

بررسی بهبود علائم حرکتی موش مدل پارکینسون پس از درمان با ترانس رزوراترول

ابوالفضل فقیهی **Ph.D.**، محمدتقی جغتایی **Ph.D.**، شهرام دارابی **M.Sc.**، مهدی مهدی زاده **Ph.D.***

مهرداد روغنی **Ph.D.****، مهرداد بختیاری **Ph.D.*****

*گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی ایران

**گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شاهد

***گروه آناتومی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

تاریخ وصول: بهمن ماه ۸۵، تاریخ پذیرش: فروردین ماه ۸۶

چکیده

هدف: بررسی تغییرات علائم رفتاری به صورت چرخش در موش صحرایی پس از پیش درمان با رزوراترول مواد و روشها: در این تحقیق که یک مطالعه تجربی است، از ۴۰ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار استفاده شده است. سپس موشهای صحرایی سالم به طور تصادفی به ۴ گروه $n=10$ تقسیم شده اند: شاهد، شاهد پیش درمان با رزوراترول، تخریب، تخریب پیش درمان با رزوراترول. تعداد چرخش در یک ساعت در داخل محفظه استوانه‌ای طراحی شده در فواصل ده دقیقه‌ای در هفته قبل از جراحی اندازه گیری شد. گروههای تحت درمان یک ساعت قبل از جراحی داروی ترانس رزوراترول را به صورت داخل صفاقی به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت نموده و تیمار با دارو به مدت دو هفته ادامه یافت. جراحی به صورت برش در پوست اسکالپ و تزریق ایترا استریاتال مواد مطابق اطلس پاکسینوس و واتسون در استریاتوم چپ حیوانات گروه تخریب ۵ میکرولیتر از محلول نرمال سالین ۰/۹٪ حاوی ۲/۵ میکروگرم بر میکرولیتر از نروتوکسین 6-OHDA (6-hydroxydopamine) و اسید اسکوربیک ۰/۲٪ تزریق شد. در پایان هفته دوم رفتار چرخشی القا شده بر اثر آپومورفین طی یک ساعت مورد اندازه گیری کمی قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل نتایج از آنالیز واریانس یکطرفه (one way ANOVA) استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از تعداد کل دفعات چرخش در مدت یک ساعت در هفته قبل از جراحی (base line) هیچ گونه اختلاف معنی داری در تعداد دفعات چرخش بین گروههای مختلف نشان نداد. اما تعداد کل دفعات چرخش در مدت یک ساعت در هفته دوم پس از جراحی نشان داد که در مقایسه با گروه شاهد، آپومورفین باعث چرخش کونترولترال در موشهای گروه تخریب ($p<0.001$) شد، در حالی که در گروه درمان، چرخش نسبت به گروه شاهد بسیار کمتر است ($p<0.05$). در مقایسه گروه درمان با تخریب گروه درمان کاهش معنی داری در تعداد دفعات چرخش ($p<0.001$) مشاهده شد. نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج نشان داد که در اثر درمان با ترانس رزوراترول به مدت دو هفته، عدم تقارن حرکتی ظاهر شده بیماری را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است.

کلید واژه‌ها: بیماری پارکینسون، انتی اکسیدان، رزوراترول، نروتوکسین 6-OHDA، آپومورفین

مقدمه

بیماری پارکینسون به وسیله جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ برای اولین بار به عنوان یک سندرم توصیف شد. این بیماری دومین بیماری تحلیل نرونی پس از آلزایمر به شمار می‌رود که تقریباً ۱ درصد افراد بالای ۵۰ سال را در حال حاضر مبتلا کرده است. در کلینیک این بیماری به وسیله علائم حرکتی چهارگانه اکینزی، برادی کینزی، ریجیدیتی و کاهش رفلکسهای وضعیتی و لرزش در حالت استراحت مشخص می‌شود. اختلال در هوشیاری و حافظه و توانایی ادراک و تصور و اختلال رفتاری و کاهش عملکرد ویژو-اسپیشال (visio-spatial) در بیماری پارکینسون وجود دارد [۱]. در مراحل آخر بیماری جنون به طور برجسته نمایان می‌شود. اتیولوژی بیماری پارکینسون ناشناخته است و به نظر می‌رسد که به علت تهی شدن مسیر نیگرواستریاتال از دوپامین است. به طور معمول انکلیوزیونهای داخل سیتوپلاسمی که اجسام لویی نورونهای دوپامینی نامیده می‌شوند پدیدار می‌شوند. شواهد قطعی و آشکار در مورد علت بیماری وجود ندارد مگر پیری و احتمالاً دخالت ژنتیک. تقریباً ۱۰ درصد بیماران دارای خویشاوند بیمار هستند. عوامل استرس اکسیداتیو، تجمع پروتئین، اختلال میتوکندریایی، سمیت خارجی و پاسخهای ایمنی التهابی به همراه عوامل محیطی مانند تروماهای فیزیکی و عفونت در آسیب پذیری بخش متراکم جسم سیاه و ماهیت تخریب تدریجی بیماری پارکینسون نقش دارند [۲]. مهمترین خط مشی در درمان بیماری کاهش عدم تعادل در استریاتوم بوسیله پیش سازها، آگونیستها و سایر آنالوگهای دوپامین است. لودوپای خوراکی که پیش ساز دوپامین است در سال ۱۹۶۷ به وسیله جورج کاتزیس و همکاران عرضه شد که سبب کاهش نیاز به جراحی در بیماران شد. در تجویز L-DOPA) (L-dihydroxyphenylalanine) محدودیت وجود دارد. استعمال مزمن آن به طور متناوب همراه با دیسکینزی و کم اثر شدن

دارو در دراز مدت است که احتیاج به افزایش میزان L-DOPA برای کاهش عوارض بیماری دارد. عملکرد L-DOPA بستگی به تبدیل آنزیمی آن به دوپامین دارد. L-DOPA یک اسیدامینه ساده است که تبدیل آن به دوپامین در بسیاری از نوحی مغز که به بیماری پارکینسون ربطی ندارد همراه با یک سمیت در این مناطق غیر اختصاصی است که سبب عوارض روانی و توهم می‌شود [۳]، به هر حال با این محدودیت ها L-DOPA به عنوان استاندارد طلایی (Gold standard) در پزشکی برای تجویز بیماری پارکینسون به کار می‌رود و برای کاهش عوارض از مصرف توام آن با داروهای کمکی مانند آنتی اکسیدانها استفاده می‌شود. ملاتونین از مشتقات سروتونین است که به طور طبیعی در غده پینه ال به صورت هورمون ترشح می‌شود. از این ماده برای تحقیقات در مورد افسردگی، جلوگیری از سالخودرگی و بسیاری از سرطانها استفاده شده است. مطالعات خاصیت آنتی اکسیدانی ملاتونین را نشان داده‌اند که به عنوان جاذب رادیکالهای آزاد است و به طور قابل ملاحظه‌ای در کاهش تخریب نرونی دوپامینرژیک به وسیله رادیکالهای آزاد موثر است اما به علت عوارض دارویی ملاتونین و سایر ترکیبات آنتی اکسیدان شیمیایی مشابه، تحقیقات در باره داروهای با منشأ گیاهی جایگاه ویژه‌ای دارد [۴]. بازدارنده های COMT (Catechol-o- inhibitors) methyl transferase بطور عمده به همراه لودوپا استفاده می‌شوند، مثالهایی از این داروها شامل انتاکپن و تلکپن است. با استعمال این داروها شیوع بی خوابی، کاهش فشارخون، دیسکینزی و بد خوابی و گیجی افزایش می‌یابد. اگرچه تلکپن در کنترل نوسانات حرکتی موثر است، اما به علت ایجاد سمیت کبدی مایه نگرانی است و بنابراین در بسیاری از کشورها جلوی تجویز آنرا گرفته اند [۵]. از این میان ترانس رزوراترول یک فیتو الکسین با کاربردهای آنتی اکسیدان و ضد سرطان و همچنین فیتواستروژن و ضد التهاب

رزوراترول آنالیز شد.

مواد و روشها

روش نمونه گیری و حجم نمونه

در این تحقیق از ۴۰ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار ۳ الی ۴ ماهه با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. ملاک انتخاب موش صحرایی آن دسته از موشها بود که به دنبال تجویز داخل صفاقی آپومورفین به میزان ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم چرخش کمتر از ۳۰ در یک ساعت را نشان داد. سپس موشهای صحرایی سالم به طور تصادفی به ۴ گروه (N=10) تقسیم شدند: شاهد، شاهد پیش درمان با رزوراترول، تخریب، تخریب پیش درمان بارزوراترول.

ایجاد مدل پارکینسون

موشها توسط تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین و گزیلازین به ترتیب ۱۰۰ و ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم بیهوش شده، سپس در دستگاه استریو تاکس با مختصات تنظیم شده قرار گرفتند. مختصات دستگاه برای ایجاد ضایعه بر ۳ mm لترال به سمت چپ، ۴/۵ mm شکمی از سطح سخت شامه و ۹/۲ mm قدامی خلفی نسبت به فاصله بین دو گوش (interural) و میله دندانی (incisor bar) ۳/۳ میلی متر زیر سطح افق مطابق اطلس paxinos & watson است [۱۱]. برای انجام جراحی: الف- در استریاتوم چپ حیوانات گروه تخریب ۵ میکرولیتر از محلول نرمال سالین ۰/۹ درصد حاوی ۲/۵ میکروگرم بستر میکرولیتر از نروتوکسین 6-OHDA (6-hydroxydopamine) و اسید اسکوریک ۰/۲ درصد تزریق شد. ب- در استریاتوم چپ حیوانات گروه شاهد ۵ میکرولیتر محلول نرمال سالین ۰/۹ درصد حاوی اسید اسکوریک ۰/۲ درصد به صورت اینترا استریاتال و پروپیلن گلیکول به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ج- گروه شاهد

است. برای اولین بار از یک گیاه آسیایی به نام Polygonum capsidatum استخراج شد. بعدها در گیاهان دیگر نیز وجود آن کشف شد که مهمترین آنها پوست ودانه انگور است. مقادیر بالای ترانس رزوراترول در ضایعات قارچی نکروتیک پوست دانه انگور در اطراف ناحیه نکروتیک است و این مربوط به خاصیت محافظت ذاتی برای جلوگیری از شیوع بیماری است و اثر ضد التهابی آن از راه کاهش سیتوکین های پیش التهابی و جلوگیری از تولید اکسیدنیتریک در ماکروفاژهاست. به علاوه متابولیسم لیپیدها را تنظیم می کند و جلوی اکسیداسیون لیپیدها و تجمع پلاکتها را می گیرد. ترانس رزوراترول طناب نخاعی را از ضایعات ثانوی به نخاع محافظت می کند و دارای آثار قوی درمانی بر آسیبهای نخاعی است و این مربوط به بهبود روند سیستم متابولیسم انرژی و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدها در محل ضایعه است [۶]. شواهد متعدد نشان می دهد که ترانس رزوراترول دارای آثار سودمندی بر سلولهای عصبی است [۷ و ۸]. برای مثال نورونهای کشت داده شده هیپو کامپ را از سمیت No و بتا آمیلوئید محافظت می کند. همچنین سلولهای استریاتوم را از سمیت پلی گلوتامین محافظت می کند یا سلولهای عقده ریشه پستی نخاع را از تخریب اکسونی محافظت می کند. آثار محافظت نورونی ترانس رزوراترول در شرایط in vivo در تخریب القا شده به وسیله کاینات و ایسکمی سراسری گزارش شده است [۹ و ۱۰]. با توجه به مطالب بیان شده در این پژوهش سعی بر آن شد که آثار محافظت نورونی ترانس رزوراترول که به صورت داخل صفاقی و به مدت دوهفته به موشهای صحرایی مدل پارکینسونی ایجاد شده به وسیله 6-OHDA، بررسی شود. در این رابطه رفتار چرخشی حیوان القا شده به وسیله آپومورفین و نقش ترانس رزوراترول در کاهش حرکت چرخش مورد مطالعه قرار گرفت. در نهایت پس از بررسی حرکت رفتاری توانایی حفاظت نورونی

نظر گرفته شد. تعداد خالص چرخش پس از تفاضل چرخشها در دو جهت محاسبه شد [۱۳]. این ارزیابی رفتاری دو هفته پس از ایجاد ضایعه برای هر موش تکرار شد و آنالیز رفتاری پس از محاسبه آماری به صورت رفتار چرخش القا شده بر اثر آپومورفین قبل و بعد از جراحی در جداول مربوطه ارائه شده است.

آمارگیری

تمامی داده ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ بیان شدند، در مورد نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخش القا شده توسط آپومورفین در دو دوره بررسی هفته قبل و دو هفته بعد از جراحی از آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و در صورت اختلاف معنی دار از آزمون پارامتریک Tukey و در مورد تغییرات رفتار چرخش طی هفته دوم در هر گروه نسبت به قبل از جراحی از آزمون paired t-test استفاده شد.

یافته‌ها

همان گونه که در جدول ۱ دیده می شود هیچ گونه اختلاف معنی داری بین گروهها در هفته قبل از جراحی (base line) وجود ندارد. همچنین با انجام آنالیز آماری paired t-test دیده شد که هیچ گونه تفاوت معنی داری بین گروههای شاهد و شاهد پیش درمان شده با رزوراترول در هفته قبل و هفته دوم پس از جراحی در چرخش القا شده به وسیله آپومورفین دیده نمی شود. بنابراین با یکی کردن نتایج، فقط سه گروه شاهد (Sham)، خریب (lesion) و درمان (Lesion+RSV) نام برده می شود. در جدول ۱ تعداد کل دفعات چرخش در مدت یک ساعت در هفته قبل از جراحی (base line) نشان می دهد که هیچ گونه اختلاف معنی داری در تعداد دفعات چرخش بین گروههای مختلف مشاهده نمی شود و همچنین تعداد کل دفعات چرخش در مدت یک ساعت در هفته دوم پس از جراحی نشان می دهد که در مقایسه با گروه شاهد،

پیش درمان شده با رزوراترول (SH+RSV) علاوه بر محلول سالین اسکوربات، رزوراترول حل شده در پروپیلن گلیکول به میزان ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به شکل داخل صفاقی یک ساعت قبل از جراحی و یک بار در روز به همین میزان به مدت دو هفته دریافت نمود. د- گروه تخریب پیش درمان شده با رزوراترول (Lesion+RSV) علاوه بر 6-OHDA حل شده در سالین اسکوربات که در مورد گروه تخریب بیان شد، رزوراترول حل شده در پروپیلن گلیکول را به همان صورت که در مورد گروه SH+RSV گفته شد، دریافت نمود. در صورت ایجاد صحیح ضایعه در سمت چپ استریاتوم، پس از پایان هفته دوم آپومورفین سبب القای چرخش به سمت راست (مخالف ضایعه) می شود و این چرخش چند دقیقه پس از تزریق آپومورفین صورت می گیرد. ایجاد مدل یک طرفه بیماری پارکینسون به ما این اجازه را می دهد که به وسیله آگونیستهای دوپامین مانند آپومورفین، حرکت چرخش حیوان به سمت مخالف ضایعه (contralateral) بررسی نماییم.

ارزیابی رفتاری

بررسی رفتاری توسط داروی آپومورفین هیدروکلراید به میزان ۰/۵ mg/kg به شکل داخل صفاقی توسط سرنگ انسولین، یک هفته قبل از جراحی (base line) است که موشها ۱۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش در محفظه استوانه ای مدرج شفاف به نور، با ابعاد قطر ۳۳ و ارتفاع ۳۵ سانتی متر نگهداری شدند. پس از تزریق دارو تعداد چرخش کامل ۳۶۰ درجه در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه ای به مدت ۶۰ دقیقه به صورت دستی اندازه گیری شد [۱۲]. در مدت آزمایش حیوانات تنها به آب دسترسی داشتند. تعداد چرخش کونترالترال (به سمت مخالف محل ضایعه به سمت راست) به عنوان عدد مثبت و چرخش ایپسی لترال (به سمت چپ یا محل ضایعه) به عنوان عدد منفی در

جدول ۲. تعداد کل دفعات چرخش (MEAN±SEM) القا شده به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین طی یک ساعت در هفته قبل از جراحی

تعداد کل چرخش القا شده به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین (۰/۵ mg/kg) در فواصل زمانی ده دقیقه‌ای در هفته قبل از جراحی			
LESION	L+RSV	SHAM	فواصل زمانی ده دقیقه‌ای
-۱/۱۲±۰/۸۱	۱/۱۲±۱/۲۴	۱±۰/۶۲	اول
۰/۱۲±۰/۸۳	-۰/۱۲±۱/۷	-۰/۴۳±۰/۶	دوم
۱/۱۲±۱/۱۵	-۱/۱۲±۰/۸۱	۰/۸۱±۰/۶۱	سوم
۱±۰/۷۵	۱/۳۷±۱/۵۵	۰/۲۵±۰/۵۱	چهارم
۰/۶۲±۰/۴۹	۰/۲۵±۱/۰۱	۰/۵۶±۰/۵۰	پنجم
-۲/۵±۱/۰۱	-۲/۲±۰/۶۵	۰/۱۸±۰/۲۷	ششم

جدول ۳. تعداد کل دفعات چرخش (MEAN±SEM) القا شده به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین در هفته بعد از جراحی

تعداد کل چرخش القا شده به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین (۰/۵ mg/kg) در فواصل زمانی ده دقیقه‌ای دو هفته بعد از جراحی			
LESION	L+RSV	SHAM	فواصل زمانی ده دقیقه‌ای
۱۱/۲۸±۳/۲۳ ^{†††}	۴/۱۴±۱/۵ ^{**}	-۰/۶۵±۰/۶۹	اول
۱۸/۱۴±۱/۶۳ ^{†††}	۷/۵۷±۱/۷۱ ^{***†††}	-۰/۹۳±۰/۶۲	دوم
۲۰/۱۴±۲/۸۴ ^{†††}	۹/۵۷±۱/۹ ^{***†††}	۰/۳۱±۰/۵۲	سوم
۴۲/۸۵±۱۰/۱۶ ^{†††}	۹/۸۵±۲/۸۲ ^{***}	۰/۳۷±۰/۵۳	چهارم
۲۱±۴/۴۵ ^{†††}	۷/۷۱±۱/۵۲ ^{***}	۰/۶۸±۰/۷۵	پنجم
۱۰/۷۱±۳/۶۶ ^{†††}	۴/۴۲±۰/۷۵ [*]	۱±۰/۴	ششم

در مقایسه با گروه شاهد: $P<0.001$ ^{†††} و در مقایسه گروه درمان با تخریب: $P<0.05$ ^{*}, $P<0.01$ ^{**}, $P<0.001$ ^{***}

بحث

مطالعات بسیاری نقش رادیکالهای آزاد را به عنوان یک سوبسترای شیمیایی بیماریزا (patochemical substrate) در بیماری پارکینسون اثبات کرده‌اند. به عنوان نمونه محصولات

آپومورفین باعث چرخش کونترولترال در موشهای گروه تخریب ($p<0.001$) می‌شود، در حالی که در گروه درمان چرخش نسبت به گروه شاهد به میزان کمتری معنی دار است ($p<0.05$). در مقایسه گروه درمان با تخریب، گروه درمان کاهش معنی داری در تعداد دفعات چرخش ($p<0.001$) نشان می‌دهد. جدول ۲ در مورد تعداد کل دفعات چرخش در فواصل زمانی ده دقیقه‌ای طی یک ساعت قبل از جراحی بیانگر این است که تفاوت معنی داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نمی‌شود. جدول ۳ در مورد تعداد کل دفعات چرخش در فواصل زمانی ده دقیقه‌ای دو هفته پس از جراحی طی یک ساعت بیانگر این است که در مقایسه، گروه تخریب با گروه شاهد تفاوت معنی داری ($p<0.001$) نشان می‌دهد که این تفاوت در تمامی ۶۰ دقیقه در فواصل زمانی اول، دوم، سوم، چهارم، پنجم، ششم مشهود است. در حالی که گروه درمان در فواصل ده دقیقه دوم و سوم چرخش تفاوت معنی دار ($p<0.001$) نسبت به گروه شاهد دارد. در مقایسه گروه درمان با تخریب در فاصله ده دقیقه اول تفاوت کم معنی دار ($p<0.01$) دیده می‌شود در حالی که در فواصل زمانی دوم تا پنجم تفاوت بسیار معنی داری ($p<0.001$) نسبت به گروه تخریب دیده می‌شود. در فاصله زمانی ششم نیز گروه درمان تفاوت معنی دار ($p<0.05$) نسبت به گروه تخریب دارد.

جدول ۱. تعداد کل دفعات چرخش (MEAN±SEM) در مدت زمان یک ساعت به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین در هفته های قبل و بعد از جراحی

تعداد کل چرخش القا شده به دنبال تزریق داخل صفاقی اپومورفین (۰/۵mg/kg)			
LESION	L+RSV	SHAM	هفته/گروه
۰/۵±۰/۹۸	۲/۱۲±۱/۷	۰/۸۷±۱/۷	۰
۱۲۴/۱۴±۲۱/۸۳ ^{†††}	۴۳/۲۸±۸/۰۱ ^{***†††}	۱/۴۳±۱/۶	۲

عدد مثبت برای چرخش به سمت راست و منفی بیانگر چرخش به سمت چپ است. در مقایسه با گروه شاهد: $p<0.05$ [†], $p<0.001$ ^{†††} و در مقایسه گروه درمان با تخریب: $P<0.001$ ^{***}

پراکسیداسیون لیپیدی به میزان زیادی در مغز این بیماران بالاست. 6-OHDA با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب بروز بیماری پارکینسون می‌شود. با توجه به چرخش بسیار در گروه‌های تخریب در تمام فواصل ده دقیقه‌ای و مجموع کل چرخش در یک ساعت در مقایسه با گروه شاهد، بیانگر ایجاد ضایعه و تخریب نورون‌های دوپامینرژیک است در حالی که در گروه‌های تحت درمان در فواصل ده دقیقه‌ای اول و چهارم تا ششم چرخش نسبت به گروه شاهد معنی دار نیست و در گروه درمان چرخش در تمام فواصل ده دقیقه‌ای نسبت به گروه تخریب بسیار کمتر است که می‌تواند نشان دهنده جلوگیری از تخریب نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش عدم تقارن حرکتی ایجاد شده به دنبال این تخریب به وسیله داروی ترانس رزوراترول باشد. رادیکال‌های آزاد باعث واکنش سلولی و ایجاد بسیاری از بیماری‌ها می‌شوند. ارگانیزم سلولی بسیاری از آنتی اکسیدان‌های آندوژن مانند کاتالاز، SOD (super oxide desmotase) و اسید اوریک تولید می‌کند اما به علت عدم کفایت سیستم آنتی اکسیدانی آندوژن، اخیراً آنتی اکسیدان‌های اگزوژن معرفی شده‌اند که از طریق مواد غذایی و گیاهان تامین می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیکی آثار مفید مواد غذایی غنی از گیاهان و میوه جات را در کاهش خطر ابتلا به بیماری‌ها به اثبات رسانده است. رزوراترول دارای خواص آنتی اکسیدانی قوی در برابر O_2^- و H_2O_2 ایجاد شده توسط ماکروفاژها است. رزوراترول در گیاهانی مانند انگور به صورت طبیعی در برابر شرایط استرس زای محیط و بیماری‌های پاتوژنیک به عنوان یک ماده ضد قارچی سبب افزایش مقاومت گیاه به بیماری می‌شود [۱۴]. بسیاری از مواد غذایی و نوشیدنی‌های با منشأ گیاهی حاوی چندین نوع مواد فنلیک غیر فلاونوئیدی هستند که به وسیله گیاهان (گیاهان اسپرماتوفیت) در پاسخ به آسیب‌های محیطی ایجاد می‌شود. از

میان آنها رزوراترول یک فیتو الکسین گیاهی است که دارای خواص سودمندی برای انسان است [۱۵]. علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی شواهد زیادی در دسترس است که رزوراترول نقش ضد التهابی و حفاظت سلول‌ها از آسیب نیز دارد. به عنوان نمونه مطالعات اخیر نشان داده است که رزوراترول دارای آثار ضد التهابی در آستروسیتها و نقش باز دارندگی از تولید NO توسط سیتوکین‌ها دارد. مطالعات کشت سلولی ثابت کرده است که مصرف رزوراترول دارای آثار مفیدی بر سلول‌ها است [۱۶]. مطالعات بسیاری خواص آنتی اکسیدانی ترانس رزوراترول را در جذب رادیکال‌های آزاد هیدروکسی پرکسیل لیپید و رادیکال‌های آنیون سوپراکسید و هیدروکسیل نشان داده است [۱۷]. این خواص آنتی اکسیدانی رزوراترول به خاصیت آنتی اکسیدانی ذاتی آن نسبت داده می‌شود. مطالعات بسیاری کاهش در میزان (malondidehyde)MDA، گلوکاتینون و ROS (reactive oxygen species) پس از مصرف رزوراترول را نشان داده‌اند. در نتیجه رزوراترول نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی را از بسیاری از آسیب‌ها که در پاتوژن بیماری پارکینسون نقش دارد محافظت می‌کند. بسیاری مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مانند عملکرد اکسیداتیو و تنظیم رونویسی ژن‌های وابسته به sirtuin ممکن است در عملکردهای حفاظتی رزوراترول در شرایط متفاوت نقش داشته باشند رزوراترول ممکن است به عنوان نوروپروتکتیو در داروهای جدید برای جلوگیری از بیماری پارکینسون به کار رود [۱۸]. براساس این نکات می‌توان نتیجه گرفت که در مدل تجربی بیماری پارکینسون تجویز داخل صفاقی روزانه 10 mg/kg رزوراترول به مدت ۲ هفته پس از تزریق داخل استریاتوم ماده 6-OHDA، عدم تقارن حرکتی ظاهر شده بیماری بر اثر تجویز آگونیست دوپامینرژیک آپومورفین را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد.

References

1. **Sullivan R M, Gratton A.** Relationships between stress-induced increases in medial prefrontal cortical dopamine and plasma corticosterone levels in rats: role of cerebral laterality. *Neurosci* 1998; 83: 81–91.
2. **Vajda FJE.** Neuroprotection and neurodegenerative diseases. *J Clin Neurosci.* 2002; 9: 4–8.
3. **Langston JM.** Parkinson's disease: current and future challenges. *Neurotoxicology* 2002; 23: 443–50.
4. **Acuna Castroviejo D, Coto Montes A, Gaia Monti M, Ortiz CG, Reiter RJ.** Melatonin is protective against MPTP-induced striatal and hippocampal lesions. *Life Sci* 1997; 60: 23-9.
5. **Singh N, Pillay V and Choonara Y E.** Advances in the reatment of Parkinson's disease. *Prog in Neurobiol* 2007;81:29-44.
6. **Perviaz Sh.** Resveratrol:from grapevines to mammalian biology. *FASEB J* 2003; 17: 1975-85.
7. **Anekonda T S.** Resveratrol—a boon for treating Alzheimer's disease?. *Brain Res Rev* 2006; 52: 316–26.
8. **Dore S.** Unique properties of polyphenol stilbenes in the brain: more than direct antioxidant actions; gene/ protein regulatory activity. *Neurosignals* 2005; 14: 61–70.
9. **Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A, Lubahn D, Sun G Y et al.** Resveratrol protects against global ischemic injury in gerbils. *Brain Res* 2002; 958: 439–47.
10. **Wang Q, Yu S, Simonyi A, Rottinghaus G, Sun GY, Sun AY.** Resveratrol protects against neurotoxicity induced by kainic acid. *Neurochem Res* 2004; 29: 2105–12.
11. **Paxinos G, Watson C.** The rat brain in stereotaxic coordinates (2nd Ed.). Academic Press, New York, 1986.
12. **Joghataie M T, Roghani M, Negahdar F, Hashemi L.** Protective effect of caffeine against neurodegeneration in a model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 465–8.
13. **Fujita M, Nishino H, Kumazaki M, Shimada S, Tohyama M, Nishimura T.** Expression of dopamine transport mRNA and its binding site in fetal nigral cells transplanted into the striatum of 6-OHDA lesioned rat. *Mol Brain Research* 1996; 39: 127-136.
14. **Martinez J, Juan J Moreno.** Effect of resveratrol ,a natural polyphenol compound,on reactive oxygen species and prostaglandin production. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 865-70.
15. **Fremont L.** biological effects of resveratrol. *Life Science* 2000; 166: 663-73.
16. **Serial review: alcohol, oxidative stress and cell injury.** The “French paradox” and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radical Bio and Med* 2002; 32: 314-8.
17. **Gao ZB, Chen XQ, Hu GY.** Inhibition of excitatory synaptic transmission by trans-resveratrol in rat hippocampus. *Brain Res* 2006; 1111: 41- 7.
18. **Okawara M, Katsuki H, Kurimoto E, Shibata H, Kume T, Akaike A.** Resveratrol protects dopaminergic neurons in midbrain slice culture from multiple insults. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 550-60.