

مقایسه علائم مدل بیماری پارکینسون القا شده با روتنون در موش‌های سوری نر

محمد محمدعلی منصوری^{۱*}، احمدعلی معاضدی^۱، غلامعلی پرهام^۲

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- گروه آمار، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

*مسئول مکاتبات: mohammadman72@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۶/۲۵

چکیده

بیماری پارکینسون (PD) به عنوان نوعی اختلال حرکتی در نظر گرفته می‌شود، و تشخیص آن به وجود مجموعه‌ای از علائم حرکتی اصلی وابسته است. با توجه به اینکه پاتوژنز بیماری پارکینسون تا امروز به خوبی درک نشده است، این امر اهمیت زیاد استفاده از مدل‌های جانوری را برای درک بهتر علت بیماری پارکینسون و کشف راه درمان آن مشخص می‌کند. پژوهش حاضر با هدف ارائه شواهد جدید در رابطه با مقایسه تاثیرات روتنون بر علائم بیماری پارکینسون می‌باشد. ۳۰ عدد موش سوری نر (30 ± 2 گرم) به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند؛ گروه کنترل، گروه حلال روتنون و گروه روتنون (ROT). گروه روتنون به مدت ۱۹ روز (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم/۴۸ ساعت) روتنون دریافت کردند. پس از آن، علائم تعادل، حرکت، جمود عضلانی و قدرت عضلانی با آزمون‌های روتارود، میدان-باز، بار تست و بار افقی سه‌گانه مورد ارزیابی و به منظور مقایسه اثرات روتنون بر این علائم، نتایج با هم مقایسه شد. تجویز روتنون قدرت عضلانی را در هر سه گروه نسبت به علائم دیگر بیشتر تحت تاثیر قرار داد ($p < 0/05$). در درجه بعدی تعادل، حرکت و جمود عضلانی تحت تاثیر قرار گرفتند. روتنون توانست علائم مدل بیماری پارکینسون را تحت تاثیر قرار دهد که این تاثیر بر قدرت عضلانی بیشتر از دیگر علائم بود. احتمالاً این موضوع، از جمله ویژگی‌های اصلی روتنون در ایجاد مدل تجربی بیماری پارکینسون باشد.

کلمات کلیدی: تعادل، روتنون، مدل بیماری پارکینسون، موش سوری، جمود عضلانی، قدرت عضلانی.

مقدمه

پارکینسون می‌توان به عدم حرکت، کندی حرکت، سفتی عضلات، کاهش بازخوردهای وضعیتی و لرزش در حالت استراحت و از جمله علائم غیرحرکتی می‌توان به درد، افسردگی، مشکلات حافظه، مشکلات ادراک و اختلالات رفتاری اشاره کرد (۸، ۱۰، ۱۳). در بیماران مبتلا به پارکینسون اختلال در انجام حرکات ارادی بیشتر ناشی از برادی‌کینزیا (آهستگی در شروع و انجام حرکات) است که به کاهش توان حرکتی در بیماران می‌انجامد. از جمله علائم دیگر می‌توان به

بیماری پارکینسون که پس از بیماری آلزایمر، به عنوان دومین بیماری تحلیل برنده نورونی شناخته می‌شود، اولین بار توسط جیمز پارکینسون در سال ۱۸۱۷ توصیف شد (۴، ۵، ۹). این بیماری نوعی انحطاط عصبی پیش‌رونده است که تقریباً ۱ الی ۲ درصد از جمعیت بالای ۶۵-۶۰ سال را مبتلا کرده است (۵). بیماری پارکینسون علائم حرکتی و غیرحرکتی متعددی دارد که شدت این علائم در بیماران مختلف متفاوت است. از جمله علائم حرکتی بیماری

در این مطالعه اثر روتنون برعلائم مدل بیماری پارکینسون بررسی و سپس مقادیر تاثیر پذیری علائم با هم مقایسه خواهد شد.

مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر موش سوری نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی 2 ± 30 گرم استفاده شد. حیوانات در دمای 1 ± 23 درجه سانتی‌گراد به صورت انفرادی در قفس‌های مخصوص جوندگان نگهداری می‌شدند. شرایط نور به صورت چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی به طور ثابت تامین شد و آب و غذای مناسب (کنسانتره) به میزان کافی در دسترس حیوانات قرار داشت. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه ده‌تایی تقسیم شدند؛ گروه کنترل (بدون تزریق)، گروه دریافت کننده روتنون (شرکت سیگما) و گروه شاهد که فقط حلال دارو (پلی اتیلن گلیکول ۴۰۰ + DMSO) را دریافت می‌کردند. در این مطالعه در ابتدا مدل بیماری پارکینسون القا شد و سپس علائم میزان تعادل، حرکت، جمود عضلانی و قدرت عضلانی با آزمون‌های رفتاری به ترتیب روتارود، میدان‌باز، بار تست و بارافقی سه گانه ارزیابی شد. در نهایت جهت مقایسه تاثیر پذیری علائم از روتنون، نتایج حاصل از این آزمون‌ها با هم مقایسه شد.

روش القا و ارزیابی مدل بیماری پارکینسون: به منظور ایجاد مدل بیماری پارکینسون، روتنون به میزان 2 mg/kg به مدت ۱۹ روز در فواصل ۴۸ ساعته به صورت داخل صفاقی (i.p.) تزریق شد (۱۶). پس از اتمام دوره تزریق، ابتدا میزان تغییر وزن موش‌ها با هدف مشاهده تاثیرات روتنون اندازه گیری و سپس این مقدار در هر سه گروه مقایسه شد. پس از آن، به منظور ارزیابی سیستم حرکتی از دستگاه‌های روتارود (Rotarod)، میدان باز (Open field)، بار تست

فقدان حس شامه، اضطراب، یبوست، خستگی، تندبینی، افت فشارخون و میکروفازیا اشاره کرد (۱۳).

تخریب نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه و به دنبال آن نقص در آزادسازی دوپامین در ناحیه استریاتوم مغز به عنوان عامل اصلی ایجاد این بیماری مطرح می‌باشد (۱، ۴، ۷). با توجه به کاهش دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای مغز، هدف درمان معطوف به این نکته است که فعالیت دوپامینرژیک این مناطق را با تجویز لودوپا (levodopa) و آگونیست‌های دوپامین جبران نمایند (۱۰، ۱۲، ۲۱). تاکنون تحقیقات بسیاری بر روی بیماری پارکینسون و اثرات عوامل مختلف بر نشانه‌های بیماری، سرعت پیشروی و تخفیف آن انجام شده است. در پژوهش‌های مذکور از روش‌های مختلفی برای ایجاد بیماری پارکینسون در مدل‌های جانوری بهره گیری شده و اثرات عوامل مختلف بر بهبود علائم بیماری مورد ارزیابی قرار گرفته است. مدل‌های جانوری یک کمک مهم برای مکانیسم‌های پاتوژنی و استراتژی‌های درمانی در بیماری‌های انسان هستند. با توجه به اینکه پاتوژنز بیماری پارکینسون تا امروز به خوبی درک نشده است، این امر اهمیت زیاد استفاده از مدل‌های جانوری را برای درک بهتر علت پارکینسون و کشف راه درمان آن مشخص می‌کند. جهت ایجاد مدل جانوری پارکینسون از ترکیباتی مانند رزرپین، متامفتامین، ۶- هیدروکسی دوپامین، پاراکوات، مانب، روتنون، ۳- نیتروتیروزین و موش‌های فراریخت (ترانژنیک) استفاده می‌شود (۱۴).

روتنون یکی از ترکیباتی است که با توجه به ویژگی‌های اختصاصی خود، به عنوان یکی از گزینه‌های مهم در ایجاد مدل پارکینسون به کار می‌رود، اما تاکنون مطالعه مشخصی روی مقایسه اثرات روتنون روی علائم مدل بیماری پارکینسون صورت نگرفته است.

روش استاندارد بار تست حیوان از ساعد بر روی میله افقی قرار داده می‌شد. در این حالت مدت زمان ننگه داری (زمان جمود عضلات) ثبت شده و در صورت هرگونه حرکت اکتشافی سر و یا جابجایی یک یا هر دو دست، آزمون قطع و مدت زمان به دست آمده ثبت می‌شد (۱۱).

بار افقی سه‌گانه: آزمون بار افقی به منظور بررسی مقاومت حرکتی جوندگان استفاده می‌شود. این دستگاه از میله‌هایی فلزی به طول ۳۸ سانتی‌متر که توسط ۲ ستون چوبی به ارتفاع ۴۹ سانتی‌متر بر روی یک سطح چوبی قرار دارد، تشکیل شده است. قطر میله‌های فلزی ۲، ۴ و ۶ میلی‌متر است که میله ۲ میلی‌متری به عنوان استاندارد استفاده می‌شود. برای انجام آزمون موش از قسمت دم گرفته شده و در قسمت میانی میله قرار می‌گیرد. امتیاز دهی بر اساس مدت زمان حضور موش بر روی میله بوده و حداکثر زمان آزمون ۳۰ ثانیه است. در صورتی که موش کمتر از ۵ ثانیه سقوط کند آزمون دوباره تکرار خواهد شد. هر ۵ ثانیه ۱ امتیاز خواهد داشت. در صورتی که موش از میله ۲ میلی‌متری ۵ امتیاز کسب کند، آزمون بر روی میله‌های ضخیم‌تر انجام خواهد شد و در این مرحله نیز با کسب امتیاز کامل، آزمون روی میله ۶ میلی‌متری انجام خواهد شد. امتیاز نهایی جمع نمره‌های کسب شده از هر سه میله است (۱۹).

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج گروه‌های مختلف با نسخه ۱۶ از نرم‌افزار تجزیه و تحلیل آماری SPSS مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت مقایسه اثر پذیری علائم در هر سه گروه، از آزمون تحلیل واریانس چند متغیره استفاده شد. پیش فرض‌هایی که در تحلیل واریانس چند متغیره منظور گردید، فرض نرمال بودن توزیع با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف بود. به منظور بررسی پیش فرض همگنی ماتریس واریانس-کواریانس علائم مدل بیماری پارکینسون

(Bar test) و بار افقی سه‌گانه (Triple horizontal bar) استفاده شد. همچنین این آزمون‌ها در گروه‌های کنترل و شاهد نیز به منظور مقایسه اثر روتون در ایجاد مدل بیماری پارکینسون مورد ارزیابی قرار گرفت.

روتارود: روتارود دستگاهی است که با استفاده از آن تناسب حرکتی و حفظ تعادل حیوانات سنجیده می‌شود. این دستگاه از یک میله افقی به قطر ۳ سانتی‌متر به عنوان گردونه تشکیل شده که سرعت چرخش آن ۴۵-۵ دور در دقیقه (rpm) است. حیوان روی این میله چرخان قرار داده شده و در این حالت با جلو و عقب رفتن باید خود را بر روی میله ننگه داشته و سقوط نکند. سرعت و شتاب دستگاه روتارود قابل تنظیم است. در این بررسی سرعت دستگاه روتارود (برج صنعت M.T6800) به صورت افزایشی از ۵ به ۴۵ دور در دقیقه تنظیم شد، همچنین هر موش به میزان سه روز و هر روز دو نوبت با فواصل ۶۰-۴۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت و در نهایت میانگین هر ۶ نوبت در نظر گرفته شد (۳).

میدان-باز: این دستگاه (برج صنعت LO 5800) که به منظور ارزیابی سیستماتیک فعالیت حرکتی جوندگان کاربرد دارد، از یک اتاقک مربعی از جنس پلکسی گلاس شفاف در ابعاد ۴۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر تشکیل شده است و در قسمت پایین مجهز به سنسورهای متقابلی است که با حرکت حیوان و عبور از خطوط به صورت هوشمند حرکت را ثبت می‌کند. در این آزمون تعداد حرکات در مدت زمان ۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت (۲).

بار تست: برای بررسی کاتالپسی از روش استاندارد بار تست استفاده شد. دستگاه بار تست موش سوری از یک میله افقی به قطر ۳ میلی‌متر که بوسیله دو نگهدارنده عمود با ارتفاع ۴ سانتی‌متر از سطح دستگاه دور نگاه داشته می‌شود تشکیل شده است. برای انجام

در گروه های مورد پژوهش نیز از آزمون باکس استفاده شد. همچنین جهت تعیین معنی داری اثر روتنون بر علائم بیماری پارکینسون، از آزمون لامبدای ویلکز استفاده شد. $p < 0/05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

از جمله پیش فرض‌هایی که در تحلیل واریانس چندمتغیره منظور می‌گردد، فرض نرمال بودن توزیع با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف است. این بررسی روی متغیرهای پژوهش انجام شد (جدول ۱). همانطور که از یافته‌های جدول ۱ استنباط می‌شود، آنجا که سطح معنی داری به دست آمده در آزمون (K-S)، در اکثر متغیرهای پژوهش به تفکیک گروه، بیش از مقدار ملاک $p < 0/05$ می‌باشد، در نتیجه می‌توان گفت که توزیع متغیرهای مورد بررسی در نمونه آماری دارای توزیع نرمال می‌باشد و می‌توانیم فرضیه های پژوهش را از طریق آزمون های پارامتریک مورد آزمون قرار دهیم.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به تفاوت بین هر سه گروه، از روش تحلیل واریانس چندمتغیره بهره گرفته شد. قبل از به کارگیری این آزمون مفروضه‌های این آزمون به وسیله آزمون باکس و لامبدای ویلکز مورد بررسی قرار گرفت. به همین منظور برای بررسی پیش فرض همگنی ماتریس واریانس-کوواریانس علائم مدل بیماری پارکینسون در گروه‌های مورد پژوهش نیز از آزمون باکس استفاده شد (جدول ۲). نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد مقدار سطح معناداری $p < 0/05$ می‌باشد که گویای آن است شرط همگنی ماتریس واریانس-کوواریانس به خوبی رعایت شده است ($F=1/026$ و $p < 0/05$).

برای تعیین معنی داری اثر روتنون بر علائم، از آزمون لامبدای ویلکز استفاده شد (جدول ۳).

نتایج آزمون لامبدای ویلکینز نشان می‌دهد که بین ویژگی‌های مورد آزمون تفاوت معنادار وجود دارد $F=470/13$ و $p < 0/05$. با توجه به نتایج به دست آمده از آزمون های باکس و لامبدای ویلکز تحلیل‌های مربوط به اثرات بین آزمودنی‌ها مورد بررسی قرار گرفت که نتایج به دست آمده در جدول شماره ۴ قابل مشاهده است.

مجذور اتا در اصل نوعی ضریب همبستگی است که میزان تاثیرپذیری علائم را نسبت به اثر گروه که همان روتنون است نشان می‌دهد. به عبارتی مجذور اتا میزان تاثیرپذیری علائم از روتنون را در هر سه گروه نسبت به هم نشان می‌دهد. براساس نتایج جدول ۴، بین سه گروه کنترل، شاهد و روتنون، در علائم مدل بیماری پارکینسون تفاوت معنادار وجود دارد. به این صورت که نمره بار افقی سه‌گانه به طور معناداری پایین تر از علائم‌های است. متغیر گروه در این علائم ۹۲/۱ درصد واریانس را تبیین می‌کند (نمودار ۱).

بین علائم روتارود و میدان باز با دیگر علائم، در بیان علائم بیماری پارکینسون تفاوت معنی دار وجود دارد $p < 0/05$. این علائم به ترتیب ۴۶/۶ درصد و ۳۵/۸ درصد واریانس بیان علائم را تبیین می‌کنند (نمودار ۱). آزمون بار تست نیز دارای تفاوت معنی دار با دیگر علائم است ($p < 0/05$). به این صورت که امتیاز آن به طور معنی داری پایین تر از دیگر متغیرهاست. متغیر این علامت ۲۱/۷ درصد واریانس کاربرد روتنون را تبیین می‌کند (نمودار ۱).

جدول ۱- آزمون فرض نرمال بودن توزیع متغیرها

علائم	سطح معنی داری	کولموگروف-اسمیرنوف
روتارود	۰/۸۱۵	۰/۸۸۵
میدان-باز	۰/۰۶۹	۰/۵۶۴
بار تست	۰/۳۰۲	۱/۲۵۶
بار افقی سه گانه	۰/۰۸۵	۱/۰۶۸

جدول ۲- نتایج آزمون باکس جهت پیش فرض همگنی ماتریس واریانس-کواریانس در علائم

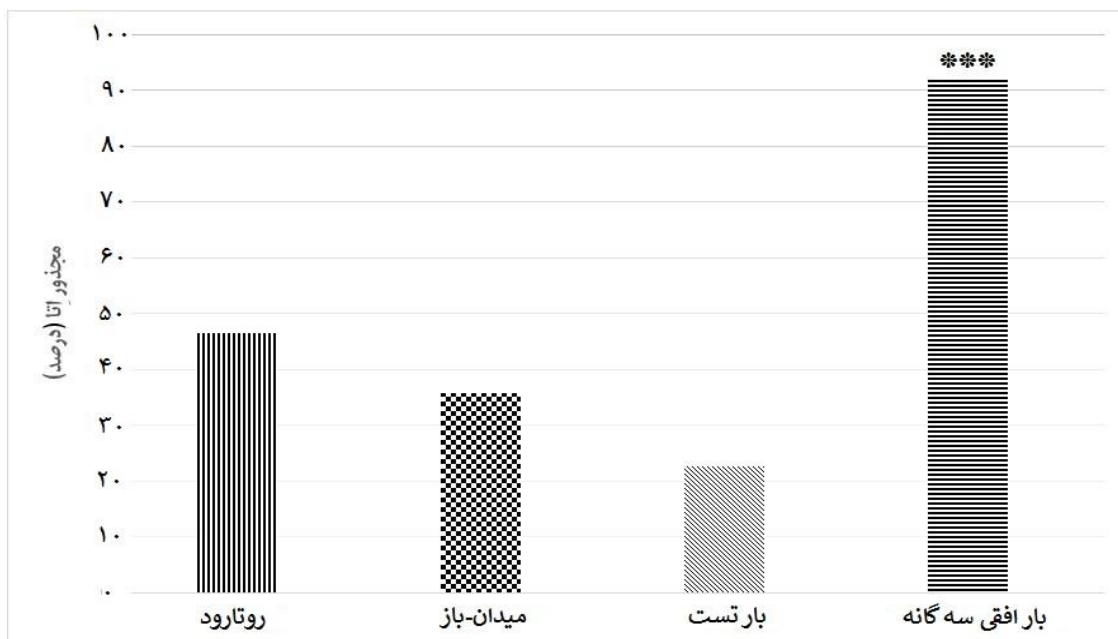
Box's M	F	سطح معنی داری
۳۷/۸۵۹	۱/۰۲۶	۰/۴۲۸

جدول ۳- نتایج آزمون لامبدای ویلکینز در تحلیل واریانس چند متغیره علائم مدل بیماری پارکینسون

آزمون	ارزش	F	درجه آزادی خطا	درجه آزادی اثر	سطح معنی داری	مجذور اتا
لامبدای ویلکینز	۰/۰۰۷	۴۷۰/۱۳	۲۰/۰۰۰	۶/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۹۹۳

جدول ۴- نتایج تحلیل واریانس چند متغیره اثرات روتون بر علائم مدل بیماری پارکینسون

علائم	SS	df	MS	F	معنی داری	مجذور اتا
روتارود	۴۲۶۰/۸۱۲	۲	۲۱۳۰/۴۰۶	۱۰/۹۱۸۶۸	۰/۰۰۰۳۹۱	۰/۴۶۶
میدان باز	۱۷۸/۰۴۲۱	۲	۸۹/۰۲۱۰۳	۶/۹۶۷۱۵۳	۰/۰۰۳۹۳۶	۰/۳۵۸
بار تست	۷۳/۶۸۲۱۴	۲	۳۶/۸۴۱۰۷	۳/۴۷۳۲۷۹	۰/۰۴۶۶۶	۰/۲۱۷
بار افقی سه گانه	۲۴۲۹۲۸/۹	۲	۱۲۱۴۶۴/۵	۱۴۶/۳۵۴۸	۱/۵۸	۰/۹۲۱
روتارود	۴۸۷۷/۸۹۴	۲۵	۱۹۵/۱۱۵۸			
میدان باز	۳۱۹/۴۳۱۲	۲۵	۱۲/۷۷۷۲۵			
بار تست	۲۶۵/۱۷۵	۲۵	۱۰/۶۰۷			
بار افقی سه گانه	۲۰۷۴۸/۲۸	۲۵	۸۲۹/۹۳۱۳			



نمودار ۱- مقایسه میزان تغییرات علائم مدل بیماری پارکینسون در هر سه گروه کنترل، شاهد و روتنون. مجدور اتا نشان‌دهنده تاثیر روتنون بر متغیرها یا علائم بیماری پارکینسون است ($p < 0/05$ ***).

بحث

پارکینسون اثر بگذارد که نشان دهنده اثرات مناسب روتنون در ایجاد مدل بیماری پارکینسون است (۱۸). از طرفی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که روتنون علاوه بر تاثیر بر علائم بیماری پارکینسون توانست به ترتیب آزمون‌های بار افقی سه‌گانه، روتارود، میدان-باز و بارتست را بیشتر تحت تاثیر قرار دهد (نمودار ۱). به عبارتی روتنون بر قدرت عضلانی نسبت به تعادل، حرکت و جمود عضلانی تاثیر بیشتری گذاشت.

نتایج حاضر همسو با نتایجی است که نشان داد تزریق خوراکی روتنون قدرت عضلانی را در موش‌های سوری مدل بیماری پارکینسون نسبت به تعادل و سقوط از ارتفاع بیشتر تحت تاثیر قرار داد. در این مطالعه روتنون تاثیر روتنون بر میزان فعالیت اکسیداتیو در مغز میانی، جلویی و مخچه مورد مطالعه قرار گرفته بود که مشخص شد روتنون باعث افزایش فعالیت اکسیداتیو و همچنین اثر بر سطوح نوروترانس

پژوهش حاضر نشان داد که روتنون، آزمون‌های رفتاری روتارود، میدان-باز، بارتست و بار افقی سه-گانه را به صورت معنی‌داری تحت تاثیر قرار داد ($p < 0/05$). این نتایج همسو با نتایجی است که نشان داد تزریق خوراکی روتنون آزمون‌های روتارود و میدان-باز را در موش‌های سوری مدل بیماری پارکینسون تحت تاثیر قرار داد (۱۵).

در پژوهش دیگری اثر ضد پارکینسونی عصاره لئوکاس اسپرا (*Leucas aspera*) با اندازه گیری تغییرات وزنی و کاتالپسی در موش‌های سوری مدل بیماری پارکینسون القا شده با روتنون بررسی شد و نتایج این پژوهش نشان داد که روتنون بر آزمون روتارود موش-های سوری اثر می‌گذارد که این نتایج نیز همسو با نتایج پژوهش حاضر است (۱۷).

مطالعه‌ای دیگر با مقایسه مدل بیماری پارکینسون القا شده با روتنون و مدل ژنتیکی، مشخص شد روتنون توانست همانند موش‌های فراریخت بر علائم بیماری

مشخص شد روتنون با مهر یا غیرفعال‌سازی میتوکندری، موجب کاهش کاربرد میوگلبین در اکسیژن‌رسانی به بافت عضلانی می‌شود (۶). این موضوع با نتایج پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد که روتنون به عنوان یک مدل رایج تجربی بیماری پارکینسون، اثرات متفاوتی بر علائم بیماری پارکینسون به جای خواهد گذاشت و این تأثیرات به ترتیب بر علائم قدرت عضلانی، تعادل، فعالیت حرکتی و جمود عضلانی بیشتر بود. به نظر می‌رسد روتنون احتمالاً با تخریب و غیر فعال سازی میتوکندری موجب تغییرات شدیدی در توده عضلانی می‌شود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد با گرایش فیزیولوژی جانوری بخش زیست‌شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز می‌باشد که هزینه انجام آن از پژوهانه به شماره ۳۱۵۷۹ تامین شد. لذا از مساعدت معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Alexander G.E. 2004. Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 6(3): 259-280.
2. Anchan B., Divya M. 2016. GPR30 Activation Decreases Anxiety in the Open Field Test but Not in the Elevated plus Maze Test in Female Mice. *Brain and Behavior*, 4(1): 51-59.
3. Annemieke A., Maaik V. 2014. Assessing Functional Performance in the Mdx Mouse Model. *Journal of Visualized Experiments*, 85: 51303.

میتری در مغز میانی و جلویی شده درحالی که بر منحنی اثری نداشت که احتمال می‌رود ظهور علائم بیماری پارکینسون نیز به همین دلیل باشد (۱۵).

در پژوهشی دیگری، روتنون تعادل موش‌های سوری مدل بیماری پارکینسون را نسبت به میزان حرکت و جمود عضلانی بیشتر تحت تأثیر قرار داد. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد روتنون با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در مغز، به طور مشخص افزایش مالون دی آلدئید، موجب افزایش اکسیداسیون در جسم سیاه، اجسام مخبط و قشر مغز می‌شود که نتیجه آن ظهور علائم بیماری پارکینسون است (۱۸).

در پژوهش دیگری اثر ضد پارکینسونی عصاره لئوکاس اسپرا با اندازه گیری تغییرات وزنی و کاتالپسی در موش‌های سوری مدل بیماری پارکینسون القا شده با روتنون بررسی شد. نتایج این پژوهش نشان داد که روتنون موجب کاهش وزن شده که احتمالاً اصلی ترین عامل کاهش وزن، کاهش توده عضلانی بوده است. همچنین در این پژوهش، اثر روتنون بر فعالیت کبدی در متابولیسم چربی‌ها مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که روتنون قادر به کاهش متابولیسم چربی است که متناسب با فرضیه افزایش مصرف پروتئین‌ها و در نتیجه کاهش توده عضلانی خواهد بود (۱۷).

در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد روتنون توانست علائم‌های حرکتی مدل بیماری پارکینسون را نسبت به موش‌های فراریخت بیشتر تحت تأثیر قرار داد. این پژوهش نشان داد کاربرد سیستماتیک روتنون نسبت به موش‌های فراریخت توانست به میزان بیشتری نورو-های دوپامینرژیک جسم سیاه را تخریب کند و این موضوع نشان دهنده توانایی روتنون در ایجاد علائم بیماری پارکینسون است (۱۸).

در پژوهش دیگری اثر روتنون بر علائم‌های عضلات گاو مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش



13. Jin H., Arthi K., Anamitra G., 2014. Mitochondria-targeted antioxidants for treatment of Parkinson's disease: Preclinical and clinical outcomes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease*, 1842(8): 1282-1294.
14. Ogawa N., 1994. Levodopa and dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease: advantages and disadvantages. *European Neurology*, 34(Suppl. 3): 20-28.
15. Parameshwaran K., Irwin M.H., Steliou K., Pinkert C.A., 2012. Protection by an antioxidant of rotenone-induced neuromotor decline, reactive oxygen species generation and cellular stress in mouse brain. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 101(3): 487-492.
16. Rahimmi A., Khosrobakhsh F., Izadpanah E., Hassanzadeh K., 2014. Induction of Parkinson's Disease Model in Rat by Rotenone. *Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 32(296): 1250-58.
17. Ramalingam R., Bindu M. B., Sujeevana K., 2014. AntiParkinson's studies of ethanolic extract of *Leucas aspera* in mice. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(7): 1226-1235.
18. Richter F., Hamann M., Richter A., 2007. Chronic rotenone treatment induces behavioral effects but no pathological signs of Parkinsonism in mice. *Journal of Neuroscience Research*, 85(3): 681-91.
19. Robert M.J., 2013. Deacon, measuring motor coordination in mice. *Journal of Visualized Experiments*, 75(2609): 1-8.
20. Sibi P., 2014. Effect of hydro-alcoholic root extract of *Plumbago zeylanica* on rotenone induced Parkinson diseases. *International Journal of Research*, Effect of hydro-alcoholic root extract of *Plumbago zeylanica* on rotenone induced Parkinson diseases. *International Journal of Research*, 5(4): 494-501.
4. Beitz J.M., 2014. Parkinson's disease: a review. *Front Bioscience (Schol Ed)*, 6: 65-74.
5. Bertram L., Tanzi R.E., 2005. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Investigation*, 115(6): 1449-1457.
6. Cornforth D.P., 1985. Effect of Rotenone and pH on the Color of Pre-rigor Muscle, Utah Agricultural Experiment Station, 45(4): 463-472.
7. Dauer W., Przedborski S., 2003. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 39(6): 889-909.
8. Eshraghi Jazi F., Alaei H., Azizi Malekabadi H., Pilehvarian A.A., Gharavi Naeini M., Ahmadi M.S., Shah-Mansouri E., Ciahmard Z., 2012. The Effects of Red Grape Juice and Exercise on Parkinson's Disease in Male Rats. *Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 2(2): 90-96.
9. Goetz C.G., 2011. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1): a008862.
10. Hatami H, Dehghan G., 2016. The Effect of Ethanolic The effect of ethanolic extract of Saffron (*Crocus sativus* L.) on improving the spatial memory parameters in the experimental models of Parkinson disease in male rats. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 5(4): 534-541
11. Hattori K., Uchino S., Isosaka T., Maekawa M., Iyo M., Sato T., Kohsaka S., Yagi T., Yuasa S., 2006. Fyn is required for haloperidol-induced catalepsy in mice. *The Journal of Biological Chemistry*, 281(11): 7129-7135.
12. Jankovic J., Stacy M., 2007. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *Central Nervous System Drugs*, 21(8): 677-692.



in Parkinson's disease treatment.
Neurology, 50(6 Suppl 6): S2-S10.

21. Tolosa, E., Tolosa E.L., Martí M.J.,
Valldeoriola F., Molinuevo J.L., 1998.
History of levodopa and dopamine agonists