Increased Serum Lithium Level due to Mild to Moderate damage to Dopaminergic Neurons of the Substantia Nigra, Evidence from Animal Model of Parkinson's Disease induced by 6-Hydoxydopamine

Mohammad Hossein Esmaeli[1], Hashem Haghdoost-Yazdi[2], Milad Mazaheri[3]

1.Full professor, Dept. Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Disease, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran, ORCID ID: 0000 0003 2152 9660

2.Associate professor, Dept. Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Disease, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran (corresponding author), Email:hhaghdoost@gmail.com, Tel: 028-33336001, ORCID ID: 0000 0001 5825 8758

3.M.D, Dept. Physiology, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non- Communicable Disease, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran, ORCID ID: 0000 0003 2181 5324

ABSTRACT

Background and Aim. It has been reported that lithium (Li) has neuroprotective effects in neurodegenerative diseases. In this study, we investigated the association between serum Li level and Parkinson's disease induced by 6-hydroxypapamine (6-OHDA) in rats.

Material and Methods. 6-OHDA was injected into the medial forebrain bundle by stereotoxic surgery. Apomorphine- induced rotational and cylinder tests were carried out before the toxin injection and in the second and sixth weeks thereafter. Blood samples were collected from the heart of the animals in the seventh week. The survival of dopaminergic (DA) neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc) was determined using immunohistochemistry. Li was measured by ion selective electrode method (ISE).

Results. There was no significant difference in the serum Li levels between control and 6-OHDA-treated rats. Based on the severity of the rotational behavior, the 6- OHDA- treated rats were divided into two subgroups: symptomatic (with severe behavioral symptoms) and asymptomatic (with no or mild behavioral symptoms). In the symptomatic and asymptomatic subgroups, SNc DA neuronal loss was 83 ± 16% and 45± 10%, respectively. Serum li level in the asymptomatic subgroup was significantly higher than that in the symptomatic subgroup and control group.

Conclusion. Serum Li level increased in the mild to moderate damage to SNc DA neurons but returned to normal value in severe neuronal damage. Therefore, an increase in serum Li level can predict subclinical SNc DA neuronal death and helps in making early diagnosis of PD.

Keywords: Parkinson's disease, Serum lithium level, 6-hydroxydopamine, Apomorphine, Dopaminergic neurons, Substantia nigra

Received: Jan 26, 2021 **Accepted:** Nov 7, 2021

How to cite the article: Mohammad Hossein Esmaeli, Hashem Haghdoost-Yazdi,Milad Mazaheri. Increased Serum Lithium Level due to Mild to Moderate damage to Dopaminergic Neurons of the Substantia Nigra, Evidence from Animal Model of Parkinson's Disease induced by 6-Hydoxydopamine.SJKU 2022;27(5):10-23.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

آسیب خفیف تا متوسط نورون‌های دپامینرژیک جسم سیاه سبب افزایش سطح سرمی لیتیوم می‌شود، شواهدی از مدل حیوانی 6- هیدروکسی دپامین بیماری پارکینسون

محمد حسین اسماعیلی[1]، هاشم حق دوست یزدی[2]، میلاد مظاهری[3]

1.استاد، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، پژوهشکده جلوگیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، کد ارکید:0000-0003-2152-966

2. دانشیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، پژوهشکده جلوگیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، (نویسنده مسئول)، پست الکترونیک: *hhaghdoost@gmail.com*، تلفن: 028-33336001، کد ارکید: 0000-0001-5825-8758

3. پزشک عمومی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی، پژوهشکده جلوگیری از بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران، کد ارکید: 0000-0003-2181-5324

چکیده

زمینه و هدف: گزارش شده است که لیتیوم دارای اثرات حفاظت نورونی در بیماری های نورودژنراتیو است. در این مطالعه، ارتباط بین سطح سرمی لیتیوم و بیماری پارکینسون ناشی از سم 6-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی بررسی شد.

مواد و روش ها: سم 6 -هیدروکسی دوپامین به ناحیه دسته مغزی جلویی میانی تزریق شد. آزمون های رفتاری قبل از تزریق سم و در هفته‌های دوم و ششم پس از آن انجام گرفت. در هفته هفتم، نمونه خون از قلب حیوانات جمع‌آوری شد و سپس بقاء سلول‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم هسته جسم سیاه با استفاده از ایمونوهیستوشیمی بررسی شد. لیتیوم با استفاده از روش الکترود انتخابی یون اندازه‌گیری شد.

نتایج: اختلاف معنی‌داری در سطح سرمی لیتیوم بین موش‌های گروه کنترل و موش‌های دریافت کننده سم 6 -هیدروکسی دوپامین مشاهده نشد. بر اساس شدت علائم رفتاری، موش های دریافت کننده سم به دو زیرگروه علامت دار (با علائم شدید) و بی علامت (با علائم خفیف) تقسیم شدند. درصد مرگ نورون‌های دپامینرژیک در زیرگروه های علامت دار 16± 83 و بدون علامت 10 ± 45 درصد کمتر از گروه کنترل بود. سطح سرمی لیتیوم در زیر گروه بدون علامت به‌صورت معنی‌داری بیشتر از آن در زیرگروه علامت دارو کنترل بود.

نتیجه‌گیری: سطح سرمی لیتیوم در آسیب خفیف تا متوسط نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه افزایش می یابد ولی در آسیب شدید به مقدار طبیعی باز می‌گردد. از این رو افزایش در سطح سرمی لیتیوم می تواند به تشخیص زودرس بیماری پارکینسون کمک کند.

واژه های کلیدی: بیماری پارکینسون، سطح سرمی لیتیوم، 6-هیدروکسی دپامین، آپومورفین، نورون های دوپامینرژیک، جسم سیاه

وصول مقاله:99/11/26 اصلاحیه نهایی:1400/8/15 پذیرش:1400/8/16

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

مقدمه

مرگ پیشرونده نورون های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه در مغز میانی مکانیسم پاتوفیزیولوژیک اصلی در ایجاد بیماری پارکینسون است. کاملاً روشن نیست چه عواملی منجر به این مرگ نورونی می‌شوند؛ اما شواهد نشان می دهند که استرس اکسیداتیو و اختلال در عملکرد میتوکندری ها نقش مهمی دارند (1-3). علائم بالینی بیماری پارکینسون شامل علائم حرکتی همچون لرزش در حالت استراحت، برادی کینزیا، سفتی عضلانی و بی ثباتی در وضعیت است که پس از آنکه حدود 70٪ از نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه از دست رفته باشند، آشکار می شوند (4 و 5)؛ بنابراین ردیابی و تشخیص نشانگرهای زیستی که مرگ زودرس این نورون ها را نشان دهند می تواند برای تشخیص زودهنگام و در نتیجه مدیریت بهتر بیماری پارکینسون مفید باشند. از آنجایی که استرس‌های اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی مرگ نورون های دوپامینرژیک معرفی شده است، مواد یا ترکیباتی که در این استرس نقش دارند از اهمیت خاصی برخوردار هستند (2). لیتیوم فلزی قلیایی است که در تمام سلول های بدن یافت می شود و برای بیش از 50 سال در درمان اختلالات دوقطبی استفاده می شود (6). اخیر شواهدی ارائه شده است که لیتیوم را به عنوان یک عامل حفاظت کننده نورون ها معرفی می‌کند. لیتیوم آسیب بافتی به مغز و زمان بهبودی در مدل های تجربی خونریزی داخل مغزی را کاهش می دهد (7) و از طریق کاهش هیپرفسفوریلاسیون پروتئین های تائو، تولید پپتیدهای بتا آمیلوئیدی را در مغز موش های آلزایمری تراریخته مهار می کند (8 و9). همچنین تجویز مزمن لیتیوم می‌تواند تخریب نورونی در جسم مخطط موش‌های صحرایی در مدل تجربی بیماری هانتیگتون را کاهش دهد(10). در ارتباط با بیماری پارکینسون گزارش شده است که در موش های پارکینسونی شده دوز کم لیتیوم از تخریب نورونی و کاهش دوپامین در مسیر نیگروستریاتال جلوگیری می‌کند(11-13). افزون بر این در شرایط آزمایشگاهی، لیتیوم می‌تواند از اثرات سمی MPP+ و روتنون، دو عامل تخریب کننده نورون های دوپامینرژیک جلوگیری کند (11 و 12). مطالعات درون تنی (in vivo) و برون تنی (in vitro) متعدد نشان داده اند که این فلز از طریق مهار استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش اتوفاژی مهار اپوپتوز و کاهش انباشت آلفا- سینوکلئین اثرات حفاظت نورونی خود را القاء می کند. همچنین مسیرهای بیولوژیک متعددی شرح داده شده است که از طریق آن این فلز برای جلوگیری از مرگ نورون ها عمل می‌کند. مهم‌ترین این مسیرها مهار کیناز 3 گلیکوژن سنتتاز (GSK-3) است که نشان داده شده است عملکرد ناقص آن در پاتوژنزیس بیماری آلزایمر نقش دارد. همچنین نشان داده شده است که لیتیوم می‌تواند سبب فعال شدن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) شود. BDNF نمو سیناپسی و نورونی را تنظیم کرده و بقاء و انعطاف پذیری نورون ها را پشتیبانی می‌کند (9). علاوه بر این، این فرضیه مطرح شده است که لیتیوم می تواند حساسیت بیش از حد گیرنده های دوپامین در جسم مخطط را کاهش دهد. این افزایش حساسیت به عنوان عامل ایجاد دیسکینزیا ناشی از مصرف طولانی مدت داروی لوودوپا معرفی می شود (14).

مطالعات کمی ارتباط بین لیتیوم و بیماری پارکینسون در انسان را بررسی کرده‌اند. تقریباً همه آن‌ها مطالعات بالینی یا اپیدمیولوژیک هستند که قادر به روشن کردن این مسئله نیستند که آیا مرگ پیشرونده نورون های دوپامینرژیک باعث ایجاد تغییرات دینامیک در سطح پلاسمایی لیتیوم می شود و یا لیتیوم می‌تواند در این مرگ نورونی سهیم باشد. علاوه بر این، هم‌زمانی ابتلا به چند بیماری (comorbidity) داده‌های بالینی را به طور چشمگیری مخدوش می‌کند و ازاین رو از ارزیابی دقیق این ارتباط جلوگیری می‌کند؛ بنابراین در این مطالعه، ارتباط بین بیماری پارکینسون ناشی از سم 6 -هیدروکسی دوپامین و سطح سرمی لیتیوم در مدل حیوانی 6 -هیدروکسی دوپامین بررسی شد. اگرچه علائم رفتاری در این مدل با علائم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

بالینی بیماری پارکینسون در انسان متفاوت است، لکن این مدل می تواند فرایندهای سلولی اصلی درگیر در تحلیل نورون های دوپامینرژیک مانند استرس اکسیداتیو، تخریب و التهاب نورونی و همچنین مرگ نورونی توسط آپوپتوز را بازتولید کند(15). همچنین بر خلاف مطالعات انسانی در این مدل می‌توان با روش‌های ایمونوهیستوشیمی درصد آسیب و تخریب نورونی دپامینرژیک را ارزیابی کرد و از این طریق بازتاب مرگ این نورون ها در سرم را بررسی نمود.

پیش از این، ما نشان دادیم که تغییر در سطح اورات سرم که یک آنتی‌اکسیدان طبیعی درون زا می باشد، می تواند شدت مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در موش‌های تحت درمان با سم 6 -هیدروکسی دوپامین را پیش بینی کند (16). ما همچنین سلنیم و روی را در سرم موش های تحت درمان با سم 6 -هیدروکسی دوپامین اندازه‌گیری کردیم و دریافتیم که مرگ نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم هسته جسم سیاه با کاهش سطح سرمی این عناصر همراه است (داده ها منتشرنشده است).

مواد و روش ها

حیوانات و گروه های آزمایشی:

این مطالعه تجربی در سال 1398 در دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار (موسسه رازی، کرج، ایران) که در ابتدای تحقیق در محدوده وزنی 250 تا 300 گرم بودند انجام شد .موش ها در حیوانخانه دانشگاه در قفس‌های بزرگ با ابعاد 20× 59 × 38 در اتاقی با درجه حرارت کنترل شده و شرایط 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی نگه‌داری شدند و به آب و غذا به صورت نامحدود دسترسی داشتند. .تمام رویه های این مطالعه مطابق با دستورالعمل آزمایش‌های حیوانی شورای تحقیقات در دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1397.127 انجام شده است .موش‌ها به سه گروه آزمایشی تقسیم شدند: گروه کنترل (n=9)، گروه شم (n=10) و گروه 6 -هیدروکسی دوپامین (n=29). گروه 6 - هیدروکسی دوپامین و گروه شم به ترتیب محلول 6 - هیدروکسی دوپامین و حلال آن را بصورت درون مغزی دریافت کردند. شمار موش های ذکر شده در هر گروه شماری است که تا انتهای تحقیق زنده مانده و از آن‌ها نمونه خون تهیه گردید. همچنین تعداد موش‌ها در گروه دریافت کننده سم بیشتر انتخاب شد تا بتوان بعداً آن‌ها را بر اساس شدت بیماری به زیرگروه های مختلف تقسیم نمود.

برنامه آزمایشی:

شکل 1 برنامه زمانی آزمایش‌ها در این مطالعه را نشان می‌دهد. ابتدا آزمون چرخشی القاء شده با آپومورفین انجام شد و حیواناتی که کمتر از 10 چرخش خالص در مدت سی دقیقه به سمت راست یا چپ داشتند، وارد آزمایش شدند .پس از چند روز، آزمایش عدم تقارن استفاده از دست ها (آزمون سیلندر) بر روی موش های انتخاب شده انجام گرفت و سپس سم 6 -هیدروکسی دوپامین یا حلال آن به مغز تزریق شد. آزمون‌های چرخشی و سیلندر با حداقل 1 روز فاصله از هم انجام شد تا از تأثیر آپومورفین بر آزمون سیلندر جلوگیری شود.

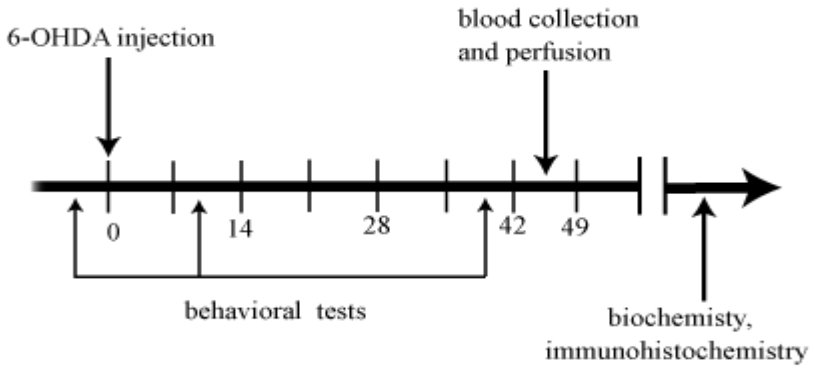
جراحی استریوتاکسی:

6 -هیدروکسی دوپامین (سیگما) یا حلال آن از طریق سرنگ 10 میکرولیتری هامیلتون و با استفاده از جراحی استریوتاکسی به داخل ناحیه دسته مغزی جلویی میانی نیمکره راست تزریق شد. حیوانات ابتدا با ترکیبی از کتامین (70 میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) و زایلازین (6 میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) بیهوش شدند .سپس، 16 میکروگرم 6 - هیدروکسی دوپامین حل شده در 4 میکرولیتر سرم نمکی (NaCl)حاوی اسید اسکوربیک (0/2٪) به دو نقطه در ناحیه دسته مغزی جلویی با مختصات زیر: قدامی خلفی(AP) : 4-،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

جانبی (L): 1/8-، پشتی شکمی (DV): 9 و 4/4-:AP، 2-:L و 8/8 :DV بر طبق مختصات ارائه شده توسط اطلس پاکسینوز و واتسون 2007 تزریق شد (17). برگما مرجع محاسبه AP و L و سطح جمجمه مرجع محاسبهDV بود.



شکل 1. برنامه زمان بندی آزمایش ها. آزمایش‌های رفتاری یک هفته قبل از تزریق سم و در هفته های دوم و ششم پس‌ازآن انجام شد . جمع‌آوری خون و استخراج سرم در هفته هفتم پس از سم انجام شد .پس‌ازآن برخی از موش‌ها در هر گروه پرفیوژن شدند و مغز آن‌ها برای مطالعات ایمونوهیستوشیمی خارج شد .اعداد روزهای بعد از سم را نشان می‌دهد.

آزمون‌های رفتاری:

الف -آزمون چرخش القا شده با آپومرفین:

آزمون چرخش القا شده با اپومرفین بر طبق روشی که قبلاً توضیح داده شده است انجام شد (16 و 18). به طور خلاصه، ابتدا به موش‌ها اجازه داده شد تا برای 5 دقیقه در یک ظرف استوانه‌ای (قطر، 28 سانتی‌متر، ارتفاع، 38 سانتی‌متر) با محیط مأنوس شوند و سپس هیدروکلراید آپومورفین (سیگما، 0/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق شد . پس از یک دقیقه، تعداد چرخش های کامل در مدت 30 دقیقه توسط افراد خبره ثبت شد. تعداد چرخش‌ها به طرف نیمکره محل تزریق سم (عدد منفی) یا مقابل آن (عدد مثبت) ثبت گردید .تعداد خالص چرخش ها با کسر نمرات منفی از نمرات مثبت محاسبه شد .تعداد بالای چرخش های خالص به طرف مقابل نیمکره تزریق سم نشان می دهد که مدل به خوبی ایجاد شده است.

آزمون سیلندر:

در این آزمون نحوه استفاده از دست ها بدون کمک داروی خاص و بر اساس مطالعات قبلی مورد بررسی قرار گرفت (19 و 20). موش‌ها در ظرف استوانه‌ای قرار گرفته و به مدت ده دقیقه اجازه حرکت آزادانه در محیط به آن‌ها داده شد. در این مدت، تعداد تماس‌های دست راست یا چپ یا هر دو با دیواره ظرف به منظور حفظ تعادل و یا وزن بدن توسط شخصی که برای این آزمایش آموزش دیده بود، شمارش شد. سپس، نمره عدم تقارن با معادله زیر محاسبه گردید:

نمره عدم تقارن = I \ I + C + B - C \ I + C + B:

که در آن I و C به ترتیب تعداد تماس های دست طرف آسیب (راست) و دست مقابل را نشان می دهند و B نشان دهنده تعداد تماس‌ها با هر دو دست است. امتیازات مربوط به عدم تقارن دست ها از 1 - تا 1 است. نمرات مثبت و منفی نشان می دهند که دست طرف آسیب و یا دست طرف سالم به ترتیب برای تماس با دیواره ظرف غالب بودند؛ بنابراین انتظار

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

می رود که یک موش مبتلا به همی پارکینسون شدید نمره عدم تقارن مثبت قابل توجهی را نشان دهد.

خون‌گیری و اندازه‌گیری سطح سرمی لیتیوم:

خون‌گیری در هفته هفتم پس از پایان آزمون‌های رفتاری و قبل از پرفیوژن از قلب صورت گرفت. قبل از خون‌گیری حیوان با ترکیب کتامین و زایلازین در بیهوشی عمیق قرار داده شد. پس از انعقاد خون سرم با استفاده از سانتریفیوژ جدا گردید و در 80- درجه تا زمان اندازه‌گیری لیتیوم نگه‌داری شد. برای تعیین میزان لیتیوم از روش انتخابی یونی که روش متداول برای اندازه‌گیری این یون در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی است، استفاده شد.

ارزیابی بافت شناسی:

ایمونوهیستوشیمی برای ارزیابی شدت از دست دادن نورون های دپامینرژیک (DA)در هسته جسم سیاه (SNc) انجام گرفت. سه موش از هر گروه کنترل و شم و هشت موش از گروه 6 -OHDA وارد این آزمایش شدند. پس از بیهوشی با کتامین و زیلازین، مغز هر موش از طریق قلب با 50 میلی لیتر فسفات بافر سالین (PBS) و حدود 100 میلی لیتر پارافورمالدئید 4٪ پرفیوز شد. پس از آن، مغز بیرون آورده شد و یک شب در پارافرمالدئید در 4 درجه سانتی گراد قرار گرفت. بخش مغز میانی به صورت دو طرفه جدا شده و به وسیله ی پارافین غالب گیری شد و سپس برش های کرونال (ضخامت 8 میکرومتر) با استفاده از میکروتوم Thermo (Shandon Microtome، انگلستان) تهیه و از هر سه برش یکی انتخاب شد. برش‌های انتخاب شده پس از خشک شدن در طول شب، از پارافین جدا گشته و با 0.2٪ تریتون X-100 آبرسانی شدند و اتصالات غیر اختصاصی با استفاده از 10٪ سرم نرمال گات مسدود شدند. به دنبال آن، نمونه ها یک شب در دمای 4 درجه سانتی‌گراد با آنتی بادی ضد تیروزین هیدروکسیلاز (TH) انکوبه شدند (1: 200، سانتا کروز) و سپس آن‌ها با آنتی بادی ثانویه (60 دقیقه، IgGخرگوش، سانتا کروز) انکوبه شدند. پس از آن برش ها در معرض ترکیبی از پراکسیداز هورسرادیش (HRP) و دی امینو بنزیدین به مدت 60 دقیقه قرار گرفتند تا رنگ‌آمیزی مؤثر برای مشاهده میکروسکوپ نوری حاصل شود. پس‌ازآن، برش‌ها دهیدره شدند، توسط زایلن پاکسازی و پوشانده شدند. آن‌ها در میکروسکوپ الیمپوس با بزرگنمایی 10 مشاهده شدند و برش هایی از جسم سیاه که در محدوده برگما، 4/8- تا 5/2- بودند انتخاب شدند. سپس شش برش در هر حیوان از بین تقریباً 50 برش که به طور سری به پنج گروه تقسیم شده بودند، انتخاب شد. بین دو نمونه انتخاب شده حداقل پنج برش فاصله وجود داشت. سلول‌های TH مثبت با استفاده از میکروسکوپ نوری در بزرگنمایی 400 مشاهده و شمارش شدند.

تجزیه و تحلیل آماری:

تمامی داده ها به صورت (±)SEM Mean بیان شدند. مقایسه داده ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه به همراه تست تعقیبی توکی و همچنین آزمون تی (t-test) صورت گرفت. به منظور بررسی همبستگی (correlation) داده های آزمون های رفتاری و ایمونوهیستوشیمی با داده های سطح سرمی لیتیوم از محاسبه ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد. در مورد کلیه یافته‌ها، اختلاف در سطح $P<0/05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

آزمون‌های رفتاری:

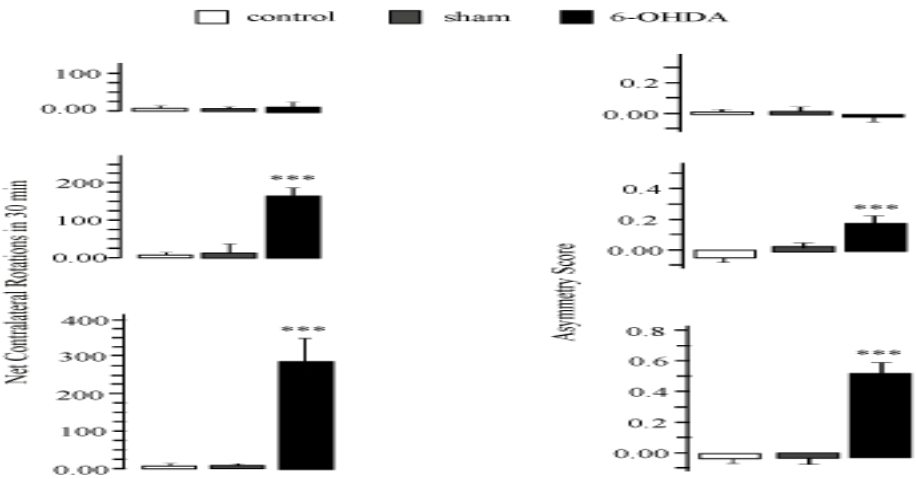
دو آزمون رفتاری چرخش القاء شده با اپومرفین و سیلندر به منظور اطمینان از ایجاد مدل و همچنین ارزیابی شدت بیماریپارینسون از موش ها به عمل آمد. نمودارهای چپ در شکل 2 نتایج آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین را نشان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

می دهند. قبل از سم، هیچ یک از موش‌ها رفتار چرخشی قابل توجهی نشان ندادند. بعد از تزریق سم فقط موش های متعلق به گروه 6 -هیدروکسی دوپامین چرخش‌های زیادی به سمت چپ نشان دادند. تعداد چرخش‌ها در هفته ششم بعد از سم به طور معنی داری ($P<0.001$) بیشتر از هفته دوم بود (به ترتیب30±160 و60±285 در هفته دوم و ششم).

نمودارهای راست در شکل 2 نتایج آزمون های سیلندر را نشان می دهند .قبل از سم، نمره عدم تقارن در همه گروه ها نزدیک به صفر بود، به این معنی که حیوانات هیچ ترجیحی برای استفاده از دست راست یا چپ برای لمس دیواره ظرف نداشتند .پس از سم، نمره عدم تقارن در گروه های کنترل و شم تقریباً نزدیک به صفر باقی ماند؛ اما در گروه دریافت کننده سم، این نمره به میزان قابل توجهی افزایش یافت و در هفته های دوم و ششم به ترتیب به 0/06±0/17 و 0/08 ± 0/51 ($P<0.001$) رسید. این اعداد نشان می دهند که موش‌های دریافت کننده سم ترجیح می دادند از دست راست برای لمس دیواره ظرف استفاده کنند.



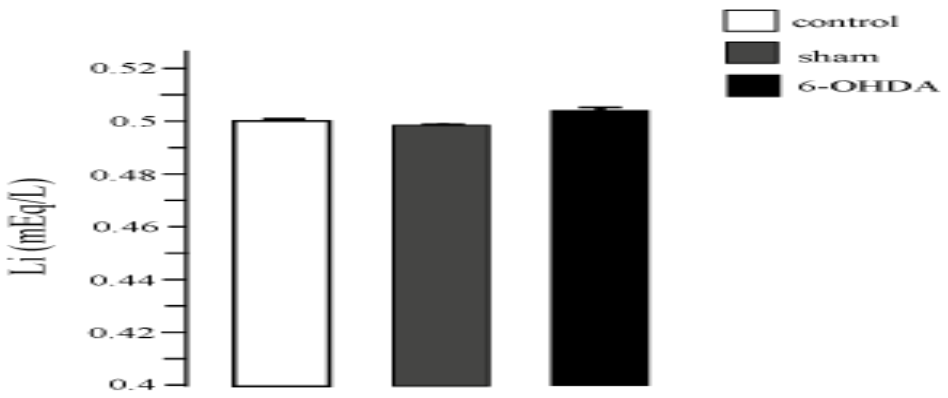
شکل2. نتایج آزمون‌های رفتاری در گروه‌های مختلف آزمایشی. نمودارهای چپ و راست به ترتیب یافته های آزمون چرخش القاء شده با آپومورفین و آزمون سیلندر را نشان می دهند .نمودارهای بالایی یافته‌های این آزمون‌ها قبل از تزریق سم و نمودارهای میانی و تحتانی به ترتیب در هفته‌های دوم و ششم بعدازآن را نشان می‌دهند. همان‌طور که مشاهده می‌شود شدت علائم رفتاری به تدریج پس از تزریق سم افزایش یافت. P<0.001 :*** **در مقایسه با گروه کنترل و شم. آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی**

سطح سرمی لیتیوم :

شکل 3 سطح سرمی لیتیوم را در گروه های مختلف آزمایشی نشان می دهد .همان‌طور که مشاهده می‌شود، در هفته هفتم پس از سم، سطح سرمی لیتیوم در موش‌های دریافت کننده سم اندکی بالاتر از گروه شم و کنترل بود؛ ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. کمترین و بالاترین مقادیر لیتیوم به ترتیب در گروه کنترل 0/5 و 0/5، در گروه شم 0/49 و 0/5 و در گروه 6 -هیدروکسی دوپامین 0/5 و 0/6 میلی اکی والان در لیتر بود.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]



Groups	Mean (mEq/L)	Standard Error	P value
Control (n=*9*)	./5	./000	
Sham (n=*10*)	./498	./0013	./17
6-OHDA (n=*29*)	./506	./004	./2

شکل 3. سطح سرمی لیتیوم (Li) در گروه‌های مختلف آزمایشی.

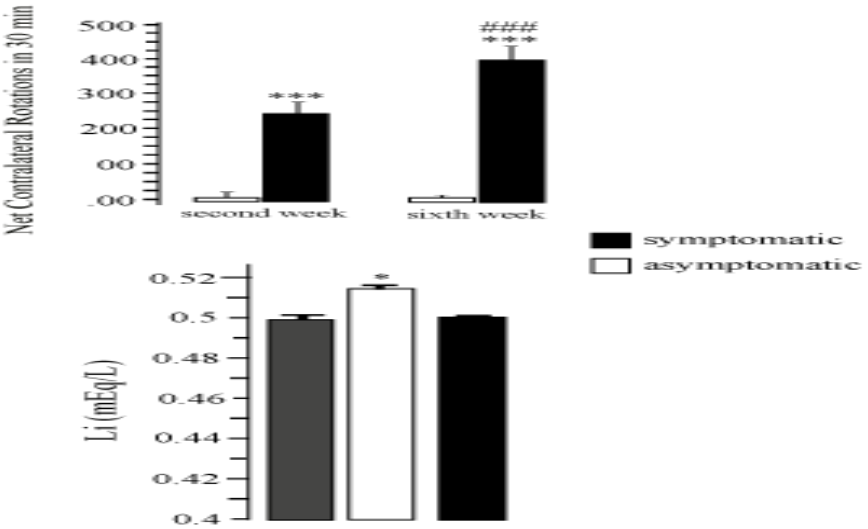
ارتباط بین شدت علائم رفتاری و سطح سرمی لیتیوم:

موش‌های دریافت کننده سم پاسخ یکسان و مشابهی به آپومورفین نشان ندادند و تعداد چرخش‌ها در آن‌ها بسیار متفاوت بود. بیشتر موش‌ها رفتار چرخشی شدیدی را نشان دادند؛ اما بعضی از آن‌ها هیچ چرخشی نشان ندادند یا تعداد چرخش‌ها در آن‌ها بسیار کم بود. بر این اساس، این موش‌ها به دو زیر گروه تقسیم شدند: علامت دار(symptomatic, n=17) شامل موش هایی که بیش از 200 چرخش در هر بار آزمون نشان دادند و بدون علامت (asymptomatic, n=11) شامل موش‌هایی که هیچ چرخشی نشان ندادند یا کمتر از 30 چرخش داشتند. نمودارهای شکل 4 نتایج آزمایش‌های چرخشی و سطح سرمی لیتیوم را در این زیر گروه ها نشان می دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سطح لیتیوم در زیر گروه بدون علامت به طور معنی داری بالاتر از آن در زیر گروه علامت دار و گروه شم بود (./01 ± ./52 میلی اکی والان بر لیتر در گروه بدون علامت و 0/00 ± 0/5 در گروه علامت دار) ؛ ولی در زیر گروه علامت دار این سطح نزدیک به گروه شم بود0 با این حال، تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که هیچ ارتباطی بین تعداد چرخش ها و سطح سرمی لیتیوم در موش های صحرایی دریافت کننده سم وجود نداشت. r = -0.127، $P = 0.302$، n = 28 بین تعداد چرخش در هفته ششم پس از سم و سطح لیتیوم در تمامی موش های دریافت کننده سم و r = 0.19، $P = 0.46$، n = 17 بین تعداد چرخش ها در هفته

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

ششم و سطح لیتیوم در موش های متعلق به زیر گروه علامت دار.



شکل4. نتایج آزمون چرخش القاء شده با اپومرفین در زیرگروه های علامت دار و بدون علامت موش‌های دریافت‌کننده سم. تعداد چرخش‌ها (نمودار بالا) و سطح سرمی لیتیوم (نمودار پایین) در زیرگروه‌های علامت‌دار (symptomatic) **و بدون علامت** (asymptomatic) **در موش‌های دریافت سم نشان داده شده است. تفاوت در تعداد چرخش ها و سطح سرمی لیتیوم بین این زیر گروه ها معنی دار بود.**

P<0.05 :***در مقایسه با زیرگروه بدون علامت و گروه شم. آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی**

P<0.001 :***** در مقایسه با زیرگروه بدون علامت. آزمون تی** (t-test)

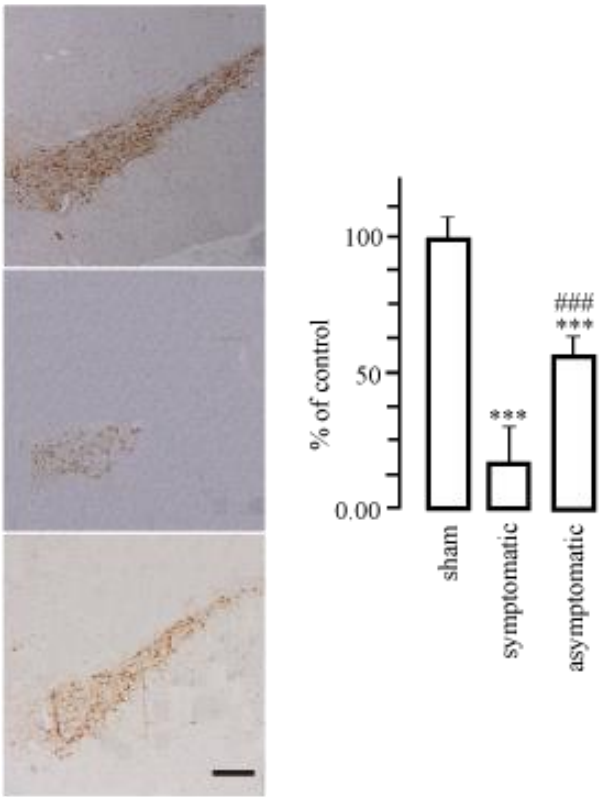
P<0.001 :### **در مقایسه با هفته دوم در همان زیر گروه. آزمون تی** (t-test)

ارتباط بین از دست دادن نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه و سطح سرمی لیتیوم:

میکروگراف ها در شکل 5 شدت ضایعه را در نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه در گروه‌های شم و همچنین زیرگروه‌های علامت دار و بدون علامت موش های دریافت کننده سم نشان می دهند. همان طور که مشاهده می شود، مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در زیر گروه علامت‌دار گسترده بود. با این حال، از دست دادن نورون های دوپامینرژیک در زیر گروه بدون علامت نیز قابل توجه بود. تعداد نورون های TH مثبت زیرگروه های علامت دار و بدون علامت به ترتیب 16 ± 83 و 10 ± 55 درصد کمتر از گروه کنترل بود (نمودار در شکل 5، $P<0.001$). با این حال، تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که هیچ ارتباطی بین تعداد این نورون ها و سطح سرمی لیتیوم در موش های دریافت کننده سم وجود نداشت ($n = 8$ ،$P = 0.25$ ،$r = 0.246$).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]



شکل 5. ارزیابی ایمونوهیستو شیمیایی بقاء نورون‌های دپامینرژیک در جسم سیاه. میکروگراف ها نشان‌دهنده نورون‌های تیروزین هیدروکسیلاز (TH) مثبت در جسم سیاه نیمکره راست در گروه شم (میکروگراف بالا) و همچنین زیر گروه‌های علامت‌دار (میکروگراف میانی،symptomatic) و بدون علامت (میکروگراف پایین،asymptomatic) موش های دریافت کننده سم می باشند. نمودار تعداد نورون های TH مثبت را به‌صورت کمی نشان می‌دهد. توجه کنید تعداد سلول‌هایTH مثبت در زیر گروه بدون علامت به طور قابل توجهی کمتر از گروه شم؛ اما به طور معنی‌داری بالاتر از زیر گروه علامت دار بود. خط مقیاس: 100 میکرومتر
***: P <0.001. نسبت به گروه شم. آزمون (t-test)
###: P <0.001.نسبت به زیرگروه علامت‌دار. آزمون (t-test).

بحث

در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی لیتیوم و بیماری پارکینسون ایجاد شده بر اثر تزریق درون مغزی سم 6 - هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی بررسی شد. مشاهدات ما نشان می دهند که هفت هفته پس از تزریق این سم به ناحیه دسته مغزی جلویی میانی مغز، تفاوت معنی داری در سطح سرمی لیتیوم بین موش های دریافت کننده سم و کنترل وجود نداشت. با این حال، تجزیه و تحلیل دقیق داده‌ها نشان داد که در موش‌های دریافت کننده سم که علائم رفتاری خفیف و مرگ نورونی متوسط داشتند سطح لیتیوم به میزان معنی‌داری بالاتر از آن در گروه کنترل بود. این در حالی است که در موش‌های دریافت کننده سم با علائم رفتاری شدید و مرگ گسترده نورونی سطح لیتیوم در حد مقادیر گروه کنترل بود؛ بنابراین می‌توان بیان کرد که سطح سرمی لیتیوم در مراحل ابتدایی آسیب به نورون های دوپامینرژیک در جسم سیاه افزایش می یابد؛ اما با پیشرفت و گسترش این آسیب به مقدار طبیعی بازمی گردد.

چند مطالعه ارتباط بین سطح سرمی لیتیوم و بیماری پارکینسون را بررسی کرده‌اند. فورته و همکاران، (2005) سطح سرمی 26 عنصر کاتیونی در بیماران مبتلا به پارکینسون را با افراد کنترل همسان شده در سن مقایسه کردند (21). میزان لیتیوم سرم را در افراد کنترل و بیماران به ترتیب 0/75 ± 1/01 و 0/6 ± 0/79 نانوگرم در میلی لیتر گزارش کردند که نشان می دهد سطح طبیعی لیتیوم در انسان نزدیک به دو برابر سطح

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

آن در موش‌های گروه کنترل مطالعه ما (5/. میلی اکی والان در لیتر معادل 0/5 نانوگرم در میلی لیتر) است؛ البته لازم به ذکر است که لیتیوم درمانی برای اختلالات روان‌شناختی بر اساس روش های توصیف شده توسط کوپر و همکاران (22 و 23) روزانه 600 - 1200 میلی گرم است تا سطح سرمی لیتیوم را به 0/65 تا 0/85 میلی اکی والان در لیتر برساند. همچنین مطالعه فورته و همکاران نشان دهنده کاهش معنی دار لیتیوم در سرم بیماران مبتلا به پارکینسون است. بیماری پارکینسون در انسان با علائم حرکتی تشخیص داده می‌شود که پس از مرگ 60 تا 80 درصد نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه آشکار می‌شوند (4 و 5)؛ بنابراین بیماران پارکینسونی شبیه موش‌های زیر گروه علامت دار در مطالعه ما هستند که حدود 80 درصد نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه خود را از دست داده بودند. بر این اساس داده های ما داده های فورته و همکاران را مبنی بر کاهش لیتیوم متعاقب مرگ نورونی شدید در جسم سیاه تائید نمی‌کنند؛ زیرا سطح لیتیوم در موش‌های علامت‌دار نزدیک به کنترل بود؛ البته لازم به ذکر است که 75٪ بیماران پارکینسونی در مطالعه فورته و همکاران توسط داروی ال – دوپا و یا اگونیست های دوپامین یا هر دو تحت درمان قرار داشتند که می تواند داده های آن‌ها را مخدوش کند. عامل مخدوش کننده دیگر، میزان مصرف لیتیوم است. مصرف لیتیوم به منطقه جغرافیایی و همچنین رژیم غذایی بستگی دارد. لیتوم به مقدار خیلی کمی در خاک یافت می شود و میزان مصرف آن بسیار متفاوت است و انحراف معیار از میانگین مصرف موجود در همان منطقه جغرافیایی نیز زیاد است. به عنوان مثال، مصرف لیتوم درTijuana ، مکزیک 1485 + 1009 میکروگرم در روز است و در گالوستون، تگزاس 821+ 684 و در وین، اتریش. 348+ 290 میکروگرم در روز است (24). از طرف دیگر انحراف معیار از میانگین در داده های ما به‌طور قابل‌توجهی کمتر بوده و برای کنترل تقریباً صفر بود. علاوه بر این، گزارش شده است که مصرف کلرید سدیم بر میزان دریافت لیتیوم تأثیر می‌گذارد و رژیم غذایی با نمک زیاد در جوامع صنعتی می تواند باعث کاهش دریافت لیتیوم شود (25). در همین راستا، گزارش شده است که جذب لیتیوم از روده کوچک از طریق کانال های سدیمی انجام می شود (26).

یافته مهم مطالعه ما این است که در مراحل ابتدایی مرگ نورون های دپامینرژیک سطح لیتیوم سرم افزایش می یابد؛ ولی در مراحل شدید مرگ این نورون ها دوباره به سطح طبیعی باز می‌گردد. داده های مشابهی در مورد سطح سرمی بیلی روبین گزارش شده است. بیلی روبین یکی از ترکیبات آنتی اکسیدان

طبیعی است که گزارش شده است سطح سرمی آن در بیماران پارکینسونی افزایش می یابد (29-27). از آنجا که استرس اکسیداتیو یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های زمینه ساز مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در بخش متراکم جسم سیاه است (1-3)، بیلی‌روبین می‌تواند در این زمینه نقش مهمی داشته باشد. بیلی روبین توسط سیستم آنزیمی هم -اکسیژناز تولید می شود که نشان داده شده است

در نورون‌های دوپامینرژیک در معرض استرس اکسیداتیو به میزان زیاد تولید (up-regulated) می شود (28-30)؛ بنابراین، این فرضیه مطرح شده است که تنظیم افزایشی در این سیستم آنزیمی یک پاسخ سازشی بدن به استرس اکسیداتیو در بیماری پارکینسون است. با این حال، مطالعات بالینی نشان می دهند که در افراد با شدت خفیف تا متوسط بیماری پارکینسون سطح سرمی بیلی روبین بالاتر از آن در افراد مبتلا به پارکینسون شدید است (29 و 30). شده است که لیتیوم دارای اثرات محافظت کنندگی از نورون ها می‌باشد (10-6) که تا حدی از طریق فعالیت ضد اکسیدانی آن انجام می شود (6 و 11). از طرف دیگر نشان داده شده است که لیتیوم می‌تواند از طریق مهار مسیر GSK سلول‌ها را از استرس شبکه اندوپلاسمی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

محافظت کند (31). اخیراً ما نشان دادیم که این استرس در مرگ نورونی در مدل 6- هیدروکسی دپامین بیماری پارکینسون دخالت داشته و سبب پیشرفت بیماری می شود (32). از این رو ممکن است مکانیسم‌های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی درون زا با افزایش سطح سرمی لیتیوم با مرگ نورون های دوپامینرژیک ناشی از استرس اکسیداتیو و استرس شبکه اندوپلاسمی مقابله کنند. این مکانیسم‌ها احتمالاً در مرگ نورونی زودرس مؤثر هستند؛ اما همان‌طور که برای سطح سرمی بیلی‌روبین اتفاق می‌افتد در مرگ شدید نورونی موفق نمی‌باشند. به هر حال، داده های ما می توانند از نظر بالینی مهم باشند؛ زیرا علائم بالینی بیماری پارکینسون نسبت به از دست دادن نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه تأخیر قابل توجهی دارند (4 و 5)؛ بنابراین، افزایش سطح سرمی لیتیوم می تواند مرگ نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه را قبل از بروز علائم بالینی پیش بینی کند و از این رو می تواند به تشخیص زود هنگام بیماری پارکینسون در انسان کمک کند.

نتیجه گیری

داده های ما نشان می دهند که مرگ نورون های دوپامینرژیک جسم سیاه می تواند همراه با تغییر در سطح سرمی لیتیوم باشد. تغییر به شدت مرگ نورون های دوپامینرژیک بستگی دارد. در شدت خفیف تا متوسط سطح سرمی لیتیوم افزایش می‌یابد؛ اما با پیشرفت و گسترده شدن مرگ نورونی لیتیوم به سطح طبیعی برمی‌گردد؛ بنابراین، افزایش سطح سرمی لیتیوم می‌تواند مرگ نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه را قبل از بروز علائم بالینی پارکینسون پیش بینی کرده و به تشخیص زود هنگام این بیماری کمک کند.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از خانم‌ها آزیتا مینایی و نفیسه راستگو که در جراحی استریوتاکسی و شماره‌گذاری نمونه‌ها ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1.Tsang AHK, Chung KKK. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. Biochim Biophys Acta. 2009; 1792: 643–650. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.12.006

2.Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. Neuron. 2003; 39(6):889-909. https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00568-3

3.Bose A, Beal MF. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. J Neurochem. 2016; 139: 216-231. doi: 10.1111/jnc.13731.

4.Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79(4):368-76. http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045

5.Shulman JM, De Jager PL, Feany MB. Parkinson's disease: genetics and pathogenesis. Annu Rev Pathol. 2011; 6:193-222.

6.Camins A, Verdaguer E, Junyent F, Yeste-Velasco M, Pelegrí C, Vilaplana J, et al. Potential Mechanisms Involved in the Prevention of Neurodegenerative Diseases by Lithium. CNS Neurosci Ther. 2009; 15: 333–344.

7.Kang K, Kim Y-J, Kim Y-H, Roh JN, Nam J-M, Kim P-Y, et al. Lithium pretreatment reduces brain injury after intracerebral hemorrhage in rats. Neurol Res. 2012; 34:447–54.

8.Su Y, Ryder J, Li B, Wu X, Fox N, Solenberg P, et al. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing. Biochemistry. 2004; 43:6899–908.

9.Lazzara CA, Kim YH. Potential application of lithium in Parkinson's and other neurodegenerative diseases. Front Neurosci. 2015 Oct 27; 9:403. doi: 10.3389/fnins.2015.00403.

10.Wei H, Qin ZH, Senatorov VV, Wei W, Wang Y, Qian Y, et al. Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease. Neuroscience. 2001; 106:603–12.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

11.Li XZ, Li XZ, Chen XP, Zhao K, Bai LM, Zhang H, et al. Therapeutic effects of valproate combined with lithium carbonate on MPTP-induced Parkinsonism in mice: possible mediation through enhanced autophagy. Int J Neurosci. 2013; 123:73–9.
12.Youdim MB, Arraf Z. Prevention of MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) dopaminergic neurotoxicity in mice by chronic lithium: involvements of Bcl-2 and Bax. Neuropharmacology. 2004; 46:1130–40.
13.King TD, Bijur GN, Jope RS. Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3beta and attenuated by lithium. Brain Res. 2001; 919:106–14.
14.Dalen P, Steg G. Lithium and levodopa in Parkinsonism. Lancet. 1973 1(7809):936-7.
15. Hernandez-Baltazar DH, Zavala-Flores LM, Villanueva-Olivo A. The 6-hydroxydopamine model and parkinsonian pathophysiology: Novel findings in an older model. Neurologia. 2017; 32(8). 533-539.
16.Sarukhani MR, Haghdoost-Yazdi H, Khandan-Chelarci G. Changes in the Serum Urate Level Can Predict the Development of Parkinsonism in the 6- Hydroxydopamine Animal Model. Neurochem Res. 2018; 43(5):1086-1095.
17.Paxinos G and Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed, San Diego, Academic Press, 2007. 70-80
18.Sarukhani M, Haghdoost-Yazdi H, Sarbazi Golezari A, Babayan-Tazehkand A, Dargahi T, Rastgoo N. Evaluation of the antiparkinsonism and neuroprotective effects of hydrogen sulfide in acute 6-hydroxydopamine-induced animal model of Parkinson's disease: behavioral, histological and biochemical studies. Neurol Res. 2018; 1-9.
19.Prasad EM, Hung SY. Behavioral Tests in Neurotoxin-Induced Animal Models of Parkinson's disease. Antioxidants. 2020; 9(10):1007. doi: 10.3390/antiox9101007.
20.Minaei A, Haghdoost-Yazdi H. Dexmedetomidine attenuates the induction and reverses the progress of 6-hydroxydopamine- induced Parkinsonism; involvement of KATP channels, alpha 2 adrenoceptors and anti-inflammatory mechanisms. Toxicol Appl Pharmacol. 2019; 382:114743.
21.Forte G, Alimonti A, Pino A, Stanzione P, Brescianini S, Brusa I, et al. Metals and oxidative stress in patients with Parkinson’s disease. Ann Ist Super Sanità. 2005; 41(2):189-195.
22.Cooper TB, Bergner PE, Simpson GM. The 24-hour serum lithium level as a prognosticator of dosage requirements. Am J Psychiatry. 1973; 130(5):601-3.
23.Cooper TB, Simpson GM. The 24-hour lithium level as a prognosticator of dosage requirements: a 2-year follow-up study. Am J Psychiatry. 1976; 133(4):440-3.
24.Schrauzer GN. Lithium: occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality. J Am Coll Nutr. [Review]. 2002; 21(1):14-21.
25.Schrauzer GN, Shrestha KP, Flores-Arce MF. Lithium in scalp hair of adults, students, and violent criminals. Effects of supplementation and evidence for interactions of lithium with vitamin B12 and with other trace elements. Biol Trace Elem Res. 1992; 34(2):161-76.
26.Schopfer J, Schrauzer GN. Lithium and other elements in scalp hair of residents of Tokyo Prefecture as investigational predictors of suicide risk. Biol Trace Elem Res. 2011; 144(1-3):418-25
27.Li J, Zhao L, Wang Z, Zhao X, Wu J. Association of Serum Indirect Bilirubin Concentrations With Motor Subtypes of Parkinson’s Disease. Neurodegener Dis. 2019; 19:155–161
28.Moccia M, Picillo M, Erro R, et al. Increased bilirubin levels in de novo Parkinson’s disease. Eur J Neurol. 2015; 22(6): 954–959. doi:10.1111/ene.12688.
29.Macias-Garcia D, Mendez-Del Barrio C, Jesus S, Labrador MA, Adarmes-Gomez A, Vargas-Gonzalez L, Carrillo F, et al. Increased bilirubin levels in Parkinson’s disease. Parkinsonism Relat Disord. 2019; 63: 213-216.
30.Songsomboon C, Tanprawate S, Soontornpun A, Wantaneeyawong W, Louthrenoo W. Serum Uric Acid, Serum Uric Acid to Serum Creatinine Ratio and Serum Bilirubin in Patients With Parkinson’s Disease: A Case-Control Study. J Clin Med Res. 2020; 12: 172-179

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]

31.Kim AJ, Shi Y, Austin RC, Werstuck GH. (2005).Valproate protects cells from ER stress-induced lipid accumulation and apoptosis by inhibiting glycogen synthase kinase-3. *J Cell Sci. 2005;* 118: 89–99.doi:10.1242/jcs.01562

32. Minaei A, Sarookhani MR, Haghdoost-Yazdi H, Rajaei F. Hydrogen sulfide attenuates induction and prevents progress of the 6-hydroxydopamine-induced Parkinsonism in rat through activation of ATP-sensitive potassium channels and suppression of ER stress. Toxicol Appl Pharmacol. 2021 423.115558

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.52547/sjku.27.5.10]