

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع دکتری تخصصی (Ph.D) رشته انگل شناسی پزشکی

عنوان

بررسی اثر پاسخ های التهابی، استرس اکسیداتیو، تغییرات رفتاری، تغییرات نوروترانسمیترها و سایر تغییرات بیوشیمیایی ناشی از عفونت توکسوپلاسموزیس مزمن بر موش مبتلا به پارکینسون

القاء شده با MPTP

توسط:

نیما فیروزه

اساتید راهنما

دکتر زهرا بابایی ، دکتر ناصر ضیاعلی، دکتر وحید شیبانی

اساتید مشاور

دکتر خدیجه اسماعیل پور ، دکتر حسین پور قدم یاری ، دکتر علی افگار ،

دکتر امیر حسین دوستی مطلق

سال تحصیلی: ۱۴۰۱-۱۴۰۰

شماره پایان نامه: ۴۰۲

## صورت جلسه دفاع

اسما	نام و نام خانوادگی	سمت
	سرکار عالی دکتر رضا باایی جناب آقای دکتر ناصر حسینی جناب آقای دکتر وحید شهبانی	الف- استاذان راهنما
	جناب آقای دکتر علی افشار جناب آقای دکتر حسین پورقاسمیاری سرکار عالی دکتر حمزه شمسایی	ب- استاذان مشاور
	جناب آقای دکتر حمزه شمسایی	ج- عضو هیات داوران (داخلی)
	جناب آقای دکتر فرهادی	ح- عضو هیات داوران (داخلی)
	جناب آقای دکتر رافع	د- عضو هیات داوران (خارجی)
	جناب آقای دکتر حمزه شمسایی	ذ- عضو هیات داوران (خارجی)
	جناب آقای دکتر پویا نسیمی نژاد	ذ- نماینده تحصیلات تکمیلی

تکمیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۱۹.۳۵ مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

## فهرست مندرجات

عنوان

صفحه

### فصل اول: مقدمه و اهداف

۱-۱ مقدمه.....	۲
۱-۱-۱ توکسوپلاسموز.....	۲
۲-۱ بیان مساله و اهميت موضوع.....	۲
۳-۱ ضرورت انجام تحقيق.....	۳
۴-۱ اهداف و فرضيات.....	۴
۱-۴-۱ هدف کلی طرح.....	۴
۲-۴-۱ اهداف اختصاصی یا ویژه طرح.....	۴
۳-۴-۱ اهداف کاربردی.....	۵
۴-۴-۱ فرضيات یا سوالات پژوهش.....	۵

### فصل دوم: بررسی متون

۱-۲ کلیات موضوع.....	۸
۲-۱-۱ اتیولوژی.....	۸
۲-۱-۲ مورفولوژی.....	۸
۲-۱-۳ چرخه زندگی.....	۱۱
۲-۱-۴ راه های انتقال.....	۱۳
۲-۱-۵ علائم کلینیکی بیماری.....	۱۴
۲-۱-۶ پاتوژنز (بیماریزایی).....	۱۷
۲-۱-۷ راههای تشخیص توکسوپلاسموز.....	۲۰
۲-۱-۸ درمان.....	۳۱
۲-۱-۹ پیشگیری.....	۳۱

۳۲	۲-۱-۱۰ بیماری پارکینسون
۳۲	۲-۱-۱۰-۱ علائم بیماری پارکینسون
۳۳	۲-۱-۱۰-۲ پاتوژنز بیماری پارکینسون
۳۸	۲-۱-۱۱ عوامل دخیل در بیماری پارکینسون
۳۹	۲-۲ مروری بر پژوهش‌های انجام شده

### فصل سوم: مواد و روش‌ها

۴۳	۳-۱ مقدمه
۴۳	۳-۲ مواد مصرفی
۴۴	۳-۳ تجهیزات
۴۵	۳-۴ نمودار جریان انجام پژوهش
۴۶	۳-۵ متغیرهای مورد نظر در پژوهش
۴۶	۳-۶ روش اجرا
۴۶	۳-۶-۱ تهیه سویه انگل جهت ایجاد آلودگی توکسوپلاسموزیس در حیوانات
۴۷	۲-۶-۳ حیوان آزمایشگاهی
۴۷	۳-۶-۳ ایجاد توکسوپلاسموزیس در مدل‌های حیوانی
۴۷	۳-۶-۴ تست سرولوژی MAT
۴۷	۳-۶-۵ ایجاد مدل حیوانی پارکینسون
۴۸	۳-۷ گروه‌ها و پروتکل مطالعه
۴۸	۳-۷-۱ حجم نمونه
۴۹	۳-۸ زمان انجام تست‌های رفتاری، مولکولی، بیوشیمیایی و
۵۰	۳-۹ روش کار
۵۰	۳-۹-۱ آزمایش یادگیری و حافظه فضایی با تست ماز آبی موریس
۵۰	۳-۹-۲ آزمون یادگیری و حافظه فضایی
۵۳	۳-۹-۳ آزمون میدان باز

۵۴	..... تست چرخش میله ۳-۹-۴
۵۶	..... آزمون وایرگریپ ۳-۹-۵
۵۶	..... تست تعادل میله ۳-۹-۶
۵۷	..... جداسازی بافت مغز جهت تست های بیوشیمیایی و مولکولی ۳-۱۰
۵۷	..... ۳-۱۰-۱-۱ سنجش مارکرهای استرس اکسیداتیو بافت مغز
۵۸	..... ۳-۱۰-۱-۱-۱ سنجش سطح مالون دی آلدهید به عنوان مارکر پراکسیداسیون لیپیدی
۵۸	..... ۳-۱۰-۱-۲ اندازه گیری متابولیت های نیتريك اكساید
۵۸	..... ۳-۱۰-۱-۳ اندازه گیری فعالیت سوپراکسید دیسموتاز
۵۹	..... ۳-۱۰-۱-۴ اندازه گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی
۵۹	..... ۳-۱۰-۲ سنجش بیان ژن به روش Real- time PCR
۶۲	..... ۳-۱۰-۳ اندازه گیری سطح نوروترانسمیترهای دوپامین و نوراپی نفرین
۶۳	..... ۳-۱۱ مشخصات ابزار جمع آوری داده های پژوهش و چگونگی آن :
۶۳	..... ۳-۱۲ روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن
۶۳	..... ۳-۱۳ روش محاسبه و تجزیه و تحلیل داده ها
۶۳	..... ۳-۱۴ ملاحظات اخلاقی
۶۴	..... ۳-۱۵ محدودیتهای اجرایی طرح و راهکارهای کاهش آنها

#### فصل چهارم: یافته ها

۶۶	..... ۴-۱ نتایج حاصل از تست های رفتاری شناختی
۶۶	..... ۴-۱-۱ نتایج تست ماز آبی
۶۹	..... ۴-۱-۲ نتایج آزمون زمینه باز
۷۲	..... ۴-۱-۳ نتایج تست روتارود
۷۳	..... ۴-۱-۴ نتایج وایرگریپ
۷۳	..... ۴-۱-۵ نتایج تست تعادل میله
۷۴	..... ۴-۲ نتایج مربوط به مارکرهای استرس اکسیداتیو

۷۴	.....MDA اندازه گیری ۴-۲-۱
۷۵	..... اکساید نیتریک متابولیت‌های سطح گیری اندازه گیری ۴-۲-۲
۷۶	..... SOD فعالیت آنزیم ۴-۲-۳
۷۷	..... FRAP مارکر ۴-۲-۴
۷۸	..... نتایج آنالیز ملکولی ۴-۳
۸۲	..... HPLC نتایج سنجش نوروترانسمیترها با ۴-۴

### فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۸۵	..... مقدمه ۵-۱
۹۵	..... نتیجه گیری ۲-۵
۹۵	..... پیشنهادات ۳-۵
۹۶	..... منابع و مأخذ
۱۲۱	..... Abstract

## فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۳	جدول ۳-۱: فهرست مواد مصرفی استفاده شده در مطالعه.....
۴۴	جدول ۳-۲: فهرست مواد غیرمصرفی استفاده شده در مطالعه.....
۴۵	جدول ۳-۳: فهرست تجهیزات استفاده شده در مطالعه.....
۴۶	جدول ۳-۴: متغیرهای مورد مطالعه.....
۴۸	جدول ۳-۵: گروه های مورد مطالعه حیوانات آزمایشگاهی.....
۶۰	جدول ۳-۶: توالی پرایمرهای طراحی شده.....
۶۱	جدول ۳-۷: مواد و حجم مورد نیاز واکنش Real-Time PCR.....
۶۱	جدول ۳-۸: برنامه زمانی-دمایی واکنش Real-Time PCR.....



## فهرست تصاویر و نمودارها

صفحه	عنوان
۹	شکل ۱-۲: اووسیست توکسوپلازما گوندی دفع شده از گربه
۱۰	شکل ۲-۲: تاکی زوئیت توکسوپلازما گوندی
۱۱	شکل ۲-۳: کیست های نسجی توکسوپلازما گوندی
۱۲	شکل ۲-۴: چرخه زندگی انگل توکسوپلازما گوندی
۱۵	شکل ۲-۵: کوریورینیت ایجاد شده بوسیله انگل توکسوپلازما گوندی
۱۶	شکل ۲-۶: هیدروسفالی به دنبال توکسوپلاسموز مادرزادی
۳۳	شکل ۲-۷: ارتباطات عقده های قا عده ای
۳۶	شکل ۲-۸: پاتوژنز پارکینسون
۳۷	شکل ۲-۹: مهار کمپلکس ۱ و تولید رادیکالهای آزاد
۴۵	شکل ۳-۱: مراحل انجام تحقیق
۴۸	شکل ۳-۲: شمای کلی نحوه تزریق نوروتوکسین MPTP جهت ایجاد مدل پارکینسون
۴۹	شکل ۳-۳: پروتکل و زمان بندی استفاده شده در مطالعه
۵۱	شکل ۳-۴: ابزار سنجش یادگیری فضایی (MORRIS WATER MAZE)
۵۲	شکل ۳-۵: ماز آبی موریس جهت آزمون یادگیری و حافظه
۵۳	شکل ۳-۶: سکوی مورد نظر و چهار ربع دایره در حوضچه ماز آبی موریس
۵۴	شکل ۳-۷: ابزار مورد استفاده در آزمون جعبه باز
۵۵	شکل ۳-۸: ابزار مورد نیاز برای سنجش تعادل حرکتی موش (روتارود)
۵۶	شکل ۳-۹: ابزار سنجش قدرت عضلانی (وایرگریپ)
۵۷	شکل ۳-۱۰: ابزار تست بالانس بیم
۶۷	شکل ۴-۱: مسافت طی شده در تست MWM در گروه های مختلف
۶۷	شکل ۴-۲: مدت زمان سپری شده تا رسیدن روی سکو در تست ماز آبی
۶۸	شکل ۴-۳: درصد مسافت پیموده شده در تست ماز آبی
۶۹	شکل ۴-۴: مدت زمان سپری شده جهت رسیدن به سکوی آشکار شده در تست ماز آبی
۷۰	شکل ۴-۵: کل مسافت پیموده شده در تست زمینه باز
۷۱	شکل ۴-۶: مدت زمان سپری شده در ناحیه داخلی در تست زمینه باز
۷۱	شکل ۴-۷: درصد بی تحرکی در تست زمینه باز
۷۲	شکل ۴-۸: مدت زمان حرکت موش ها روی میله در تست چرخش میله

- شکل ۹-۴: مدت زمان نگه داری میله در تست WIRE GRIP ..... ۷۳
- شکل ۱۰-۴: مدت زمان سپری شده در تست تعادل میله (BALANCE BEAM) ..... ۷۴
- شکل ۱۱-۴: سطح MDA در بین گروه های مختلف ..... ۷۵
- شکل ۱۲-۴: نتایج NO METABOLITES در گروه های مختلف ..... ۷۶
- شکل ۱۳-۴: میزان فعالیت آنزیم SOD در گروه های مختلف ..... ۷۷
- شکل ۱۴-۴: مقادیر مارکر FRAP در گروه های مختلف ..... ۷۸
- شکل ۱۵-۴: نتایج مربوط به بیان ژن های مختلف (A\_F) در گروه های مورد مطالعه ..... ۷۹
- شکل ۱۶-۴: نتایج اندازه گیری سطح DA (A) و NE (B) در گروه های مختلف ..... ۸۳

فهرست کوتاه نوشته ها

<b>Abbreviations</b>	
<b>PD</b>	Parkinson's disease
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumour Necrosis Factor alpha
<b>IL-1</b>	Interleukin-1
<b>IL -18</b>	Interleukin-18
<b>IL -12</b>	Interleukin-12
<b>SNpc</b>	Substantia Nigra pars compacta
<b>NO</b>	Nitric oxide
<b>CNS</b>	Central nervous system
<b>MPTP</b>	Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine
<b>MAT</b>	Modified Agglutination Test
<b>MWM</b>	Morris Water Maze test
<b>SE</b>	South East
<b>OF</b>	Open Field
<b>MDA</b>	Malondialdehyde
<b>SOD</b>	Super Oxide Dismutase
<b>FRAP</b>	Ferric Reducing Antioxidant Power
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>iNOS</b>	inducible Nitric Oxide Synthase
<b>cDNA</b>	complementary DNA
<b>GAPDH</b>	Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase

<b>HPLC</b>	High-Performance Liquid Chromatography
<b>HPLC-FLD</b>	High Performance Liquid Chromatography-Fluorescence Detection
<b>DA</b>	Dopamine
<b>NE</b>	Norepinephrine
<b>HPA</b>	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
<b>CORT</b>	Corticosterone
<b>IDO</b>	Indoleamine 2,3-Dioxygenase
<b>Trp</b>	Tryptophan
<b>Kyn</b>	Kynurenine
<b>NOS</b>	Nitric Oxide Synthase
<b>GBPs</b>	Guanylate-Binding Proteins
<b>5-HT</b>	5-Hydroxytryptamine
<b>BDNF</b>	Brain-Derived Neurotrophic Factor
<b>GABA</b>	Gamma-Aminobutyric Acid
<b>GLU</b>	Glutamate
<b>GLT-1</b>	Glutamate Transporter-1
<b>GAD67</b>	Glutamic Acid Decarboxylase 67
<b>ADHD</b>	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
<b>HVA</b>	Homovanillic Acid
<b>DBH</b>	Dopamine $\beta$ -Hydroxylase
<b>BBB</b>	Blood-Brain Barrier

## چکیده:

**مقدمه و اهداف:** توکسوپلازما گوندی نوعی انگل تک یاخته ای داخل سلولی است که به سلول های عصبی میزبان واسط خود تهاجم آورده و باعث ایجاد تغییرات رفتاری-شناختی میشود. تاکنون در مطالعات متعددی ارتباط بین توکسوپلازما سموز و برخی از بیماری های نورودژنراتیو مانند پارکینسون مطرح شده است در مطالعه حاضر فرضیه تقویت اختلالات رفتاری و شناختی را در موشهای بلب سی مبتلا به پارکینسون با نوروتوکسین MPTP ناشی از توکسوپلازما سموز مزمن مورد بررسی قرار گرفت.

**روش تحقیق:** تعداد ۳۵ موش آزمایشگاهی بلب سی نر در پنج گروه مورد مطالعه شامل : گروه کنترل (بدون آلودگی به انگل یا دریافت نوروتوکسین MPTP) ، گروه شاهد (دریافت صفاقی نرمال سالین)، گروه توکسوپلازما (موش هایی که مبتلا به عفونت توکسوپلازما بودند)، گروه پارکینسون القا شده با نوروتوکسین MPTP (موش هایی که نوروتوکسین MPTP را دریافت کردند) و گروه آلوده به توکسوپلازما و مبتلا به پارکینسون به صورت تواما (موش هایی که بعد از آلودگی به توکسوپلازما نوروتوکسین MPTP را نیز دریافت کردند) آزمایش شدند. نقش التهاب ، استرس اکسیداتیو، تغییرات سطح نوروترانسمیترها و تغییرات رفتاری -شناختی ناشی از عفونت توکسوپلازما در موش بلب سی مبتلا به پارکینسون با نوروتوکسین MPTP مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج نشان دادند که گروه توکسوپلازما موجب اختلالات حرکتی -رفتاری شبه پارکینسون و همچنین اختلالات رفتاری شناختی متعددی در موش بلب سی میشود. عفونت مزمن توکسوپلازما سموزیس موجب تشدید اختلالات حرکتی رفتاری، حافظه و یادگیری و شبه اضطرابی در گروه پارکینسون میشود. برهم خوردن تعادل ردوکس سلولی در بافت مغز و سطح نوروترانسمیترها در گروه توکسوپلازما ، پارکینسون و گروه آلوده به توکسوپلازما و پارکینسون به صورت تواما در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری متفاوت بود. از طرفی عفونت توکسوپلازما موجب التهاب شدیدتر در گروه پارکینسون شد. داده های مربوط به بیان ژن ها نیز نشان داد که سطح بیان ژن ها در گروه آلوده به توکسوپلازما و پارکینسون به صورت تواما به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل و پارکینسون متفاوت است.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که عفونت توکسوپلاسموزیس از طریق پاسخ های ایمنی و ایجاد التهاب نوروئی و هم از طریق برهم زدن تعادل ردوکسی و سطح نوروترانسمیترها میتواند بر روی عملکرد رفتاری و همچنین در پیشرفت بیماری پارکینسون نقش داشته باشد. با این حال مطالعات تکمیلی نیاز است تا نقش دقیق عفونت توکسوپلاسموزیس در بیماری پارکینسون مشخص گردد.

**کلمات کلیدی:** توکسوپلاسمای گوندی، MPTP، اختلالات رفتاری حرکتی، التهاب، استرس اکسیداتیو، کاتکول

آمین ها

منابع  
وماخذ

1. Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000;30(12-13):1217-58.
2. Dalimi A, Abdoli A. Latent toxoplasmosis and human. *Iran J Parasitol*. 2012;7(1):1.
3. Hayashi S, Chan C-C, Gazzinelli R, Roberge FG. Contribution of nitric oxide to the host parasite equilibrium in toxoplasmosis. *J Immunol*. 1996;156(4):1476-81.
4. Mordue DG, Monroy F, La Regina M, Dinarello CA, Sibley LD. Acute toxoplasmosis leads to lethal overproduction of Th1 cytokines. *J Immunol*. 2001;167(8):4574-84.
5. Carruthers VB, Suzuki Y. Effects of *Toxoplasma gondii* infection on the brain. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):745-51.
6. Berenreiterová M, Flegr J, Kuběna AA, Němec P. The distribution of *Toxoplasma gondii* cysts in the brain of a mouse with latent toxoplasmosis: implications for the behavioral manipulation hypothesis. *PLoS One*. 2011;6(12):e28925.
7. Hirsch EC, Jenner P, Przedborski S. Pathogenesis of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(1):24-30.
8. Vivekanantham S, Shah S, Dewji R, Dewji A, Khatri C, Ologunde R. Neuroinflammation in Parkinson's disease: role in neurodegeneration and tissue repair. *Int J Neurosci*. 2015;125(10):717-25.
9. Brown GC, Bal-Price A. Inflammatory neurodegeneration mediated by nitric oxide, glutamate, and mitochondria. *Mol Neurobiol*. 2003;27(3):325-55.
10. da Silva RC, Langoni H. *Toxoplasma gondii*: host-parasite interaction and behavior manipulation. *Parasitol Res*. 2009;105(4):893-8.
11. Dincel GC, Atmaca HT. Role of oxidative stress in the pathophysiology of *Toxoplasma*



- gondii infection. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):226-40.
12. Zhou Y-H, Wang X-B, Jiang S-F, Xu Y-L, Tao J-P, Zhang X-P, et al. Impairment of learning and memory ability in mice with latent infection of *Toxoplasma gondii*. *Zhongguo ji sheng chong xue yu ji sheng chong bing za zhi= Chinese J Parasitol Parasit Dis*. 2011;29(5):333-8.
  13. Strobl JS, Goodwin DG, Rzigalinski BA, Lindsay DS. Dopamine stimulates propagation of *Toxoplasma gondii* tachyzoites in human fibroblast and primary neonatal rat astrocyte cell cultures. *J Parasitol*. 2012;98(6):1296-9.
  14. Prandovszky E, Gaskell E, Martin H, Dubey JP, Webster JP, McConkey GA. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS One*. 2011;6(9):e23866.
  15. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002;8(10):634-40.
  16. Dubey JP. *Toxoplasmosis of animals and humans* CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group. USA; 2010.
  17. Dubey JP. *Toxoplasmosis-a waterborne zoonosis*. *Vet Parasitol*. 2004;126(1-2):57-72.
  18. Robert-Gangneux F, Dardé M-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(2):264-96.
  19. Filisetti D, Candolfi E. Immune response to *Toxoplasma gondii*. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(1):71-80.
  20. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2002;185(Supplement\_1):S73-82.

21. Blumenschein TMA, Friedrich N, Childs RA, Saouros S, Carpenter EP, Campanero-Rhodes MA, et al. Atomic resolution insight into host cell recognition by *Toxoplasma gondii*. *EMBO J*. 2007;26(11):2808-20.
22. Saraei M, Ghaderi Y, Mosavi T, Shahnazi M, Keshavarz H, Shojaee S. Brain cystogenesis capacity of *Toxoplasma gondii*, avirulent Tehran strain in mice. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2014;4:S739-42.
23. Ashburn D, Evans R, Chatterton JMW, Joss AWL, Ho-Yen DO. *Toxoplasma* dye test using cell culture derived tachyzoites. *J Clin Pathol*. 2000;53(8):630-3.
24. Hedman K, Lappalainen M, Seppäiä I, Mäkelä O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis*. 1989;159(4):736-40.
25. Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC. Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1989;27(8):1787-92.
26. Reischl U, Bretagne S, Krü ger D, Ernault P, Costa J-M. Comparison of two DNA targets for the diagnosis of Toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *BMC Infect Dis*. 2003;3(1):1-9.
27. Siderowf A, Stern M. Update on Parkinson disease. *Ann Intern Med*. 2003;138(8):651-8.
28. Lo RY, Tanner CM, Albers KB, Leimpeter AD, Fross RD, Bernstein AL, et al. Clinical features in early Parkinson disease and survival. *Arch Neurol*. 2009;66(11):1353-8.
29. De Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-35.
30. Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL. *Ganong's review of medical physiology*

twenty. 2010;

31. Jenner P, Dexter DT, Sian J, Schapira AH V, Marsden CD. Oxidative stress as a cause of nigral cell death in Parkinson's disease and incidental Lewy body disease. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1992;32(S1):S82-7.
32. Subramaniam SR, Chesselet M-F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2013;106:17-32.
33. Bayod S, Del Valle J, Canudas AM, Lalanza JF, Sanchez-Roigé S, Camins A, et al. Long-term treadmill exercise induces neuroprotective molecular changes in rat brain. *J Appl Physiol.* 2011;111(5):1380-90.
34. Lin T-K, Liou C-W, Chen S-D, Chuang Y-C, Tiao M-M, Wang P-W, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Chang Gung Med J.* 2009;32(6):589-99.
35. Fujita KA, Ostaszewski M, Matsuoka Y, Ghosh S, Glaab E, Trefois C, et al. Integrating pathways of Parkinson's disease in a molecular interaction map. *Mol Neurobiol.* 2014;49(1):88-102.
36. Ciron C, Lengacher S, Dusonchet J, Aebischer P, Schneider BL. Sustained expression of PGC-1 $\alpha$  in the rat nigrostriatal system selectively impairs dopaminergic function. *Hum Mol Genet.* 2012;21(8):1861-76.
37. Schapira AH V, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1990;54(3):823-7.
38. Fornai F, Schlüter OM, Lenzi P, Gesi M, Ruffoli R, Ferrucci M, et al. Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-

- proteasome system and  $\alpha$ -synuclein. *Proc Natl Acad Sci.* 2005;102(9):3413-8.
39. Schwarting RK, Huston JP. Behavioral and neurochemical dynamics of neurotoxic meso-striatal dopamine lesions. *Neurotoxicology.* 1997;18(3):689-708.
  40. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003;39(6):889-909.
  41. Sian J, Dexter DT, Lees AJ, Daniel S, Agid Y, Javoy-Agid F, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 1994;36(3):348-55.
  42. Seniuk NA, Tatton WG, Greenwood CE. Dose-dependent destruction of the coeruleus-cortical and nigral-striatal projections by MPTP. *Brain Res.* 1990;527(1):7-20.
  43. Huang Y, Cheung L, Rowe D, Halliday G. Genetic contributions to Parkinson's disease. *Brain Res Rev.* 2004;46(1):44-70.
  44. Canet-Avilés RM, Wilson MA, Miller DW, Ahmad R, McLendon C, Bandyopadhyay S, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfinic acid-driven mitochondrial localization. *Proc Natl Acad Sci.* 2004;101(24):9103-8.
  45. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(2):223-36.
  46. Rascol O, Payoux P, Ory F, Ferreira JJ, Brefel-Courbon C, Montastruc J. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2003;53(S3):S3-15.
  47. Berry C, La Vecchia C, Nicotera P. Paraquat and Parkinson's disease. *Cell Death Differ.* 2010;17(7):1115-25.

48. Wood-Kaczmar A, Gandhi S, Wood NW. Understanding the molecular causes of Parkinson's disease. *Trends Mol Med*. 2006;12(11):521-8.
49. Liu B, Gao H-M, Hong J-S. Parkinson's disease and exposure to infectious agents and pesticides and the occurrence of brain injuries : role of neuroinflammation. *Environ Health Perspect*. 2003;111(8):1065-73.
50. McGeer PL, McGeer EG. Inflammation and neurodegeneration in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2004;10:S3-7.
51. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2012;18:S207-9.
52. Markovitz AA, Simanek AM, Yolken RH, Galea S, Koenen KC, Chen S, et al. *Toxoplasma gondii* and anxiety disorders in a community-based sample. *Brain Behav Immun*. 2015;43:192-7.
53. Khademvatan S, Khajeddin N, Saki J, Izadi-Mazidi S. Effect of toxoplasmosis on personality profiles of Iranian men and women. *S Afr J Sci*. 2013;109(1):1-4.
54. Witting P-A. Learning capacity and memory of normal and *Toxoplasma*-infected laboratory rats and mice. *Zeitschrift für Parasitenkd*. 1979;61(1):29-51.
55. Skallová A, Kodym P, Frynta D, Flegr J. The role of dopamine in *Toxoplasma*-induced behavioural alterations in mice: an ethological and ethopharmacological study. *Parasitology*. 2006;133(5):525.
56. Daniels BP, Sestito SR, Rouse ST. An expanded task battery in the Morris water maze reveals effects of *Toxoplasma gondii* infection on learning and memory in rats. *Parasitol Int*. 2015;64(1):5-12.

57. Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(1):1-3.
58. Mahmoudvand H, Sheibani V, Shojaee S, Mirbadie SR, Keshavarz H, Esmaeelpour K, et al. *Toxoplasma gondii* infection potentiates cognitive impairments of Alzheimer's disease in the BALB/c mice. *J Parasitol*. 2016;102(6):629-35.
59. Fouts AE, Boothroyd JC. Infection with *Toxoplasma gondii* bradyzoites has a diminished impact on host transcript levels relative to tachyzoite infection. *Infect Immun*. 2007;75(2):634-42.
60. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*. 1991;
61. Wolfe N, Katz DI, Albert ML, Almozlino A, Durso R, Smith MC, et al. Neuropsychological profile linked to low dopamine: in Alzheimer's disease, major depression, and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(10):915-7.
62. Chan-Palay V, Asan E. Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and without dementia and depression. *J Comp Neurol*. 1989;287(3):373-92.
63. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012;169(3):264-72.
64. Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC, Cetinkaya Z. The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2010;475(3):129-31.
65. Ramezani M, Shojaii M, Asadollahi M, Karimialavijeh E, Gharagozli K. Seroprevalence

- of *Toxoplasma gondii* in Iranian patients with idiopathic Parkinson's disease. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2016;7(4):361-5.
66. El Gendy WM, Yassen NAEA, Fayed HAER, Saad MAH, Daoud AA-R. Is there a relationship between *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G seropositivity and idiopathic Parkinson's disease and does it have a correlation with serum cortisol level? *Tanta Med J.* 2017;45(1):29.
  67. Stibbs HH. Changes in brain concentrations of catecholamines and indoleamines in *Toxoplasma gondii* infected mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 1985;79(2):153-7.
  68. Sedelis M, Hofele K, Auburger GW, Morgan S, Huston JP, Schwarting RKW. MPTP susceptibility in the mouse : behavioral, neurochemical, and histological analysis of gender and strain differences. *Behav Genet.* 2000;30(3):171-82.
  69. Bezerra ECM, Dos Santos S V, Dos Santos TCC, de Andrade Junior HF, Meireles LR. Behavioral evaluation of BALB/c (*Mus musculus*) mice infected with genetically distinct strains of *Toxoplasma gondii*. *Microb Pathog.* 2019;126:279-86.
  70. Joushi S, Esmailpour K, Masoumi-Ardakani Y, Esmaili-Mahani S, Sheibani V. Intranasal oxytocin administration facilitates the induction of long-term potentiation and promotes cognitive performance of maternally separated rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;123:105044.
  71. Nazeri M, Razavinasab M, Abareghi F, Shabani M. Role of nitric oxide in altered nociception and memory following chronic stress. *Physiol Behav.* 2014;129:214-20.
  72. Mohammadi F, Esfahlani MA, Shabani M. Erythropoietin ameliorates harmaline-induced essential tremor and cognition disturbances. *Neurosci Lett.* 2019;704:153-8.

73. Singh SS, Rai SN, Birla H, Zahra W, Kumar G, Gedda MR, et al. Effect of chlorogenic acid supplementation in MPTP-intoxicated mouse. *Front Pharmacol*. 2018;9:757.
74. Sharma S, Deshmukh R. Vinpocetine attenuates MPTP-induced motor deficit and biochemical abnormalities in Wistar rats. *Neuroscience*. 2015;286:393-403.
75. Esmacili-Mahani S, Ebrahimi Z, Noraie T, Sheibani V, Hajjalizadeh Z. Exercise-induced morphine insensitivity is accompanied with a decrease in specific G-protein subunits gene expression in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:128-33.
76. Sadeghi H, Mansourian M, Panahi kokhdan E, Salehpour Z, Sadati I, Abbaszadeh-Goudarzi K, et al. Antioxidant and protective effect of *Stachys pilifera* Benth against nephrotoxicity induced by cisplatin in rats. *J Food Biochem*. 2020;44(5):e13190.
77. Bastin AR, Nazari-Robati M, Sadeghi H, Doustimotlagh AH, Sadeghi A. Trehalose and N-Acetyl Cysteine Alleviate Inflammatory Cytokine Production and Oxidative Stress in LPS-Stimulated Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Immunol Invest*. 2021;1-17.
78. Mansourian M, Mirzaei A, Azarmehr N, Vakilpour H, Kokhdan EP, Doustimotlagh AH. Hepatoprotective and antioxidant activity of hydroalcoholic extract of *Stachys pilifera* Benth on acetaminophen-induced liver toxicity in male rats. *Heliyon*. 2019;5(12):e03029.
79. Sadeghi H, Jahanbazi F, Sadeghi H, Omidifar N, Alipoor B, Kokhdan EP, et al. Metformin attenuates oxidative stress and liver damage after bile duct ligation in rats. *Res Pharm Sci*. 2019;14(2):122.
80. Wang T, Sun X, Qin W, Zhang X, Wu L, Li Y, et al. From inflammatory reactions to neurotransmitter changes: implications for understanding the neurobehavioral changes in



- mice chronically infected with *Toxoplasma gondii*. *Behav Brain Res*. 2019;359:737-48.
81. Dumétre A, Dardé M-L. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? *FEMS Microbiol Rev*. 2003;27(5):651-61.
  82. Fekadu A, Shibre T, Cleare AJ. Toxoplasmosis as a cause for behaviour disorders—overview of evidence and mechanisms. *Folia Parasitol (Praha)*. 2010;57(2):105.
  83. Fabiani S, Pinto B, Bonuccelli U, Bruschi F. Neurobiological studies on the relationship between toxoplasmosis and neuropsychiatric diseases. *J Neurol Sci*. 2015;351(1-2):3-8.
  84. Tyebji S, Seizova S, Hannan AJ, Tonkin CJ. Toxoplasmosis: A pathway to neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;96:72-92.
  85. Worth AR, Thompson RCA, Lymbery AJ. Reevaluating the evidence for *Toxoplasma gondii*-induced behavioural changes in rodents. *Adv Parasitol*. 2014;85:109-42.
  86. David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, et al. GLT-1-dependent disruption of CNS glutamate homeostasis and neuronal function by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathog*. 2016;12(6):e1005643.
  87. Tyebji S, Seizova S, Garnham AL, Hannan AJ, Tonkin CJ. Impaired social behaviour and molecular mediators of associated neural circuits during chronic *Toxoplasma gondii* infection in female mice. *Brain Behav Immun*. 2019;80:88-108.
  88. Ihara F, Nishimura M, Muroi Y, Mahmoud ME, Yokoyama N, Nagamune K, et al. *Toxoplasma gondii* infection in mice impairs long-term fear memory consolidation through dysfunction of the cortex and amygdala. *Infect Immun*. 2016;84(10):2861-70.
  89. Fuks JM, Arrighi RBG, Weidner JM, Mendu SK, Jin Z, Wallin RPA, et al. GABAergic signaling is linked to a hypermigratory phenotype in dendritic cells infected by

- Toxoplasma gondii*. PLoS Pathog. 2012;8(12):e1003051.
90. Rosowski EE, Lu D, Julien L, Rodda L, Gaiser RA, Jensen KDC, et al. Strain-specific activation of the NF- $\kappa$ B pathway by GRA15, a novel *Toxoplasma gondii* dense granule protein. J Exp Med. 2011;208(1):195-212.
  91. Mahmoud ME, Fereig R, Nishikawa Y. Involvement of host defense mechanisms against *Toxoplasma gondii* infection in anhedonic and despair-like behaviors in mice. Infect Immun. 2017;85(4).
  92. Alajmi RA, Al-Megrin WA, Metwally D, Al-Subaie H, Altamrah N, Barakat AM, et al. Anti-*Toxoplasma* activity of silver nanoparticles green synthesized with *Phoenix dactylifera* and *Ziziphus spina-christi* extracts which inhibits inflammation through liver regulation of cytokines in Balb/c mice. Biosci Rep. 2019;39(5).
  93. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. N Engl J Med. 2010;362(4):329-44.
  94. Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP. Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease. J Neural Transm. 2010;117(8):919-47.
  95. Rozenfeld C, Martinez R, Figueiredo RT, Bozza MT, Lima FRS, Pires AL, et al. Soluble factors released by *Toxoplasma gondii*-infected astrocytes down-modulate nitric oxide production by gamma interferon-activated microglia and prevent neuronal degeneration. Infect Immun. 2003;71(4):2047-57.
  96. Rozenfeld C, Martinez R, Seabra S, Sant'Anna C, Gonçalves JGR, Bozza M, et al. *Toxoplasma gondii* prevents neuron degeneration by interferon- $\gamma$ -activated microglia in a mechanism involving inhibition of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor- $\beta$ 1 production by infected microglia. Am J Pathol. 2005;167(4):1021-31.

97. Bottari NB, Baldissera MD, Tonin AA, Rech VC, Alves CB, D'Avila F, et al. Synergistic effects of resveratrol (free and inclusion complex) and sulfamethoxazole-trimetropim treatment on pathology, oxidant/antioxidant status and behavior of mice infected with *Toxoplasma gondii*. *Microb Pathog*. 2016;95:166-74.
98. Raison CL, Miller AH. The evolutionary significance of depression in Pathogen Host Defense (PATHOS-D). *Mol Psychiatry*. 2013;18(1):15-37.
99. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
100. Dantzer R, Kelley KW. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun*. 2007;21(2):153-60.
101. Riazi K, Galic MA, Kentner AC, Reid AY, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. *J Neurosci*. 2015;35(12):4942-52.
102. Mandolesi G, Bullitta S, Fresegna D, Gentile A, De Vito F, Dolcetti E, et al. Interferon- $\gamma$  causes mood abnormalities by altering cannabinoid CB1 receptor function in the mouse striatum. *Neurobiol Dis*. 2017;108:45-53.
103. Silva NM, Rodrigues C V, Santoro MM, Reis LFL, Alvarez-Leite JI, Gazzinelli RT. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase, tryptophan degradation, and kynurenine formation during in vivo infection with *Toxoplasma gondii*: induction by endogenous gamma interferon and requirement of interferon regulatory factor 1. *Infect Immun*. 2002;70(2):859-68.

104. Walker AK, Budac DP, Bisulco S, Lee AW, Smith RA, Beenders B, et al. NMDA receptor blockade by ketamine abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in C57BL/6J mice. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(9):1609-16.
105. Singh S, Das T, Ravindran A, Chaturvedi RK, Shukla Y, Agarwal AK, et al. Involvement of nitric oxide in neurodegeneration: a study on the experimental models of Parkinson's disease. *Redox Rep*. 2005;10(2):103-9.
106. Czarnewski P, Araújo ECB, Oliveira MC, Mineo TWP, Silva NM. Recombinant TgHSP70 immunization protects against *Toxoplasma gondii* brain cyst formation by enhancing inducible nitric oxide expression. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:142.
107. Dincel GC, Atmaca HT. Nitric oxide production increases during *Toxoplasma gondii* encephalitis in mice. *Exp Parasitol*. 2015;156:104-12.
108. Butcher BA, Greene RI, Henry SC, Annecharico KL, Weinberg JB, Denkers EY, et al. p47 GTPases regulate *Toxoplasma gondii* survival in activated macrophages. *Infect Immun*. 2005;73(6):3278-86.
109. Mahmoud ME, Ui F, Salman D, Nishimura M, Nishikawa Y. Mechanisms of interferon-beta-induced inhibition of *Toxoplasma gondii* growth in murine macrophages and embryonic fibroblasts: role of immunity-related GTPase M1. *Cell Microbiol*. 2015;17(7):1069-83.
110. Collazo CM, Yap GS, Sempowski GD, Lusby KC, Tessarollo L, Woude GF Vande, et al. Inactivation of LRG-47 and IRG-47 reveals a family of interferon  $\gamma$ -inducible genes with essential, pathogen-specific roles in resistance to infection. *J Exp Med*. 2001;194(2):181-8.

111. Vyas A, Kim S-K, Giacomini N, Boothroyd JC, Sapolsky RM. Behavioral changes induced by *Toxoplasma* infection of rodents are highly specific to aversion of cat odors. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(15):6442-7.
112. Dubey JP, Ferreira LR, Alsaad M, Verma SK, Alves DA, Holland GN, et al. Experimental toxoplasmosis in rats induced orally with eleven strains of *Toxoplasma gondii* of seven genotypes: tissue tropism, tissue cyst size, neural lesions, tissue cyst rupture without reactivation, and ocular lesions. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156255.
113. Chung YC, Kim SR, Park J-Y, Chung ES, Park KW, Won SY, et al. Fluoxetine prevents MPTP-induced loss of dopaminergic neurons by inhibiting microglial activation. *Neuropharmacology*. 2011;60(6):963-74.
114. Moon M, Kim HG, Hwang L, Seo J-H, Kim S, Hwang S, et al. Neuroprotective effect of ghrelin in the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease by blocking microglial activation. *Neurotox Res*. 2009;15(4):332-47.
115. Rai SN, Zahra W, Singh S Sen, Birla H, Keswani C, Dilnashin H, et al. Anti-inflammatory activity of ursolic acid in MPTP-induced parkinsonian mouse model. *Neurotox Res*. 2019;36(3):452-62.
116. Yasuda Y, Shimoda T, Uno K, Tateishi N, Furuya S, Yagi K, et al. The effects of MPTP on the activation of microglia/astrocytes and cytokine/chemokine levels in different mice strains. *J Neuroimmunol*. 2008;204(1-2):43-51.
117. Gatkowska J, Wieczorek M, Dziadek B, Dzitko K, Dlugonska H. Sex-dependent neurotransmitter level changes in brains of *Toxoplasma gondii* infected mice. *Exp Parasitol*. 2013;133(1):1-7.

118. Gaskell EA, Smith JE, Pinney JW, Westhead DR, McConkey GA. A unique dual activity amino acid hydroxylase in *Toxoplasma gondii*. *PLoS One*. 2009;4(3):e4801.
119. Alsaady I, Tedford E, Alsaad M, Bristow G, Kohli S, Murray M, et al. Downregulation of the central noradrenergic system by *Toxoplasma gondii* infection. *Infect Immun*. 2019;87(2).
120. Xiao J, Li Y, Prandovszky E, Karuppagounder SS, Talbot Jr CC, Dawson VL, et al. MicroRNA-132 dysregulation in *Toxoplasma gondii* infection has implications for dopamine signaling pathway. *Neuroscience*. 2014;268:128-38.
121. Haroon F, Händel U, Angenstein F, Goldschmidt J, Kreutzmann P, Lison H, et al. *Toxoplasma gondii* actively inhibits neuronal function in chronically infected mice. *PLoS One*. 2012;7(4):e35516.
122. Parlog A, Harsan L-A, Zagrebelsky M, Weller M, von Elverfeldt D, Mawrin C, et al. Chronic murine toxoplasmosis is defined by subtle changes in neuronal connectivity. *Dis Model Mech*. 2014;7(4):459-69.
123. Goodwin D, Hrubec TC, Klein BG, Strobl JS, Werre SR, Han Q, et al. Congenital infection of mice with *Toxoplasma gondii* induces minimal change in behavior and no change in neurotransmitter concentrations. *J Parasitol*. 2012;98(4):706-12.
124. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217.
125. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet*. 2009;126(1):51-90.
126. Martorana A, Koch G. Is dopamine involved in Alzheimer's disease? *Front Aging*

- Neurosci. 2014;6:252.
127. Matsumoto M. Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(4):472-83.
  128. Martin HL, Alsaady I, Howell G, Prandovszky E, Peers C, Robinson P, et al. Effect of parasitic infection on dopamine biosynthesis in dopaminergic cells. *Neuroscience.* 2015;306:50-62.
  129. Singh B, Pandey S, Yadav SK, Verma R, Singh SP, Mahdi AA. Role of ethanolic extract of *Bacopa monnieri* against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) induced mice model via inhibition of apoptotic pathways of dopaminergic neurons. *Brain Res Bull.* 2017;135:120-8.
  130. Feng G, Zhang Z, Bao Q, Zhang Z, Zhou L, Jiang J, et al. Protective effect of chinonin in MPTP-induced C57BL/6 mouse model of Parkinson's disease. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(8):1301-7.
  131. Zhu Y-L, Sun M-F, Jia X-B, Cheng K, Xu Y-D, Zhou Z-L, et al. Neuroprotective effects of Astilbin on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Glial reaction,  $\alpha$ -synuclein expression and oxidative stress. *Int Immunopharmacol.* 2019;66:19-27.
  132. Camps M, Ambrosio S, Ballarin M, Reiriz J, Blesa R, Mahy N. Dopamine D1 and D2 receptors visualized in MPTP treated C57 mice by in vitro autoradiography: lack of evidence of receptor modifications in parkinsonian mice. *Pharmacol Toxicol.* 1989;65(3):169-74.
  133. Morissette M, Goulet M, Calon F, Falardeau P, Blanchet PJ, Bedard PJ, et al. Changes of D1 and D2 dopamine receptor mRNA in the brains of monkeys lesioned with 1-methyl-4-

- phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine: correction with chronic administration of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine. *Mol Pharmacol*. 1996;50(5):1073-9.
134. Goldman-Rakic PS. Dopamine-mediated mechanisms of the prefrontal cortex. In: *Seminars in Neuroscience*. Elsevier; 1992. p. 149-59.
  135. Sorci G, Faivre B. Inflammation and oxidative stress in vertebrate host-parasite systems. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2009;364(1513):71-83.
  136. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(3):205-14.
  137. Al-Kuraishy HM, Al-Kuraishi AH, Al-Windy S, Al-Gareeb AI. Toxoplasmosis and risk of endothelial dysfunction: Role of oxidative stress and pro-inflammatory mediators. *Arch Clin Infect Dis*. 2019;14(6).
  138. Elsheikha HM, El-Motayam MH, Abouel-Nour MF, Morsy AT. Oxidative stress and immune-suppression in *Toxoplasma gondii* positive blood donors: implications for safe blood transfusion. *J Egypt Soc Parasitol*. 2009;39(2):421-6.
  139. Karaman U, Celik T, Kiran TR, Colak C, Daldal NU. Malondialdehyde, glutathione, and nitric oxide levels in *Toxoplasma gondii* seropositive patients. *Korean J Parasitol*. 2008;46(4):293.
  140. Xu X, He L, Zhang A, Li Q, Hu W, Chen H, et al. *Toxoplasma gondii* isolate with genotype Chinese 1 triggers trophoblast apoptosis through oxidative stress and mitochondrial dysfunction in mice. *Exp Parasitol*. 2015;154:51-61.
  141. Engin AB, Dogruman-Al F, Ercin U, Celebi B, Babur C, Bukan N. Oxidative stress and tryptophan degradation pattern of acute *Toxoplasma gondii* infection in mice. *Parasitol*



- Res. 2012;111(4):1725-30.
142. Tonin AA, Da Silva AS, Thomé GR, Sangoi MB, Oliveira LS, Flores MM, et al. Influence of toxoplasmosis on acetylcholinesterase activity, nitric oxide levels and cellular lesion on the brain of mice. *Pathol Pract*. 2014;210(8):526-32.
  143. Jung B-K, Pyo K-H, Shin KY, Hwang YS, Lim H, Lee SJ, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the brain inhibits neuronal degeneration and learning and memory impairments in a murine model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(3):e33312.
  144. Ödberg-Ferragut C, Renault JP, Viscogliosi E, Toursel C, Briche I, Engels A, et al. Molecular cloning, expression analysis and iron metal cofactor characterisation of a superoxide dismutase from *Toxoplasma gondii*. *Mol Biochem Parasitol*. 2000;106(1):121-9.
  145. Charvat RA, Arrizabalaga G. Oxidative stress generated during monensin treatment contributes to altered *Toxoplasma gondii* mitochondrial function. *Sci Rep*. 2016;6(1):1-17.
  146. Soete M, Camus D, Dubrametz JF. Experimental induction of bradyzoite-specific antigen expression and cyst formation by the RH strain of *Toxoplasma gondii* in vitro. *Exp Parasitol*. 1994;78(4):361-70.
  147. Mirzaalizadeh B, Sharif M, Daryani A, Ebrahimzadeh MA, Zargari M, Sarvi S, et al. Effects of aloe vera and eucalyptus methanolic extracts on experimental toxoplasmosis in vitro and in vivo. *Exp Parasitol*. 2018;192:6-11.
  148. Machado VS, Bottari NB, Baldissera MD, Rech VC, Ianiski FR, Signor C, et al. Diphenyl diselenide supplementation in infected mice by *Toxoplasma gondii*: Protective effect on

- behavior, neuromodulation and oxidative stress caused by disease. *Exp Parasitol.* 2016;169:51-8.
149. Chonpathompikunlert P, Boonruamkaew P, Sukketsiri W, Hutamekalin P, Sroyraya M. The antioxidant and neurochemical activity of *Apium graveolens* L. and its ameliorative effect on MPTP-induced Parkinson-like symptoms in mice. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):1-12.
150. Paul R, Phukan BC, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, Bhattacharya P, Borah A. Melatonin protects against behavioral deficits, dopamine loss and oxidative stress in homocysteine model of Parkinson's disease. *Life Sci.* 2018;192:238-45.
151. Li X, Dai C, Chen L, Zhou W, Han H, Dong Z. 7, 8-dihydroxyflavone Ameliorates Motor Deficits Via Suppressing  $\alpha$ -synuclein Expression and Oxidative Stress in the MPTP-induced Mouse Model of Parkinson's Disease. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):617-24.
152. Wang S, He H, Chen L, Zhang W, Zhang X, Chen J. Protective effects of salidroside in the MPTP/MPP+-induced model of Parkinson's disease through ROS-NO-related mitochondrion pathway. *Mol Neurobiol.* 2015;51(2):718-28.
153. Meredith GE, Rademacher DJ. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update. *J Parkinsons Dis.* 2011;1(1):19-33.
154. Prandota J. Autism spectrum disorders may be due to cerebral toxoplasmosis associated with chronic neuroinflammation causing persistent hypercytokinemia that resulted in an increased lipid peroxidation, oxidative stress, and depressed metabolism of endogenous and exo. *Res Autism Spectr Disord.* 2010;4(2):119-55.
155. Melo MB, Jensen KDC, Saeij JPJ. *Toxoplasma gondii* effectors are master regulators of

the inflammatory response. *Trends Parasitol.* 2011;27(11):487-95.

## Abstract

**Background and Objectives :** *Toxoplasma gondii* is a neuro-invasive protozoal pathogen capable of manipulating its intermediate host's behavior. However, the possible link between *Toxoplasma gondii* infection and the development of neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD) has been proposed, we tested the hypothesis that chronic toxoplasmosis potentiates behavioral and cognitive impairments in BALB/c mice with a induced PD-like syndrome by using MPTP neurotoxin.

**Methods :** In this study 35 male BALB/c mice in five groups were examined as follow : control group(without toxoplasmosis and Parkinson), sham group (normal saline injection), toxoplasmosis group( infected mice to chronic *T.gondii*), Parkinson like syndrom( mice with a induced PD like), *Toxoplasma* plus PD like group( infected toxoplasmosis mice and induced PD like syndrom).The contribution of *Toxoplasma*-induced neuroinflammation, oxidative stress, changes in neurotransmitter level (Dopamine [DA] and Norepinephrine [NE]) and DA receptors dysregulation (D1 and D2) to behavioral-cognitive impairments in PD mice was investigated.

**Results :** The results showed that chronic toxoplasmosis was caused signs as PD-like symptoms and impaired multiple behavioral traits in infected BALB/c mice. We also found that in *Toxoplasma gondii* infected + MPTP treated group, *Toxoplasma gondii* infection potentiated PD and caused remarkable dysfunction in motor coordination and balance skill, learning and memory, change in anxiety and depression-like behaviors as compared with those mice in PD group. Apart from induced behavioral changes, our data also confirmed that chronic *Toxoplasma gondii* infection exacerbates pathological progression of PD in the brain by promoting

neuroinflammation, dysregulation of neurotransmitters expression; receptors function as well as the redox balance status in the brain.

**Conclusion:** However further studies are needed to determine the exact role of toxoplasmosis infection in pathological path of PD, but our data provide good snapshot to elucidating whether it may be reasonable to consider screening *T. gondii* infection in individuals with PD or not.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), behavioral-cognitive impairments, Inflammation, Redox balance, Catecholamin



**Kerman University  
of Medical Sciences**

**Faculty of Medicine**

In partial fulfillment of the requirements for the Ph D degree

Title :

**The effect of chronic toxoplasmosis - induced oxidative stress, behavioral changes,  
neuroinflammation, neurotransmitter level changes on Parkinson's disease-like  
mice model**

By :

**Nima Firouzeh**

Supervisors :

**Dr. Zahra Babaei, Dr. Naser Ziaali, Prof. Vahid Sheibani**

Advisors :

**Dr. khadijeh Esmailipour,**

**Dr. Ali Afgar, Dr. Hossein Pourghadamyari, Dr. Amir Hossein Dusti Motlagh**

Thesis No : (402)

Date (September, 2021)

