در پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، قلبی و عروقی و

بیماری‌های عصبی موثر است و همچنین اثرات ضد میکروبی و ضدانگلی دارد (Hosseini et al., 2012) و در کاهش استرس اکسیداتیو در بیماری پارکینسون موثر بوده است (Sharifi et al., 2015). براساس ترکیبات آنتی‌اکسیدانی چویل، هدف این مطالعه بررسی اثر عصاره‌ی هیدروالکلی چویل بر فاکتورهای حاصل از استرس اکسیداتیو مانند پراکسیداسیون لیپیدی در بافت هیپوکامپ و افسردگی در مدل حیوانی ایسکمی هیپوپرفیوژن قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار تهیه شده از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز با محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد 20 ± 2 درجه‌ی سانتی گراد و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (روشنایی از ۷ صبح آغاز می‌شود) و دسترسی کافی به غذای شرکت چاودانه شهرضای اصفهان و آب تصفیه شهری و در مرکز نگهداری دانشگاه در درون قفس‌های استاندارد نگهداری شدند. برای آسان شدن کار و سازش با شرایط محیط و آزمایش‌کننده، حیوانات از قبل روزانه به مدت چند دقیقه دست‌آموز می‌شدند. حیوانات به طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: گروه کنترل؛ گروه ایسکمی با انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک و سه گروه ایسکمی که عصاره‌ی چویل با دوزهای (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg) را به روش گاواژ به مدت ۱۴ روز دریافت کردند (Mirzapour et al., 2015). پروتکل این تحقیق براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

روش جراحی ایجاد ایسکمی

پس از یک روز محرومیت غذایی به حیوانات، بیهوشی با کتامین/زیلازین (۱۰۰ میلی گرم/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) القاء گردید. شکافی در وسط بخش شکمی پوست گردن ایجاد شد و بافت چربی زیر پوستی برداشته شده و از تیروئید دور می‌شود. و شریان کاروتید پس از مشاهده و آشکار شدن از بافت‌های اطراف جدا شده و به وسیله ابزارهای بخیه‌ی پوستی با دو گره محکم در حول رگ (بالا و پایین) مسدود و سپس شریان‌ها به طور کامل قطع شدند. حیوانات پس از به هوش آمدن اجازه داشتند تا آب و غذا مصرف کنند. بعد از یک هفته

جراحی مشابهی در طرف دیگر انجام گردید (Mirzapour et al., 2015).

روش تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه چویل

گیاه چویل از رشته کوه‌های زاگرس در استان خوزستان جمع‌آوری شد. سرشاخه‌های گیاه در محیط خشک و تاریک به مدت دو هفته جهت خشک شدن نگهداری شد. بعد از پودر کردن گیاه و آسیاب نمودن، ۲۵۰ گرم از آن را وزن نموده و به وسیله ۱۰۰۰ میلی‌لیتر الکل اتانول ۷۲ درصد به حجم رسانده شد. پس از سه 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 شد. درجه‌ی خلوص این عصاره ۱۴ درصد محاسبه گردید (Goudarzi & Rafeirad, 2017).

سنجش مالون دی آلدئید

پس از استخراج مغز بافت هیپوکامپ وزن شده و با اِزاء هر ۱ گرم بافت ۱۰ میلی‌لیتر محلول ۱/۵٪ کلرید پتاسیم اضافه شد و هموژن گردید. از محلول هموژن شده ۰/۵ میلی‌لیتر برداشته شده و ۲/۵ میلی‌لیتر تری کلرو استیک اسید ۳٪ به آن اضافه شد و مدت ۱۰ دقیقه در بن ماری ۳۷ درجه نگهداری شد. سپس ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شد. ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول رویی بعد از سانتریفیوژ برداشته شد و به هر یک ۳ میلی‌لیتر محلول ۱٪ اسید فسفریک و ۱ میلی‌لیتر محلول ۰/۶۷٪ تری باریتوریک اسید اضافه شده و ۴۵ دقیقه در آب جوش قرار گرفتند. لوله‌ها در ظرف یخ خنک شدند و به هر یک ۴ میلی‌لیتر بوتانول اضافه شد. بعد از ورتکس کردن، در ۳۵۰۰ دور به طور لحظه‌ای سانتریفیوژ شده و در نهایت جذب در طول موج ۵۳۲nm خوانده شد و پس از قراردادن اعداد حاصل از اسپکتروفتومتری و جذب در معادله خطی منحنی استاندارد میزان غلظت MDA بر اساس (nmol/g/ wet tissue) مورد ارزیابی قرار گرفت (Rafieirad et al., 2011).

تست شنای اجباری (Forced Swimming Test) FST

این تست، تستی برای ارزیابی افسردگی است. روش آزمایش به این صورت بود که سلیندری بی رنگ به اندازه ۳۰×۶۰ سانتی‌متر (ارتفاع × قطر داخلی) که با آب ۲۳ درجه با ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر پر شده است مهیا می‌کنیم. موش‌ها را به صورت انفرادی از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متر و به ملایمت در این سیلندر سرباز می‌اندازیم. در این

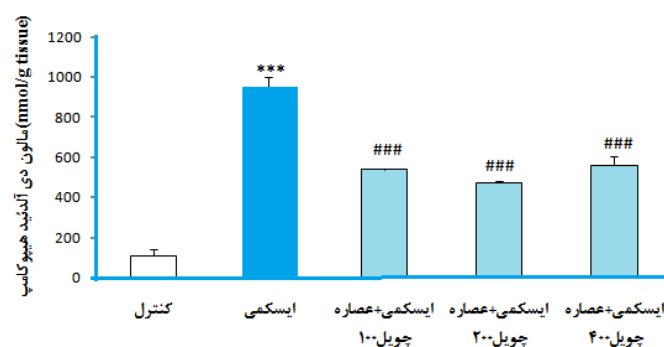
شرایط، حیوانات برای حفظ پایداری خود در آب شنا می‌کردند. پس از مدتی، حیوانات با قطع حرکات دست و پای خود از تحرک و فعالیت باز می‌ماندند که به طور قرار دادی به آن زمان بی حرکت شدن (immobility time) می‌گویند. برای اندازه‌گیری زمان بی حرکتی، مدت زمان بی حرکتی حیوان در طی محدوده‌ی زمانی مشخص توسط کرونومتر ثبت گردید. زمان‌گیری تمام نمونه‌ها توسط یک فرد اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل شد. شرایط محیط برای تمام گروه‌ها یکسان و زمان آزمایش شنای اجباری ۶ دقیقه بود. در این حالت افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به عنوان اثر بخشی درمان ضد افسردگی ارزیابی شد (Eyup et al., 2016a).

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های این تحقیق به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ ارائه و سپس با روش‌های مناسب آماری در محیط نرم‌افزارهای Excel و SPSS با استفاده از روش‌های ANOVA و تست پشتیبان LSD آنالیز گردید و تفاوت نتایج بین گروه‌های مختلف با حداقل $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

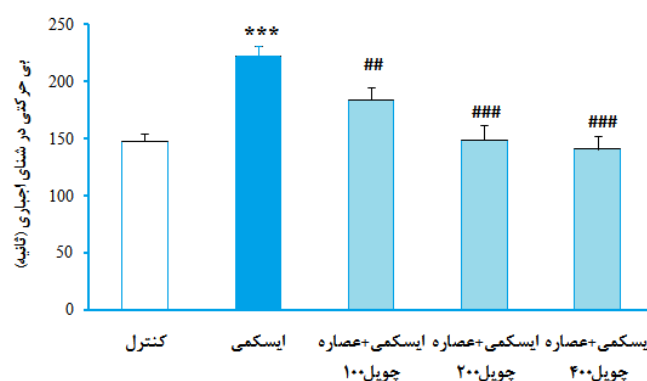
نتایج

در این مطالعه غلظت مالون دی آلدئید (MDA) افزایش قابل توجهی را در هیپوکامپ حیوانات گروه ایسکمی در مقایسه با کنترل نشان داد. براساس مشاهدات، غلظت مالون دی آلدئید در بافت هیپوکامپ موش‌های ایسکمی که سه دوز عصاره چویل را به مدت ۱۴ روز روزی یک بار به روش گاواژ دریافت کردند، هر سه دوز ۲۰۰، ۱۰۰ و ۴۰۰ mg/kg کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه ایسکمی نشان دادند (شکل ۱). در بخش بررسی افسردگی توسط تست شنای اجباری، زمان بی حرکتی در موش‌های ایسکمی شده افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل سالم نشان دادند. در تجویز ۱۴ روزه‌ی دوز ۱۰۰ mg/kg عصاره چویل و دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg به موش‌های ایسکمی شده کاهش معنی‌دار زمان بی حرکتی نسبت به گروه ایسکمی مشاهده گردید (شکل ۲). مدت زمان شنا در موش‌های ایسکمی شده کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل سالم نشان دادند. در تجویز ۱۴ روزه‌ی دوز ۲۰۰ mg/kg عصاره چویل و همچنین دوزهای ۱۰۰ و ۴۰۰ mg/kg به موش‌های ایسکمی شده افزایش معنی‌دار زمان شنا نسبت به گروه ایسکمی مشاهده گردید (شکل ۳).



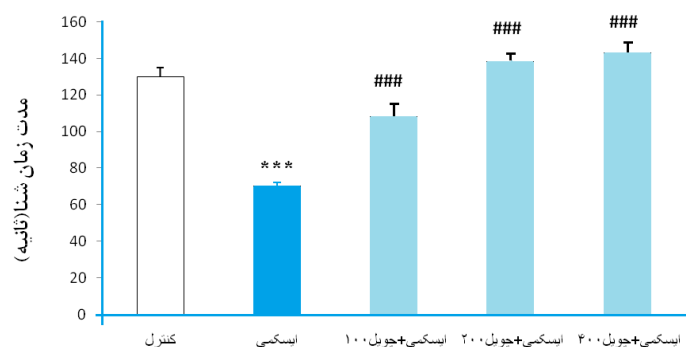
شکل ۱- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف معیار غلظت مالون دی آلدئید بین گروه کنترل، گروه ایسکمی و گروه ایسکمی دریافت کننده ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg عصاره چویل به مدت ۱۴ روز.

Fig. 1. Comparison of mean $\pm$ standard deviation of malondialdehyde concentration between control group, ischemic group and ischemic group receiving 100, 200, 400 mg/kg of Chevylan extract for 14 days.



شکل ۲- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف معیار زمان بی حرکتی بین گروه کنترل، گروه ایسکمی و گروه ایسکمی دریافت کننده ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg عصاره چویل به مدت ۱۴ روز.

Fig. 2. Comparison of mean $\pm$ standard deviation of immobilization time between control group, ischemic group and ischemic group receiving 100, 200, 400 mg / kg of Chevylan extract for 14 days.



شکل ۳- مقایسه میانگین $\pm$ انحراف معیار زمان شنا بین گروه کنترل، گروه ایسکمی و گروه ایسکمی دریافت کننده ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg عصاره چویل به مدت ۱۴ روز.

Fig. 3. Comparison of mean $\pm$ standard deviation of swimming time between control group, ischemic group and ischemic group receiving 100, 200, 400 mg / kg of Chevylan extract for 14 days.

بحث

در بخش اول این مطالعه ایسکمی افزایش قابل توجهی در غلظت مالون دی‌الدئید (MDA) در هیپوکامپ نشان داد و تجویز هر سه دوز عصاره چویل غلظت MDA را کاهش دادند و در بخش بررسی اثر ضد افسردگی، مدت زمان بی‌حرکتی در موش‌های ایسکمی افزایش نشان داد و تجویز سه دوز عصاره چویل (۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ mg/kg) منجر به کاهش افسردگی گردید. ترکیبات فنلی به عنوان دهنده الکترون عمل نموده و ممکن است واکنش‌های ناخواسته ناشی از رادیکال‌های آزاد در بدن را خنثی کنند (Rajesh Maniana et al., 2008). همچنین دارای فعالیت بیولوژیک متنوع از جمله آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی و ضد التهابی می‌باشند (Jamshidi, 2010) و به همین دلیل در توقف روند تخریب سیستم عصبی و پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله ایسکمی از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و محافظت از سلول‌ها در برابر واکنش‌های اکسیداتیو موثر می‌باشند (Yang et al., 2016). خود سخته یا ایسکمی مغزی یک مسیر سیگنالی که حاصل آن تولید رادیکال‌های آزاد است را به راه می‌اندازد و استرس اکسیداتیو ناشی از آن به شدت و تداوم بیماری بستگی دارد و به اکسیداسیون لیپیدها و پروتئین‌ها در سیستم اعصاب مرکزی می‌انجامد که با آسیب سلولی همراه است (Chen et al., 2011). ارزیابی استرس اکسیداتیو با استفاده از شاخص‌های مختلف انجام می‌شود که یکی از آنها شامل محصولات نهایی پراکسیداسیون لیپید (MDA) است. MDA با تیوباریتوریک اسید (TBA) یک مشتق فلورسنت قرمز را ایجاد می‌کند که با کمک اسپکتروفتومتر قابل ارزیابی است (Sharifi et al., 2015). امروزه، گیاهان دارویی یا مکمل‌های غذایی توجه عموم را به خود جلب کرده‌اند. Farzin و همکاران (2005 & 2013) اثر ضد افسردگی عصاره متانولی زنجبیل در موش‌های دیابتی و oil Rose و oil Geranium را با استفاده از تست شنای اجباری نشان دادند. همچنین عصاره‌های آبی و هیدروالکلی اسطوخودوس در آزمون شنای اجباری اثر ضد افسردگی نشان داده‌اند (Abbasi Maleki et al., 2013). اسانس بخش‌های هوایی چویل شامل انواع مولفه‌ها با اثرات درمانی مختلف است (Mojtaba et al., 2010). چویل با توجه به زمان و دوز مانع تکثیر سلول‌های لنفوم و لوسمی احتمالاً از طریق مسیرهای وابسته به آپوپتوز می‌شود (Farzin et

al., 2013). عصاره‌ی چویل فعالیت ضد میکروبی قوی‌تری نسبت به اسانس آن دارد (Özkan et al., 2008). نتایج Khanahmadi و Janfeshan (2010) نشان دادند عصاره‌ی متانول برگ‌های نر و ماده و میوه‌های چویل دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی هستند. گیاه چویل غنی از ویتامین‌ها، مواد معدنی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا، فنل و فلاونوئیدهاست (Kiziltas et al., 2017). همچنین در مطالعات پیشین دخالت انتقال‌دهنده‌ی عصبی گابا در میانجی‌گری اضطراب و افسردگی به خوبی ثابت شده است (Khosravi et al., 2015; Skorzevska et al., 2017). کاهش در سیگنالینگ گیرنده‌ی گابا A باعث اختلالات عصبی مانند بی‌خوابی، اضطراب و صرع می‌گردد (Subash et al., 2015). در رأس اختلالات روانپزشکی متعاقب سخته، افسردگی قرار دارد که خود به‌طور مستقل با عوارض عدیده همراه می‌باشد (Iranmanesh, 2012). در مطالعات Eyup Bagci و همکاران (2016) اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی اسانس چویل در شنای اجباری در بیماری آلزایمر گزارش داده شد در این مطالعه نشان داده شد که مواد موثره چویل از جمله α -پنین، β -پنین، α -فلاندرون و β -فلاندرون توان اتصال به گیرنده‌های گابا همچون داروهای ضد افسردگی مانند دیاپام را دارند. Goudarzi و Rafeirad (2017) و Sharifi و همکاران (2015) نشان دادند که α -پنین چویل پراکسیداسیون لیپیدی در مدل حیوانی پارکینسون را کاهش می‌دهند.

نتیجه‌گیری

در تأیید مطالعات پیشین مطالعه‌ی ما نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی چویل را از طریق کاهش لیپید پراکسیداسیون به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو نشان داد و همچنین باعث کاهش معنی‌دار بی‌حرکتی در شنای اجباری و در نتیجه افسردگی ناشی از ایسکمی گردید و با توجه به نتایج حاصل بررسی اثر مواد موثره گیاه چویل بر میزان دیگر شاخص‌ها و آنزیم‌های دخیل در واکنش‌های استرس اکسیداتیو در مدل‌های حیوانی ایسکمی پیشنهاد می‌شود تا بتوان جایگزین مناسبی جهت دارو درمانی بیماری‌های ایسکمیک معرفی نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایزه به دلیل همراهی در انجام این تحقیق تشکر می‌نمایند.

REFERENCES

- Abbasi Maleki, S., Bekhradi, R., Asgharpanah, J., Abbasi Maleki, F. and Maleki Ahanghari, N. 2013. Antidepressant-like effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of *Lavandula angustifolia* Mill in forced swim test and tail suspension test in male mice. – Arak Med. Univ. J. 16: 65-75.
- Bhogal, S.K., Teasell, R., Foley, N. and Speechley, M. 2004. Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature. – Stroke 35: 794-802.
- Chen, H., Yoshioka, H., Kim, G.S., Jung, J.E., Okami, N., Sakata, H., Maier, C.M., Narasimhan, P. Goeders, C.E. and Chan, P.H. 2011. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection. – Antioxid. Redox Signal 14: 1505-1517.
- Bagci, E., Aydin, E., Mihasan, M., Maniu, C. and Hritcu, L. 2016. Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Ferulago angulata* essential oil in the scopolamine rat model of Alzheimer's disease. – Flavour Frag. J. 31: 70-80.
- Farkas, E., Luiten, P.G. and Bari, F. 2007. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. – Brain Res. Rev. 54: 162-180.
- Farzin, D., Fathiazad, F. and Fazellian, M. 2013. Antidepressant effect of methanolic ginger extract in diabetic mice using forced-swim test. – J. Mazandaran Univ. Med. Sci. 23: 208-220.
- Farzin, D., Zarghami, M. and Khalaj, L. 2005. Evaluation of antidepressant activities of Rose oil and Geranium oil in the mouse forced swim test. – J. Babol Univ. Medical Sci. 7: 7-13.
- Ghasempour, H., Shirinpour, E. and Heidari, H. 2007. The constituents of essential oils of *Ferulago angulata* (Schlecht.) Boiss at two different habitats, Nevakoh and Shahoo, Zagross mountain, western Iran. – Iran J. Sci. Technol. Trans. A Sci. 31: 309-312.
- Goudarzi, S. and Rafieirad, M. 2017. 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. Pharmacognosy 4: 53-63.
- Hosseini, N., Akbari, M., Ghafarzadegan, R., Ashtiyani, S.C. and Shahmohammadi, R. 2012. Total phenol, Antioxidant and antibacterial activity of the essential oil and extracts of *Ferulago angulata* ssp. Angulate. – J. Med. Plants 11: 80-89.
- Iranmanesh, F., Gadari, V.R. and Rajabpoor, N. 2012. Prevalence of post-stroke depression and its relationship with risk factors for stroke. – J Fasa Univ. Med. Sci. 2: 66-70.
- Jamshidi M.A.H., Rezazadeh, S.h., Fathi, F. and Mazanderani, M. 2010. Study on phenolic and antioxidant activity of some selected plant of Mazandaran province. – J. Med. Plants 9: 177-183.
- Khanahmadi, M. and anfeshan, K. 2010. Review on Iranian medicinal plants with antioxidant properties. – J. Med. Plants 9: 19-32.
- Khosravi, H., Rahnema, M. and Asle-Rousta, M. 2017. Anxiolytic and antidepressant effects of tarragon (*Artemisia dracunculus* L.) hydro-alcoholic extract in male rats exposed to chronic restraint stress. – Nova Biologica Rep. 4: 1-8.
- Kiziltas, H., Ekin, S., Bayramoglu, M., Akbas, E., Eildirim, S. and Ozgokce, F. 2017. Antioxidant properties of *Ferulago angulata* and its hepatoprotective effect against N-nitrosodimethylamine-induced oxidative stress in rats. – Pharm. Biol. 55: 888-897.
- Lipton, P. 1999. Ischemic cell death in brain neurons. – Physiol. Rev. 79: 1431-1568.
- Liu, T., Zhong, S., Liao, X., Chen, J., He, T., Lai, S. and Jia, Y. 2015. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. – PLoS One 10: e0138904.
- Liu, Y., Long, J. and Liu, J. 2014. Mitochondrial free radical theory of aging: who moved my premise? . – Geriatr. Gerontol. Int. 14: 740-749.
- Mirzapour, S. Rafieirad, M. and Rouhi, L. 2015. Hydroalcoholic extract of *Ferulago angulata* improves memory and pain in brain hypoperfusion ischemia in rats. – Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod. 10: e17451.
- Mojtaba, T., Hamid, R. and Ebrahim, S. 2010. Antimicrobial activity of essential oils of *Ferulago angulata* subsp. – Jundishapur J. Microbiol. 3: 10-14.
- Niatsetskeya, Z.V., Sosunov, S.A., Matsiukevich, D., Utkina-Sosunova, I.V., Ratner, V.I., Starkov, A.A. and Ten, V.S. 2012. The oxygen free radicals originating from mitochondrial complex I contribute to oxidative brain injury following hypoxia-ischemia in neonatal mice. – J. Neurosci 32: 3235-3244.
- Özkan, A., Demirci, B. and Baser, K. 2008. Composition and antimicrobial activity of essential oil of *Ferulago longistylis* Boiss fruits. – J. Essent Oil Res. 20: 569-573.
- Prie, B.E., Iosif, L., Tivig, I., Stoian, I. and Giurcaneanu, C. 2016. Oxidative stress in androgenetic alopecia. – J. Med. Life 9: 79-83.
- Rafieirad, M., Sarkaki, A., Hoseini, E., Farbood, Y., Mansouri, S.M.T. and Motamedi, F. 2011. The Effect of grape seed extract on lipid peroxidation duo to ischemia/hypoperfusion in male rat striatum. – J. Animal Bio. 3: 37-44.
- Rajesh M., Perumal S. and Sellamuthu, M. 2008. The antioxidant activity and free radical scavenging potential of two different solvent extracts of *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntz, *Ficus bengalensis* L. and *Ficus racemosa* L. – Food Chem. 107: 1000-1007.
- Sharifi, F., Rafieirad, M. and Sazegar, H. 2015. Effects of *Ferulago angulata* extract against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. – J. Med. Plants 53: 34-44.
- Skorzewska, A., Lehner, M., Wislowska-Stanek, A., Turzynska, D., Sobolewska, A., Krzascik, P. and Plaznik, A. 2015. Midazolam treatment before re-exposure to contextual fear reduces freezing behavior and amygdala activity differentially in high- and low-anxiety rats. – Pharmacol. Biochem. Behav. 129: 34-44.
- Subash, S., Braid, N., Essa, M.M., Zayana, A.B., Ragini, V., Al-Adawi, S., Al-Asmi, A. and Guillemain, G.J. 2015. Long-term (15 mo) dietary supplementation with

pomegranates from Oman attenuates cognitive and behavioral deficits in a transgenic mice model of Alzheimer's disease. – Nutrition 31: 223-229.

Wiegand, F., Liao, W., Busch, C., Castell, S., Knapp, F., Lindauer, U., Megow, D., Meisel, A., Redetzky, A., Ruscher, K., Trendelenburg, G., Victorov, I., Riepe, M., Diener H.C. and Dirnagl, U. 1999. Respiratory chain inhibition induces tolerance to focal cerebral ischemia. – J. Cereb. Blood Flow Metab. 19: 1229-1237.

Yang, Z., Weian, C., Susu, H. and Hanmin, W. 2016. Protective effects of mangiferin on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms. – Eur. J. Pharmacol. 771: 145-151.

How to cite this article:

Eidipour, E., Rafieirad, M., Alami Rostami, Sh. and Zangenezhad, Z. Anti-depressive effects of hydro-alcoholic extract of Chevilan (*Ferulago angulate* Boiss.) in adult male wistar rat model of ischemia/ hypoperfusion. – Nova Biologica Rep. 2018: 137-143.

عیدی‌پور، ز.، رفیعی‌راد، م.، عالمی رستمی، ش. و زنگنه‌نژاد، ز. ۱۳۹۷. اثر ضدافسردگی عصاره هیدروالکلی چویل در مدل ایسکمی/هایپوپرفیوژن در موش صحرایی نر ویستار بالغ. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۱۳۹۷: ۱۴۳-۱۳۷.