Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌ودوم–شماره ۱۱۶
اردیبهشت ۱۳۹۴

اثر وابسته بـه دوز هسـپرتین بـر عـدم تقـارن حرکتی بـه‌دنبـال تزریـق داخـل اسـتریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی

نویسندگان: زهرا کیاسالاری*، محسن خلیلی، سیامک افشین مجد، بتول رحمتی، منیژه کرمی، غلامحسین قائدی و مهرداد روغنی

مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

* نویسنده مسئول: زهرا کیاسالاری **E-mail: kiasalari@shahed.ac.ir**

دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۷
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۱/۳۰
پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۰۲

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری پارکینسون، یک بیماری حرکتی به‌نسبت شایع در افراد با سن بالاست کـه بـه علت تحلیل رفتن نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سـیاه مغـز ایجـادمی‌شـود. بـا توجـه بـه خاصیت حفاظتی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی هسپرتین در گـروه فلاوانـون‌هـا، هـدف بررسـی حاضـر، تعیین اثر وابسته به دوز هسپرتین بر عدم تقارن حرکتی به‌دنبال تزریق داخل استریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی به‌عنوان یک مدل تجربی بیماری پارکینسون بوده‌است.

مواد و روش‌هـا: در ایـن مطالعـه تجربـی، مـوش‌هـای صـحرایی نـر (n= ۳۵) بـه پـنج گـروه «شـم و ضایعه‌دیده» و سه گروه «ضایعه‌دیده و تحت درمان» با سه دوز هسپرتین تقسـیم‌شـدند. مـدل بیمـاری پارکینسون، با تزریق ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین حل‌شده در محلول سـالین آسـکوربات بـه داخل استریاتوم سمت چپ ایجادشد. گروه‌های ضایعه‌دیده و تحـت درمـان، هسـپرتین را در دوزهـای ۵، ۱۵و ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم از ۱ ساعت پس از جراحی به‌طور روزانه و به‌مدت یک هفته دریافت‌کردند. در پایان هفته اول، رفتار چرخشی به سمت راست و چپ به‌دنبال تزریـق آپومـورفین، مـورد بررسـی کمـی قرارگرفت.

نتایج: در گروه ضایعه‌دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده شد ($p<۰/۰۰۱$)؛ به‌علاوه، تجویز هسـپرتین، فقـط در دوز ۵۰ میلـی‌گـرم‌برکیلـوگرم توانسـت باعـث کـاهش معنی‌دار تعداد خالص چرخش‌های به سمت راست بشود ($p <۰/۰۵$) و هسپرتین در سـایر دوزهـا چنـین تأثیری به‌جانگذاشت.

نتیجه‌گیری: هسپرتین به شکل (فرم) خوراکی در دوز ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم، موجب کاهش عـدم تقـارن حرکتی (کاهش شدت رفتار چرخشی) در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌شود.

واژگان کلیدی: هسپرتین، ۶- هیدروکسی دوپامین، رفتار چرخشی، آپومورفین، عدم تقارن حرکتی.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

مقدمه

بیماری پارکینسون، نوعی بیماری حرکتی شایع با ماهیت نورودژنراتیو است که حدود ۱ درصد جمعیت بالای ۵۰ سال سن را درگیرمی‌کند (۱) که با آسیب نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه، واقع در مغز میانی همراه است؛ این بیماری با اختلال‌های حرکتی ناتوان‌کننده شامل آکینزی، لرزش عضلانی و سفتی عضلات مشخص می‌شود. سازوکارهای اصلی مسئول مرگ نورونی در این بیماری، شامل «تشدید استرس اکسیداتیو، آپوپتوز نورونی، کاهش سطح سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانت، آسیب DNA، تجمع آهن و پدیده التهابی» است (۲). درمان‌های رایج و متداول بیماری پارکینسون درحال‌حاضر، شامل لوودپا، Selegilin، آمانتادین، آگونیست‌های رسپتوردوپامین، مهارکننده‌های آنزیم COMT، عوامل (فاکتورهای) حمایت‌کننده نورونی، نیکوتین، مواد ضدالتهابی، ملاتونین، مهارکننده مونوآمینواکسیداز B، سلنیوم و برخی ویتامین‌هاست که هریک با عوارض خاص و گاه ناتوان‌کننده توأم است (۳،٤).

با توجه به اهمیت استفاده از ترکیب‌های طبیعی در درمان و پیشگیری از برخی بیماری‌های عصبی، هسپرتین در گروهی از فلاونوئیدها به نام فلاوانون‌ها قراردارد که به‌فراوانی، در پوست میوه مرکباتی نظیر پرتقال و گریپ‌فروت یافت‌می‌شود و دارای آثار فیزیولوژیک و سودمند متعدد ازجمله «کاهش‌دادن آسیب‌پذیری دیواره مویرگی، آثار آنتی‌اکسیدانی و کاهش‌دادن استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی و کاهش‌دهندگی فشار خون شریانی» است (٦،٥)؛ به‌علاوه، این ماده دارای خاصیت محافظت‌کنندگی اعصاب است (۸،۷)؛ همچنین، هسپرتین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و محافظت‌کننده در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۹)؛ همچنین، این ماده قادر است با وساطت گیرنده‌های استروژنیک، سلول‌های PC12 را در برابر آثار سمی هیدروژن پراکسید محافظت‌کند (۱۰)؛ به‌علاوه، مشخص شده که فلاونوئیدهایی نظیر هسپرتین می‌توانند نورون‌های قشری مغز را در برابر آسیب القاشده با سیستئیل دوپامین محافظت‌کنند که این برای درمان حفاظتی بیماری پارکینسون می‌تواند کاربردداشته‌باشد (۱۱)؛ ازطرف‌دیگر، هسپرتین، خاصیت ضدآپوپتوز را نیز دارد (۱۲). با توجه به آنکه تاکنون درخصوص دوز مؤثر هسپرتین در مدل تجربی بیماری پارکینسون القاشده با ٦-هیدروکسی دوپامین گزارشی‌یافت‌نمی‌شود، هدف بررسی حاضر، تعیین اثر وابسته به دوز هسپرتین بر عدم تقارن حرکتی به‌دنبال تزریق داخل استریاتوم ٦-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی به‌عنوان مدل تجربی بیماری پارکینسون بوده‌است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر درمجموع، روی ۳۵ موش صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور کرج) انجام‌شد. موش‌ها در محدوده وزنی ۱۹۰ تا۲۵۰ گرم قرارداشتند. هر۳ یا ٤ موش در یک قفس و در شرایط کنترل‌شده از نظر دما و نور با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش در اتاق حیوان‌ها به‌مدت یک هفته پیش از آغاز آزمایش‌ها نگهداری‌شدند. حیوان‌ها به‌صورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم‌شدند:

۱.گروه شم (Sham)

این گروه، مورد تجویز خوراکی کروموفور ۱۰ درصد به‌عنوان حلال هسپرتین قرارگرفت. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به‌طور روزانه و به‌مدت یک هفته تجویزشد؛ حین جراحی نیز تزریق نرمال سالین حاوی ۰/۲ درصد اسکوربات به میزان ۵ میکرولیتر به داخل استریاتوم سمت چپ صورت‌گرفت.

۲. گروه ضایعه دیده (6-OHDA)

این گروه، مورد تجویز خوراکی کروموفور ۱۰ درصد به‌عنوان حلال هسپرتین قرارگرفت. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به‌طور روزانه و به‌مدت یک هفته تجویزشد؛ حین جراحی، تزریق نوروتوکسین ٦-

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به میزان ۱۲/۵ میکروگرم حل‌شده در نرمال سالین حاوی ۰/۲ درصد اسکوربات و به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت‌گرفت.

۳. گروه‌های ضایعه‌دیده و تحت تیمار با هسپرتین

این گروه‌ها هسپرتین را به میزان ۵، ۱۵ یا ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم وزن بدن حل‌شده در کروموفور ۱۰ درصد به فرم خوراکی دریافت‌کردند. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به‌طور روزانه و به‌مدت یک هفته تجویزشد؛ حین جراحی نیز تزریق نوروتوکسین ٦-هیدروکسی دوپامین به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ، مشابه گذشته صورت‌گرفت.

روش جراحی استریوتاکسی

موش‌ها توسط تزریق داخل‌صفاقی مخلوط کتامین و گزیلازین به‌ترتیب ۸۰ و ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن، بیهوش شدند؛ سپس در دستگاه استریوتاکس، با مختصات تنظیم‌شده قرارگرفتند. مختصات دستگاه برای ایجاد ضایعه روی ۳ میلی‌متر لترال به سمت چپ، ٤/۵ میلی‌متر پایین‌تر از سطح سخت شامه و ۰/۲+ میلی‌متر قدامی خلفی نسبت‌به برگما براساس اطلس پاکسینوز و واتسون تنظیم‌شد؛ همچنین میله دندانی ۳/۳ میلی‌متر زیر سطح افق قرارگرفت.

پیش از تثبیت سر حیوان در دستگاه، موهای سر حیوان تراشیده‌شد تا پوست سر در معرض دید کامل قرارگیرد؛ سپس حیوان در دستگاه تثبیت‌شد و پس از ضدعفونی‌کردن محل جراحی با بتادین، با تیغ جراحی، شکافی موازی با سطح ساژیتال از محل فاصله میان چشم‌ها تا ناحیه فاصله میان گوش‌ها ایجاد و پوست سر کنارزده‌شد؛ عضلات و ماهیچه‌های ظریف به‌آرامی به عقب رانده‌شدند و با پیداکردن مختصات، استخوان محل تزریق توسط دریل دندان‌پزشکی با سرعت متوسط به‌منظور جلوگیری از آسیب بافت مغز سوراخ شد؛ آنگاه با نمایان‌شدن سطح سخت‌شامه، تزریق به‌وسیله سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری صورت‌گرفت.

ارزیابی رفتار چرخشی

بررسی رفتاری با تزریق داخل‌صفاقی آپومورفین هیدروکلراید (سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی‌گرم‌برکیلوگرم، یک هفته پیش از جراحی و در پایان هفته اول پس از جراحی صورت‌گرفت. موش‌ها از ۱۰ دقیقه پیش از انجام آزمایش در محفظه استوانه‌ای با قطر ۳۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر نگهداری‌شدند. ۱ دقیقه پس از تزریق دارو، تعداد چرخش‌های کامل به سمت چپ و راست جداگانه به‌مدت ٦۰ دقیقه به ورت دستی اندازه‌گیری‌شد. در مدت آزمایش، موش‌ها تنها به آب دسترسی‌داشتند. تعداد چرخش‌ها به سمت مخالف محل ضایعه (سمت راست) به‌عنوان عدد مثبت و چرخش به سمت محل ضایعه (سمت چپ) به‌عنوان عدد منفی درنظرگرفته‌شد. تعداد خالص چرخش، پس از تفاضل چرخش‌ها در دو جهت محاسبه‌شد.

تجزیه‌وتحلیل آماری

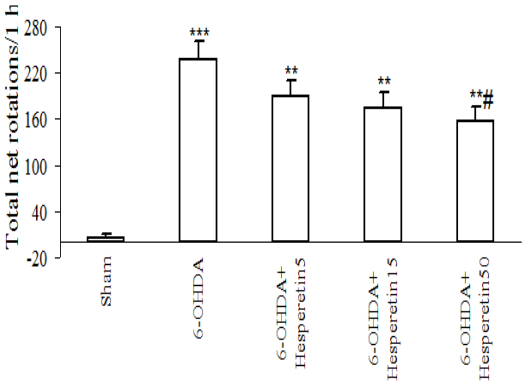
تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان‌شدند. درخصوص نتایج چرخش، از آزمون آنووای یک‌طرفه و درصورت وجود اختلاف معنی‌دار از آزمون تعقیبی توکی استفاده‌شد. تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها در برنامه سیگما استات نسخه ۳/۵ (۲۰۰٦) انجام‌شد. برای رسم نمودارها از برنامه میکروسافت اکسل ۲۰۱۰ استفاده‌شد. درخصوص تمامی یافته‌ها، اختلاف در سطح $p<۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌دار درنظرگرفته‌شد.

نتایج

نمودار ۱، نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاشده توسط آپومورفین (۲ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) به‌صورت داخل‌صفاقی در گروه‌های شم، ضایعه‌دیده با 6-OHDA و ضایعه‌دیده و تیمارشده با هسپرتین به فرم خوراکی در دوزهای ۵، ۱۵ و ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم را نشان‌می‌دهد. در گروه ضایعه‌دیده با نوروتوکسین ٦-هیدروکسی دوپامین، تعداد خالص چرخش مثبت و به سمت راست و در حد

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

معنی‌دار از گروه شم بیشتر بود (p<۰/۰۰۱)؛ به‌علاوه، در گروه‌های ضایعه‌دیده و تحت درمان با دوزهای مختلف هسپرتین چرخش‌ها مثبت و خلاف جهت محل تخریب (به سمت راست) بودند و در حد معنی‌دار، از گروه شم بیشتر بود (p<۰/۰۰۵) و تعداد خالص چرخش در گروه‌های تیمارشده از گروه ضایعه‌دیده کمتر بود؛ درضمن، تفاوت معنی‌دار فقط درخصوص گروه ضایعه‌دیده تحت تیمار با هسپرتین به میزان ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم (p<۰/۰۵) مشاهده‌شد و دربارهٔ سایر دوزها این تغییر معنی‌دار مشاهده‌نشد.



نمودار۱. نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاشده توسط آپومورفین در گروه‌های شم، ضایعه‌دیده با 6-OHDA و ضایعه‌دیده و پیش‌تیمارشده با هسپرتین در دوزهای ۵، ۱۵ و ۵۰ میلیگرم‌برکیلوگرم

بحث

نتایج این تحقیق نشان‌دادند که در گروه ضایعه‌دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده می‌شود و تجویز هسپرتین فقط در دوز ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم توانست موجب کاهش معنی‌دار تعداد خالص چرخش‌های به سمت راست بشود و هسپرتین در سایر دوزها چنین تأثیری به‌جانگذاشت.

برای ایجاد مدل تجربی بیماری پارکینسون در جوندگانی نظیر موش صحرایی می‌توان از مواد و محل‌های تزریق متفاوت استفاده‌کرد؛ در این تحقیق از ٦-هیدروکسی دوپامین استفاده‌شد. ٦-هیدروکسی دوپامین، اغلب به‌صورت یک‌طرفه در دستجات میانی مغز جلویی یا استریاتوم یا گاهی به‌طور مستقیم در جسم سیاه تزریق‌می‌شود که متعاقب آن، سبب جذب انتخابی توسط نورون‌های دوپامینرژیکی (و سایر کاته کولامینرژیک) جائیکه آن باعث استرس اکسیداتیو و در نتیجه تخریب سلولی می‌شود. میزان تخریب نیگرال وابسته به دوز است.

مرگ سلولی در دو مرحله رخ‌می‌دهد؛ مرگ حاد از ۱۲ ساعت پس از تزریق صورت‌گرفته، تا به‌طور تقریبی، هفت تا ده روز پس از ایجاد ضایعه ادامه‌دارد. بیشترین مرگ سلولی چهار تا شش روز پس از ایجاد ضایعه رخ‌می‌دهد (۱۳). تزریق ٦-هیدروکسی دوپامین به مایع CSF، سبب تهی‌شدن نواحی متعدد مغز از دوپامین و نورواپی‌نفرین و متابولیت‌های آنها می‌شود. تزریق ٦-هیدروکسی دوپامین به بخش متراکم جسم سیاه، سبب تخریب کامل جسم سلولی نورون‌ها در این ناحیه و متعاقب آن، تهی‌شدن استریاتوم از دوپامین می‌شود (١٤). تزریق دوطرفه درون‌بطنی، موجب ازمیان‌رفتن بیش از ۹۵ درصد سلول‌های دوپامنرژیکی جسم سیاه مزانسفال می‌شود که سبب مشکل خوردن و نوشیدن و بی‌حرکتی و درنهایت، مرگ حیوان می‌شود (۱۳)؛ به این دلایل در این تحقیق از تخریب یک‌طرفه استریاتوم که اشکالی در خوردن و نوشیدن و سایر عادات حیوان ایجادنمی‌کند و میزان تخریب در حدی نیست که آثار حافظت نورونی آن قابل‌بررسی نباشد، استفاده‌شد؛ به همین منظور به میزان ۱۲/۵ میکروگرم از نوروتوکسین 6-OHDA به داخل استریاتوم چپ موش صحرایی استفاده‌شد؛ این نوروتوکسین با اثر سمی خود که به تولید رادیکال‌های وابسته به اکسیژن، مربوط است، سبب تخریب پایانه‌های سلولی واقع در استریاتوم می‌شود که جسم سلولی آنها در بخش متراکم جسم سیاه واقع‌شده‌اند؛ به‌طور اختصاصی‌تر، خاصیت نوروتوکسیک کاتکول آمین به علت تولید رادیکال‌های سوپراکسید، H2O2 و رادیکال‌های هیدروکسیل است (۱۳). آنتی‌اکسیدانت‌ها با زدودن رادیکال‌های با پایه اکسیژن و پایدارکردن غشای سلولی علیه آثار مخرب

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

پراکسیداسیون لیپیدی، نقشی مهم در درمان بیمار پارکینسون ایفامی‌کنند (١٤) که بخشی از اثر سودمند هسپرتین در این تحقیق نیز به‌احتمال از این طریق به‌انجام‌رسیده‌است.

به‌دنبال بروز عدم تعادل در فعالیت نورونی دوپامینرژیک میان دو طرف مغز در مدل تجربی بیماری پارکینسون به بروز نوعی عدم تقارن در رفتار حرکتی حیوان مبتلا منجرمی‌شود؛ در موش‌های صحرایی، این عدم تقارن به شکل (فرم) چرخش حیوان به سمت با فعالیت دوپامینرژیکی کمتر نشان‌داده‌می‌شود. با تزریق یک‌طرفه به داخل استریاتوم موش صحرایی، بخش اعظم نورون‌های دوپامینرژیک ازمیان‌رفته، درنتیجه، کاهش سطح دوپامین در استریاتوم هم‌طرف با ضایعه ایجادمی‌شود. به‌دنبال تجویز سیستمیک آگونیست‌های دوپامینرژیک و با توجه به ماهیت دارو، نوعی رفتار حرکتی چرخشی بارز در حیوان، پدیدار می‌شود که آن را به‌طور کمی می‌توان اندازه‌گیری‌کرد. با تخریب طرف چپ سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، تراکم گیرنده‌های دوپامینرژیک واقع بر نورون‌های هدف استریاتال، بیشتر می‌شود. به‌دنبال آسیب ناشی از 6-OHDA تراکم گیرنده‌های نوع D2 افزایش‌می‌یابد درحالی‌که تغییرهای گیرنده نوع D1، به‌خوبی مشخص نیست؛ به همین دلیل با تجویز داروهایی با اثر مستقیم و غیرانتخابی که به‌طور مستقیم، روی گیرنده‌ها اعمال اثر می‌کنند، فعالیت حرکتی در سمت چپ نسبت‌به راست، بیشتر شده، درنتیجه، حیوان به سمت مقابل خواهدچرخید (١٣،١٤).

هسپرتین در گروه فلاونوئیدها می‌تواند موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شود و با کاهش‌دادن سطح پراکسیداسیون لیپیدی، میزان آسیب مغز را کاهش‌داده (١٥)، از این طریق در جهت بهبود عدم تقارن حرکتی در این تحقیق عمل‌کرده‌است و بهترین دوز مؤثره آن به میزان ٥٠ میلی‌گرم‌برکیلوگرم به‌دست‌آمد.

به‌طور خلاصه، هسپرتین به فرم خوراکی در دوز ٥٠ میلی‌گرم‌برکیلوگرم، موجب کاهش عدم تقارن حرکتی (کاهش شدت رفتار چرخشی) در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌شود.

سپاس و قدردانی

پژوهش حاضر، مصوب مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد در سال ١٣٩٢ بوده، با حمایت مالی این مرکز به‌انجام‌رسیده‌است که بدین‌وسیله تشکرمی‌شود.

منابع

1. Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, Hyde T, Leo G, Geldmacher DS. Parkinson disease: research update and clinical management. Southern Medical Journal 2012; 105(12):650-6.
2. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. American Family Physician 2013;87(4):267-73.
3. Duyckaerts C, Sazdovitch V, Seilhean D. Update on the pathophysiology of Parkinson' disease. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 2010;194(7):1287-303
4. Chen S, Le W. Neuroprotective therapy in Parkinson disease. American Journal of Therapeutics 2006; 13(5):445-57.
5. Kumar B, Gupta SK, Srinivasan BP, Nag TC, Srivastava S, Saxena R, Jha KA. Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats. Microvascular Research 2013;87:65-74.
6. Trivedi PP, Kushwaha S, Tripathi DN, Jena GB. Cardioprotective effects of hesperetin against doxorubicin-induced oxidative stress and DNA damage in rat. Cardiovascular Toxicology 2011; 11(3):215-25.
7. Hwang SL, Shih PH, Yen GC. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2012;60(4):877-85.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

8. Choi EJ, Ahn WS. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice. Archives of Pharmacal Research 2008; 31(11): 1457-62.
9. Cho J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin. Archives of Pharmacal Research 2006; 29(8):699-706.
10. Hwang SL, Yen GC. Effect of hesperetin against oxidative stress via ER- and TrkA mediated actions in PC12 cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2011; 59(10):5779-85.
11. Vauzour D, Ravaioli G, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Angeloni C, Spencer JP. Peroxynitrite induced formation of the neurotoxins 5-S-cysteinyldopamine and DHBT-1: implications for Parkinson's disease and protection by polyphenols. Archives of Biochemistry and Biophysics 2008; 476(2):145-51.
12. Vauzour D, Vafeiadou K, Rice-Evans C, Williams RJ, Spencer JP. Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signaling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. Journal of Neurochemistry 2007; 103(4):1355-67.
13. Jiménez Jiménez FJ, Ladero Quesada JM. An experimental model of Parkinson disease caused by a neurotoxin: implications in the clinical aspects and the etiology of Parkinson disease. Medicina Clínica (Barc). 1990;94(15):585-95.
14. Zare K, Eidi A, Roghani M, Rohani AH. The neuroprotective potential of sinapic acid in the 6-hydroxydopamine-induced hemi-parkinsonian rat. Metabolic Brain Disease 2015;30(1):205-13.
15. Cho J. Antioxidant and neuroprotective effects of hesperidin and its aglycone hesperetin. Archives of Pharmacal Research 2006;29(8):699-706.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 17:49 IRDT on Thursday September 19th 2019

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University
22nd Year, No.116
April- May, 2015

Dose-dependent effect of hesperetin on motor asymmetry induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat

Zahra Kiasalari*, Mohsen Khalili, Siamak Afshin-Majd, Batool Rahmati, Manijeh Karami, Gholamhossein Ghaedi, Mehrdad Roghani

Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.

E-mail: kiasalari@shahed.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Parkinson's disease is a rather common movement disorder in aged individuals due to degeneration of dopaminergic neurons within the substantia nigra pars compacta. Due to antioxidant, anti-inflammatory and protective effects of the flavanone hesperetin, the present study assessed dose-dependent effect of hesperetin on motor asymmetry induced by intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine in the rat.

Materials and Methods: In this experimental study, male rats (n=35) were divided into sham, lesion, and hesperetin-treated lesion groups. Model of Parkinson's disease was induced by injecting 12.5 microgram of 6-hydroxydopamine-ascorbate dissolved in saline-ascorbate solution into the left striatum. Treated lesion groups received hesperetin at doses of 5, 15, and 50 mg/kg/day p.o. one hour after surgery for 1 week. After 1 week, leftward and rightward rotational behavior induced by apomorphine was assessed.

Results: In the lesion group, apomorphine caused contralateral rotational behavior ($P<0.001$). Administration of hesperetin only at a dose of 50 mg/kg significantly reduced the number of contralateral rotations ($P<0.05$) and it had not such an effect at other doses.

Conclusion: Oral hesperetin treatment at a dose of 50 mg/kg reduces motor asymmetry (attenuation of rotational behavior) in an experimental model of Parkinson's disease.

Keywords: Hesperetin, 6-hydroxydopamine, Rotational behavior, Apomorphine, Motor asymmetry

Received: 18/03/2015
Last revised: 19/04/2015
Accepted: 22/04/2015