

دانشور

پژشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و دوم-شماره ۱۱۶
اردیبهشت ۱۳۹۴

دریافت: ۱۳۹۳/۱۲/۲۷

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۰۱/۳۰

پذیرش: ۱۳۹۴/۰۲/۰۲

اثر وابسته به دوز هسپرتین بر عدم تقارن حرکتی به دنبال تزریق داخل استریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی

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

مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: kiasalari@shahed.ac.ir

* نویسنده مسئول: زهرا کیاسالاری

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری پارکینسون، یک بیماری حرکتی به نسبت شایع در افراد با سن بالاست که به علت تحلیل رفتن نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه مغز ایجاد می‌شود. با توجه به خاصیت حفاظتی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی هسپرتین در گروه فلاوانون‌ها، هدف بررسی حاضر، تعیین اثر وابسته به دوز هسپرتین بر عدم تقارن حرکتی به دنبال تزریق داخل استریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی به عنوان یک مدل تجربی بیماری پارکینسون بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر (n=۳۵) به پنج گروه «شم و ضایعه‌دیده» و سه گروه «ضایعه‌دیده و تحت درمان» با سه دوز هسپرتین تقسیم شدند. مدل بیماری پارکینسون، با تزریق ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین حل شده در محلول سالین آسکوربات به داخل استریاتوم سمت چپ ایجاد شد. گروه‌های ضایعه‌دیده و تحت درمان، هسپرتین را در دوزهای ۵، ۱۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از ۱ ساعت پس از جراحی به طور روزانه و به مدت یک هفته دریافت کردند. در پایان هفته اول، رفتار چرخشی به سمت راست و چپ به دنبال تزریق آپومورفین، مورد بررسی کمی قرار گرفت.

نتایج: در گروه ضایعه‌دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده شد ($p < 0.01$): به علاوه، تجویز هسپرتین، فقط در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست باعث کاهش معنی‌دار تعداد چرخش‌های به سمت راست بشود ($p < 0.05$) و هسپرتین در سایر دوزها چنین تأثیری به‌جا نگذاشت.

نتیجه‌گیری: هسپرتین به شکل (فرم) خوراکی در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش عدم تقارن حرکتی (کاهش شدت رفتار چرخشی) در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌شود.

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

مقدمه

بیماری پارکینسون، نوعی بیماری حرکتی شایع با ماهیت نورودژنراتیو است که حدود ۱ درصد جمعیت بالای ۵۰ سال سن را درگیر می‌کند (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 در حال حاضر، شامل لوودپا، Selegilin، آمانتادین، آگونیست‌های رسپتور دوپامین، مهارکننده‌های آنزیم COMT، عوامل (فاکتورهای) حمایت‌کننده نورونی، نیکوتین، مواد ضدالتهابی، ملاتونین، مهارکننده مونوآمینوآکسیداز B، سلنیوم و برخی ویتامین‌هاست که هر یک با عوارض خاص و گاه ناتوان‌کننده توأم است (۳، ۴).

با توجه به اهمیت استفاده از ترکیب‌های طبیعی در درمان و پیشگیری از برخی بیماری‌های عصبی، هسپرتین در گروهی از فلاونوئیدها به نام فلاونون‌ها قرار دارد که به فراوانی، در پوست میوه مرکباتی نظیر پرتقال و گریپ‌فروت یافت می‌شود و دارای آثار فیزیولوژیک و سودمند متعدد از جمله «کاهش دادن آسیب‌پذیری دیواره مویرگی، آثار آنتی‌اکسیدانی و کاهش دادن استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی و کاهش دهندگی فشار خون شریانی» است (۵، ۶)؛ به علاوه، این ماده دارای خاصیت محافظت‌کنندگی اعصاب است (۷، ۸)؛ 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 محافظت کند (۱۰)؛ به علاوه، مشخص شده که فلاونوئیدهایی نظیر هسپرتین

می‌توانند نورون‌های قشری مغز را در برابر آسیب القاشده با سیستم‌تیل دوپامین محافظت کنند که این برای درمان حفاظتی بیماری پارکینسون می‌تواند کاربرد داشته باشد (۱۱)؛ از طرف دیگر، هسپرتین، خاصیت ضدآپوپتوز را نیز دارد (۱۲). با توجه به آنکه تاکنون در خصوص دوز مؤثر هسپرتین در مدل تجربی بیماری پارکینسون القاشده با ۶-هیدروکسی دوپامین گزارشی یافت نمی‌شود، هدف بررسی حاضر، تعیین اثر وابسته به دوز هسپرتین بر عدم تقارن حرکتی به دنبال تزریق داخل استریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرائی به عنوان مدل تجربی بیماری پارکینسون بوده است.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر در مجموع، روی ۳۵ موش صحرائی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور کرج) انجام شد. موش‌ها در محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۵۰ گرم قرار داشتند. هر ۳ یا ۴ 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 به مدت یک هفته پیش از آغاز آزمایش‌ها نگهداری شدند. حیوان‌ها به صورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

۱. گروه شم (Sham)

این گروه، مورد تجویز خوراکی کروموفور ۱۰ درصد به عنوان حلال هسپرتین قرار گرفت. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به طور روزانه و به مدت یک هفته تجویز شد؛ حین جراحی نیز تزریق نرمال سالین حاوی ۰/۲ درصد اسکوربات به میزان ۵ میکرولیتر به داخل استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۲. گروه ضایعه دیده (6-OHDA)

این گروه، مورد تجویز خوراکی کروموفور ۱۰ درصد به عنوان حلال هسپرتین قرار گرفت. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به طور روزانه و به مدت یک هفته تجویز شد؛ حین جراحی، تزریق نوروٹوکسین ۶-

ارزیابی رفتار چرخشی

بررسی رفتاری با تزریق داخل صفاقی آپومورفین هیدروکلراید (سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی- گرم بر کیلوگرم، یک هفته پیش از جراحی و در پایان هفته اول پس از جراحی صورت گرفت. موش‌ها از ۱۰ دقیقه پیش از انجام آزمایش در محفظه استوانه‌ای با قطر ۳۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر نگهداری شدند. ۱ دقیقه پس از تزریق دارو، تعداد چرخش‌های کامل به سمت چپ و راست جداگانه به مدت ۶۰ دقیقه به ورت دستی اندازه‌گیری شد. در مدت آزمایش، موش‌ها تنها به آب دسترسی داشتند. تعداد چرخش‌ها به سمت مخالف محل ضایعه (سمت راست) به عنوان عدد مثبت و چرخش به سمت محل ضایعه (سمت چپ) به عنوان عدد منفی در نظر گرفته شد. تعداد خالص چرخش، پس از تفاضل چرخش‌ها در دو جهت محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری

تمامی داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. در خصوص نتایج چرخش، از آزمون آنوای یک طرفه و در صورت وجود اختلاف معنی‌دار از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها در برنامه سیگما استات نسخه ۳/۵ (۲۰۰۶) انجام شد. برای رسم نمودارها از برنامه میکروسافت اکسل ۲۰۱۰ استفاده شد. در خصوص تمامی یافته‌ها، اختلاف در سطح $p < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نمودار ۱، نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاشده توسط آپومورفین (۲ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت داخل صفاقی در گروه‌های شم، ضایعه‌دیده با 6-OHDA و ضایعه‌دیده تیمار شده با هسپرتین به فرم خوراکی در دوزهای ۵، ۱۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را نشان می‌دهد. در گروه ضایعه‌دیده با نوروئوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین، تعداد خالص چرخش مثبت و به سمت راست و در حد

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

۳. گروه‌های ضایعه‌دیده و تحت تیمار با هسپرتین این گروه‌ها هسپرتین را به میزان ۵، ۱۵ یا ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حل شده در کروموفور ۱۰ درصد به فرم خوراکی دریافت کردند. این ماده از ۱ ساعت پس از جراحی به‌طور روزانه و به مدت یک هفته تجویز شد؛ حین جراحی نیز تزریق نوروئوکسین ۶- هیدروکسی دوپامین به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ، مشابه گذشته صورت گرفت.

روش جراحی استریوتاکسی

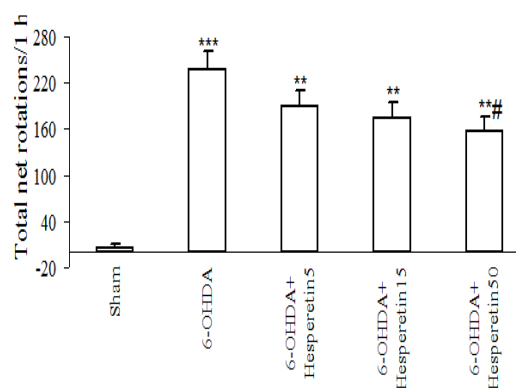
موش‌ها توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و گریلازین به ترتیب ۸۰ و ۱۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم وزن بدن، بیهوش شدند؛ سپس در دستگاه استریوتاکس، با مختصات تنظیم شده قرار گرفتند. مختصات دستگاه برای ایجاد ضایعه روی ۳ میلی‌متر لترال به سمت چپ، ۴/۵ میلی‌متر پایین‌تر از سطح سخت شامه و ۰/۲+ میلی- متر قدامی خلفی نسبت به برگما بر اساس اطلس پاکسینوز و واتسون تنظیم شد؛ همچنین میله دندان‌ی ۳/۳ میلی‌متر زیر سطح افق قرار گرفت.

پیش از تثبیت سر حیوان در دستگاه، موهای سر حیوان تراشیده شد تا پوست سر در معرض دید کامل قرار گیرد؛ سپس حیوان در دستگاه تثبیت شد و پس از ضد عفونی کردن 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 کنار زده شد؛ عضلات و ماهیچه‌های ظریف به آرامی به عقب رانده شدند و با پیدا کردن مختصات، استخوان محل تزریق توسط دریل دندان پزشکی با سرعت متوسط به منظور جلوگیری از آسیب بافت مغز سوراخ شد؛ آنگاه با نمایان شدن سطح سخت شامه، تزریق به وسیله سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری صورت گرفت.

مغز جلویی یا استریاتوم یا گاهی به طور مستقیم در جسم سیاه تزریق می‌شود که متعاقب آن، سبب جذب انتخابی توسط نورون‌های دوپامینرژیک (و سایر کانه کولامینرژیک) جائیکه آن باعث استرس اکسیداتیو و در نتیجه تخریب سلولی می‌شود. میزان تخریب نیگرا ل وابسته به دوز است.

مرگ سلولی در دو مرحله رخ می‌دهد: مرگ حاد از ۱۲ ساعت پس از تزریق صورت گرفته، تا به طور تقریبی، هفت تا ده روز پس از ایجاد ضایعه ادامه دارد. بیشترین مرگ سلولی چهار تا شش روز پس از ایجاد ضایعه رخ می‌دهد (۱۳). تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به مایع CSF، سبب تهی شدن نواحی متعدد مغز از دوپامین و نوروایپ نفرین و متابولیت‌های آنها می‌شود. تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به بخش متراکم جسم سیاه، سبب تخریب کامل جسم سلولی نورون‌ها در این ناحیه و متعاقب آن، تهی شدن استریاتوم از دوپامین می‌شود (۱۴). تزریق دوطرفه درون‌بطنی، موجب آزمایش رفتن بیش از ۹۵ درصد سلول‌های دوپامینرژیک جسم سیاه مزانسفال می‌شود که سبب مشکل خوردن و نوشیدن و بی‌حرکتی و در نهایت، مرگ حیوان می‌شود (۱۳)؛ به این دلایل در این تحقیق از تخریب یک‌طرفه استریاتوم که اشکالی در خوردن و نوشیدن و سایر عادات حیوان ایجاد نمی‌کند و میزان تخریب در حدی نیست که آثار حافظت نورونی آن قابل بررسی نباشد، استفاده شد؛ به همین منظور به میزان ۱۲/۵ میکروگرم از نوروتوکسین 6-OHDA به داخل استریاتوم چپ موش صحرایی استفاده شد؛ 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 واقع شده‌اند؛ به طور اختصاصی‌تر، خاصیت نوروتوکسیک کاتکول آمین به علت تولید رادیکال‌های سوپراکسید، H₂O₂ و رادیکال‌های هیدروکسیل است (۱۳). آنتی‌اکسیدانت‌ها با زدودن رادیکال‌های با پایه اکسیژن و پایدار کردن غشای سلولی علیه آثار مخرب

معنی‌دار از گروه شم بیشتر بود ($p < 0.001$)؛ به علاوه، 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 ($p < 0.005$) و تعداد خالص چرخش در گروه‌های تیمار شده از گروه ضایعه‌دیده کمتر بود؛ درضمن، تفاوت معنی‌دار فقط در خصوص گروه ضایعه‌دیده تحت تیمار با هسپرتین به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p < 0.05$) مشاهده شد و درباره سایر دوزها این تغییر معنی‌دار مشاهده نشد.



نمودار. نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاشده توسط آپومورفین در گروه‌های شم، ضایعه‌دیده با 6-OHDA و ضایعه‌دیده و پیش‌تیمار شده با هسپرتین در دوزهای ۵، ۱۵ و ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم

بحث

نتایج این تحقیق نشان دادند که در گروه ضایعه‌دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده می‌شود و تجویز هسپرتین فقط در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم 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 استفاده کرد؛ در این تحقیق از ۶-هیدروکسی دوپامین استفاده شد. ۶-هیدروکسی دوپامین، اغلب به صورت یک‌طرفه در دستجات میانی

غیرانتخابی که به طور مستقیم، روی گیرنده‌ها اعمال اثر می‌کنند، فعالیت حرکتی در سمت چپ نسبت به راست، بیشتر شده، در نتیجه، حیوان به سمت مقابل خواهد چرخید (۱۴، ۱۳).

هسپرتین در گروه فلاونوئیدها می‌تواند موجب افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شود و با کاهش دادن سطح پراکسیداسیون لیپیدی، میزان آسیب مغز را کاهش داده (۱۵)، از این طریق در جهت بهبود عدم تقارن حرکتی در این تحقیق عمل کرده‌است و بهترین دوز مؤثره آن به میزان ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به دست آمد.

به طور خلاصه، هسپرتین به فرم خوراکی در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، 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 ۱۳۹۲ بوده، با حمایت مالی این مرکز به انجام رسیده‌است که بدین وسیله تشکر می‌شود.

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.

پراکسیداسیون لیپیدی، نقشی مهم در درمان بیمار پارکینسون ایفای می‌کنند (۱۴) که بخشی از اثر سودمند هسپرتین در این تحقیق نیز به احتمال از این طریق به انجام رسیده‌است.

به دنبال 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 منجر می‌شود؛ در موش‌های صحرایی، این عدم تقارن به شکل (فرم) چرخش حیوان به سمت با فعالیت دوپامینرژیکی کمتر نشان داده می‌شود. با تزریق یک طرفه به داخل استریاتوم موش صحرایی، بخش اعظم نورون‌های دوپامینرژیک از میان رفته، در نتیجه، کاهش سطح دوپامین در استریاتوم هم‌طرف با ضایعه ایجاد می‌شود. به دنبال تجویز سیستمیک آگونیست‌های دوپامینرژیک و با توجه به ماهیت دارو، نوعی رفتار حرکتی چرخشی بارز در حیوان، پدیدار می‌شود که آن را به طور کمی می‌توان اندازه‌گیری کرد. با تخریب طرف چپ سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، تراکم گیرنده‌های دوپامینرژیک واقع بر نورون‌های هدف استریاتال، بیشتر می‌شود. به دنبال آسیب ناشی از 6-OHDA تراکم گیرنده‌های نوع D2 افزایش می‌یابد در حالی که تغییرهای گیرنده نوع D1، به خوبی مشخص نیست؛ به همین دلیل با تجویز داروهایی با اثر مستقیم و

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.

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-cysteinyl dopamine 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 hemiparkinsonian 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.

Daneshvar
Medicine

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

Received: 18/03/2015

Last revised: 19/04/2015

Accepted: 22/04/2015

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