بررسی اثر ویتامین E بر رهایش گلوتامات در استریاتوم مغز و سفتی عضلانی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون

محمد بدوی*[۱]، علیرضا سرکاکی*، مهدی گودرزوند**

چکیده

هدف: بیماری پارکینسون[1]، یک بیماری وابسته به سن و پیشرونده ناشی از تحلیل رفتن نورونهای سیستم دوپامینرژیک در جسم سیاه – استریاتوم می‌باشد. علاوه بر این، مشخص شده است که در این بیماری فعالیت سیستم گلوتاماترژیک افزایش می‌یابد. با توجه به نقش رادیکالهای آزاد و عوامل اکسیداتیو، از جمله متابولیت‌های مشتق شده از گلوتامات در بروز این بیماری، تحقیق در مورد اثر عوامل اکسیدان و آنتی‌اکسیدان مورد توجه بسیاری از دانشمندان قرار گرفته است. در این مطالعه، اثر تجویز داخل صفاقی ویتامین E بر میزان رهایش گلوتامات استریاتوم مغز و سفتی عضلانی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون ایجاد شده با ٦- هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: موشهای صحرایی نر نژاد Wistar درمحدوده وزنی ۲۸۰-۲۳۰ گرم به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. در تمام گروهها پروب میکرودیالیز در استریاتوم مغز حیوانات کاشته شد. گروه آزمایش شامل زیر گروههای پارکینسونی شده (تخریب بخش متراکم ماده سیاه، SNc[2] با ۶-هیدروکسی دوپامین، ۸ میکروگرم/ ۴ میکرولیتر / در رات)، شاهد درمان (دریافت روغن کنجد به عنوان حلال دارو)، درمان۱ (ویتامین E، ۱۰۰میلی‌گرم / کیلوگرم) و درمان۲ (ویتامین E، ۲۰۰میلی‌گرم / کیلوگرم) بود. در هر گروه بعد از دو هفته تجویز داخل صفاقی ویتامین E یا حلال آن، عمل میکرودیالیز انجام گرفت و جهت اندازه‌گیری میزان گلوتامات از HPLC استفاده شد. همچنین آزمون مورپورگو قبل و بعد از پارکینسونی شدن حیوانات و نیز در گروههای مختلف قبل و بعد از درمان برای بررسی سفتی عضلانی انجام گرفت.

یافته ها: نتایج این بررسی نشان داد که ترزیق داخل صفاقی ۱۰۰میلی‌گرم / کیلوگرم ویتامین E باعث کاهش گلوتامات نشده است اما به طور معنی‌داری ($p<۰/۰۰۲$) باعث کاهش سفتی عضلانی گردید. با وجود این، تزریق داخل صفاقی ۲۰۰میلی‌گرم / کیلوگرم ویتامین E باعث کاهش معنی‌دار سفتی عضلانی($p<۰/۰۰۹$) و نیز گلوتامات در استریاتوم($p<۰/۰۲$) گردید.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که متعاقب ابتلا به پارکینسون ، درمان با ویتامین E احتمالاً از طریق ماهیت آنتی اکسیدانی خود، موجب کاهش گلوتامات و متابولیت های اکسیداتیو آن در استریاتوم مغز می‌شود و از این طریق بخشی از اختلال ناشی از فقدان دوپامین در سیستم دوپامینرژیک جسم سیاه – استریاتوم را جبران می نماید که به نوبه خود باعث کاهش سفتی عضلانی می‌شود.

کلید واژه‌گان: ویتامین E، بیماری پارکینسون، سفتی عضلانی، میکرودیالیز، گلوتامات، موش صحرایی

دریافت مقاله:۱۳۸۴/۷/۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۵/۵/۳ اعلام قبولی:۱۳۸۵/۷/۲۵

*مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

** کارشناس ارشد فیزیولوژی

۱- نویسنده مسئول

1- Substantia Nigra Pars Compacta

2-Parkinson'sDisease

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

بیماری پارکینسون یکی از شایعترین اختلالات تحلیل برنده سیستم عصبی است که عمدتاً سیستم دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه به استریاتوم را درگیر می‌کند و با چهار ویژگی برجستهٔ سفتی عضلانی، کندی حرکات (برادی کینزی)، لرزش در حال استراحت و اختلال در راه رفتن نمایان می‌گردد (۱و۲). درخصوص مکانیسم‌های پاتولوژیک و علت مرگ نورونی سلولهای دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه- استریاتوم در این بیماری فرضیات متعددی از جمله نقص کمپلکس میتوکندریایی(۳ و ٤)، تجمع آهن (۵ و٦) و افزایش تشکیل رادیکالهای آزاد (۲و۷و۸) مطرح می‌باشد. شواهد زیادی وجود دارد که استرس اکسیداتیو ناشی از اختلالات فوق نهایتاً به تحلیل نورونی در این بیماری منجر می‌شود(۱و۲). حفاظت در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکالهای آزاد در سیستم عصبی مرکزی توسط آنتی اکسیدانهای با وزن مولکولی پایین نظیر ویتامین E و C صورت می‌گیرد (۲). از آنجائی که ویتامین E یک جمع کننده رادیکال آزاد از مغز است،نقش حفاظتی آن موضوع جدید درمان بیماریهای تحلیل برنده سیستم عصبی می‌باشد (۱۱-۹).

مطالعه روی مدل حیوانی و بالینی بیماری پارکینسون نشان می‌دهد که کمبود مواد آنتی‌اکسیدان مانند ویتامین E موجب تحلیل رفتن سیستم دوپامینرژیک و متعاقب آن بروز علائم بیماری می‌شود (۱۲). در مطالعه دیگری مشخص شده است که پیش درمان با ویتامین E در موشهای صحرایی که به وسیلهٔ سم عصبی ۶- هیدروکسی دوپامین پارکینسونی شده‌اند موجب کاهش رفتار چرخشی در تست آپومرفین می‌شود که این کاهش نشانهٔ بهبودی از بیماری پارکینسون می‌باشد(۹).

همچنین در مطالعهٔ دیگری مشاهده شده است که پیش درمان با ویتامین E اثر تخریبی ۶-هیدروکسی دوپامین بر گلوتاتیون (GSH) و سوپراکسید دیس موتاز (SOD) را کاهش می‌دهد(۱۲). هر چند فاکتورهای متعددی در ایجاد استرس اکسیداتیو دخالت دارند، نوروترانسمیتر گلوتامات (و متابولیت‌های مشتق شده از آن) را از عوامل اصلی در ایجاد استرس اکسیداتیو و تشکیل رادیکالهای آزاد در مغز می‌دانند(۱۲). علاوه بر این، مشاهده شده است که با تجویز آنتی‌اکسیدان Torlox میزان گلوتامات و رادیکال آزاد هیدروکسیل خارج سلولی استریاتوم در مدل حیوانی پارکینسون ایجاد شده با ۶-هیدروکسی دوپامین کاهش یافته و حیوانات بهبود می‌یابند (۱۳). با توجه به مطالب اشاره شده، در این مطالعه سعی بر آن شد که اثرات تجویز ویتامین E به عنوان یک آنتی‌اکسیدان بر رهایش گلوتامات در استریاتوم و نیز سفتی عضلانی در مدل حیوانی بیماری پارکینسون مورد مطالعه و بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

گروه‌بندی حیوانات: موشهای صحرایی نر از نژاد Wistar به وزن ۲۸۰-۲۳۰ گرم در گروههای ٦ تایی تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت نسبی مناسب (۵۰-۵۵ در صد) و دمای $22 \pm 2\ ^{o}C$ نگهداری شدند. حیوانات به آسانی به غذای فشرده مخصوص(کنسانتره) و آب آشامیدنی دسترسی داشتند و حداقل ۷ روز قبل از مطالعه جهت سازگاری با محیط در خانه حیوانات نگهداری شدند. در این مطالعه، حیوانات به طور تصادفی به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند. گروه آزمایش خود شامل زیر گروههای تخریب ، شاهد درمان (روغن‌کنجد)، درمان۱ (ویتامینE ، ۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم و درمان۲ (ویتامین E، ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) تقسیم شد. سه گروه درمان شده

Archive of SID
www.SID.ir

اخیر هر کدام به مدت دو هفته روغن کنجد به عنوان حلال دارو یا ویتامین E به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کردند.

نحوه پارکینسونی نمودن حیوانات: برای بیهوش نمودن حیوانات از تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید (۱۰۰میلی‌گرم/کیلوگرم) خریداری شده از شرکت Trittau آلمان) استفاده شد. برای ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون ٦-هیدروکسی دوپامین (با غلظت ۸ میکروگرم در٤ میکرولیتر سالین نرمال حاوی ۰/۱ درصد اسید آسکوربیک، شرکت Sigma) دربخش متراکم جسم سیاه با مختصات AP= -۴/۸ mm نسبت به برگما، ML=۱/۶ mm و DV= ۸/۲mm از سطح استخوان جمجمه پس از ثابت کردن سر حیوان در دستگاه استرئوتاکسی توسط سرنگ هامیلتون ۵ میکرولیتری با سرعت ۱μL در دقیقه تزریق شد (١٤).

جمع آوری مایع مغزی-نخاعی و اندازه‌گیری گلوتامات: برای این کار از روش میکرودیالیز استفاده شد. پروب میکرودیالیز با لوله دیالیز مستقیم (طول ۳ mm، قطر داخلی (i.d.) ۰/۱۸ mm)، و منافذ برای عبور مولکولهای با وزن مولکولی ۵۰۰۰ دالتون، شرکت IECOM، ژاپن) با مختصات AP=۱/۶mm نسبت به برگما، ML= ۱/۶ mm و DV = ۵ mm دراستریاتوم کاشته شد و با یک عدد پیچ فولادی کوچک زنگ نزن و سیمان دندانپزشکی روی سطح استخوان جمجمه محکم شد. ٢٤ ساعت بعد از کاشت پروب میکرودیالیز، مایع مغزی – نخاعی مصنوعی توسط پمپ تزریق میکرو (شرکت WPI) از طریق پروب میکرودیالیز با سرعت ۳ $\mu l/\min$ به داخل مغز پرفیوز شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده در طی ۱/۵ ساعت اول تزریق ACSF دور ریخته شد و در طی ۱/۵ ساعت دوم به صورت نمونه‌های ٦۰ میکرولیتری درهر۲۰ دقیقه در ظروف پلاستیکی درب دار اپندورف جمع آوری وتا زمان آنالیز با HPLC مجهز به دتکتور فلورومتریک در دمای۲۰- سانتی‌گراد نگهداری شد. در گروه کنترل قبل و بعد از کاشت پروب میکرودیالیز، تست سفتی عضلانی انجام و سپس نمونه میکرودیالیز جمع‌آوری شد. در گروه تخریب، بلافاصله بعد از پارکینسونی شدن حیوانات و ۲ هفته بعد از آن تست سفتی عضلانی به عمل آمد، سپس نمونه میکرودیالیز جمع آوری شد. در گروه شاهد درمان، بلافاصله بعد از پارکینسونی شدن و ۲ هفته پس از درمان با روغن کنجد(۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی، تست سفتی عضلانی انجام و سپس نمونه میکرودیالیز جمع‌آوری گردید. در گروه درمان ۱ و ۲ نیز بلافاصله بعد از پارکینسونی شدن حیوانات و ۲ هفته درمان بترتیب با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، تست سفتی عضلانی انجام و سپس در هر دو گروه نمونه میکرودیالیز جمع‌آوری گردید.

نحوه ارزیابی سفتی عضلانی با تست مورپورگو: برای انجام این کار حیوان روی میز قرار می‌گرفت. چنانچه طرز ایستادن و راه رفتن حیوان طبیعی بود، نمره صفر به آن تعلق می‌گرفت؛ در صورتی که حیوان روی میز قرار می‌گرفت و در اثر سفتی عضلانی بی‌حرکت می‌ماند و یا به سختی شروع به حرکت می نمود، به حیوان ۰/۵ نمره داده می‌شد. علاوه بر این، دست راست حیوان روی سکوی چوبی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده می‌شد؛ چنانچه حیوان حداقل تا ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنمی‌داشت، ۰/۵ نمره دریافت می‌کرد. این آزمایش برای دست چپ نیز انجام می‌گرفت، و به همان صورت نمره داده می‌شد. این مرحله در مجموع ۱ نمره داشت. سپس، همین کار روی سکوی چوبی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر برای هر دو دست چپ و راست انجام شد. چنانچه حیوان حداقل تا ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نمی‌داشت، برای هر دست ۱ نمره به آن تعلق می‌گرفت. لذا این مرحله در مجموع ۲ نمره داشت. حیوانی که پارکینسونی شده باشد باید کل ۳/۵ نمره (پارکینسونی کامل) و یا به نسبت شدت بیماری ایجاد

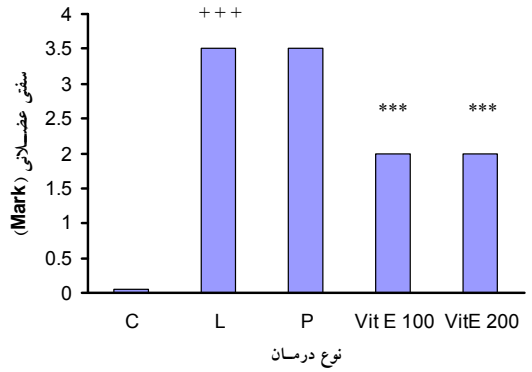
Archive of SID
www.SID.ir

شده از مجموع ۳/۵ نمره امتیاز لازم را کسب نماید. حیوانات سالم نمره صفر می‌گیرند(۱۵).

بررسی آماری: داده‌های مربوط به سفتی عضلانی که با تست مورپورگو اندازه‌گیری شده‌اند با استفاده از آزمون کروسکال– والیس و آزمون میانه و برای تجزیه و تحلیل بقیه داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی استفاده شد و به صورت (میانگین ± خطای معیار) بیان شده‌اند. در همه آزمونها $P< ۰/۰۵$ به عنوان حداقل اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

۱–یافته‌های اندازه‌گیری سفتی عضلانی با تست مورپورگو: نتایج حاصل از ارزیابی سفتی عضلانی حیوانات گروه کنترل نشان می‌دهد که تمامی حیوانات این گروه نمرهٔ صفر را در تمام مراحل ارزیابی کسب نموده و سفتی عضلانی آنها طبیعی می‌باشد. نتایج ارزیابی سفتی عضلانی در گروهی که پارکینسونی شده‌اند (گروه تخریب) نشان می‌دهد که مجموع نمرات کسب شده در این حیوانات ۳/۵ می‌باشد که این به معنی پارکینسونی شدن کامل حیوانات این گروه در اثر تجویز این دارو می‌باشد، بنا بر این، مقایسه سفتی عضلانی در این دو گروه (کنترل و تخریب) تفاوت معنی‌دار ($p<۰/۰۰۲$) را نشان می‌دهد (نمودار ۱). نتایج ارزیابی سفتی عضلانی گروه تخریب با حیوانات پارکینسونی شده که با حلال ویتامین E (روغن کنجد به میزان ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) به مدت دو هفته درمان شده‌اند، نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه حاصل نشده است. با وجود این، در گروههای درمان ۱ و۲ (حیوانات پارکینسونی شده‌ای که با مقادیر ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم ویتامین E به ازای هر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت دو هفته درمان شده‌اند) نشان می‌دهد که سفتی عضلانی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد درمان داشته است($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۱).

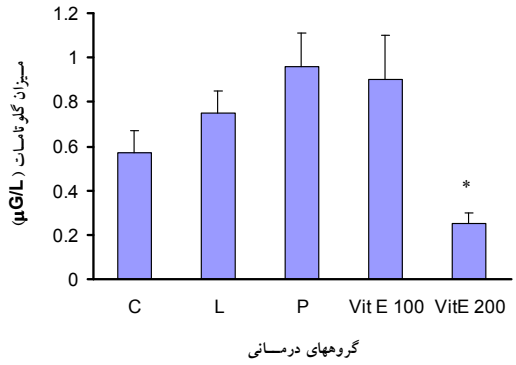


نمودار ۱: میزان سفتی عضلانی (میانه، n=6) در گروههای مختلف دو هفته بعد از تخریب مادهٔ سیاه با تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین (L)، یا درمان با روغن کنجد به عنوان حلال ویتامین E (گروه شاهد درمان، p)، ۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E، (VitE 100) و ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E، (VitE 200). گروه شاهد (C) هیچگونه دارویی دریافت نمی‌کرد. همان گونه که مشاهده می‌شود تخریب مادهٔ سیاه باعث پارکینسونی شدن کامل حیوان و افزایش معنی‌دار سفتی عضلانی نسبت به گروه شاهد می‌شود ($P<۰/۰۰۱$ +++) با وجود این، تجویز ویتامین E به طور معنی‌دار باعث کاهش سفتی عضلانی نسبت به گروه تخریب می‌شود ($p<۰/۰۰۱$ ***) با آزمون کروسکال– والیس و سپس آزمون میانه).

۲–یافته‌های اندازه‌گیری گلوتامات در استریاتوم: نتایج حاصل از اندازه‌گیری گلوتامات در استریاتوم حیوانات گروههای مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که مقدار گلوتامات در گروههای کنترل و تخریب تفاوت معنی‌داری نداشته است (بترتیب ۰/۱ ± ۰/۵۷ و ۰/۱ ± ۰/۷۵ میکروگرم در لیتر). نتایج حاصل از اندازه‌گیری گلوتامات مایع جمع آوری شده از استریاتوم حیوانات گروه تخریب با حیوانات پارکینسونی شده که با حلال ویتامین E به مدت دو هفته درمان شده‌اند نشان می‌دهد که میزان گلوتامات در این دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته است (بترتیب ۰/۱ ± ۰/۷۵ و ۰/۱۵ ± ۰/۹۶ میکروگرم در لیتر). همچنین در حیوانات پارکینسونی شده که با مقدار ۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E به صورت داخل صفاقی به مدت دو هفته درمان شده‌اند میزان گلوتامات نسبت به گروه شاهد درمان تفاوت معنی‌داری نداشته‌است (۰/۲ ± ۰/۹ میکروگرم در لیتر) در صورتی که نتایج حاصل از اندازه‌گیری میزان گلوتامات استریاتومی در حیوانات پارکینسونی شده که با

Archive of SID
www.SID.ir

مقدار ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E به صورت داخل صفاقی به مدت دو هفته درمان شده‌اند نشان می‌دهد که میزان گلوتامات نسبت به گروه شاهد درمان (بترتیب ۰/۱ ± ۰/۵۷ و ۰/۰۵ ± ۰/۲۵ میکروگرم در لیتر) کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۲) داشته است (نمودار ۲).



نمودار ۲: میزان گلوتامات در استریاتوم (میانگین ± خطای معیار، n=٦) در گروههای مختلف دو هفته بعد از تخریب مادهٔ سیاه با تزریق ٦- هیدروکسی دوپامین (L)، یا درمان با روغن کنجد به عنوان حلال ویتامین E (گروه شاهد درمان، P)، ۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E، (VitE 100) و ۲۰۰ میلی‌گرم / کیلوگرم ویتامین E، (VitE 200). گروه شاهد (C) هیچگونه دارویی دریافت نمی‌کرد. همان گونه که مشاهده می‌شود تجویز ویتامین E به میزان ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم به طور معنی‌دار باعث کاهش گلوتامات نسبت به گروه تخریب می‌شود (p<۰/۰۲ =*) با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون توکی).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویز ویتامین E به مقدار ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت دو هفته موجب کاهش معنی‌دار سفتی عضلانی در هر دو گروه می‌شود. با وجود این، نتایج حاصل از اندازه‌گیری گلوتامات با نتایج حاصل از سفتی عضلانی کاملاً مطابقت نداشت. در گروهی که به میزان ۱۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E دریافت کرده‌اند، کاهش گلوتامات معنی‌دار نبود، درحالی که در گروه دریافت‌کننده ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E مقدار گلوتامات به طور معنی‌دار کاهش یافت. از آنجایی که میزان گلوتامات در گروه تخریب در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش پیدا نکرد، یکی از دلایل احتمالی می‌تواند نوع تخریب بکار رفته در این تحقیق باشد؛ زیرا در این تحقیق، تخریب به صورت یک طرفه انجام شد که در مقایسه با تخریب دو طرفه، علایم کمتری را ایجاد می‌کند و در حیواناتی که به طور دو طرفه ضایعه می‌بینند اختلالات به قدری شدید هستند که به مرگ حیوان پس از جراحی منجر خواهد شد(۱۷و۱۶). نتایج بدست آمده در این تحقیق با نتایج بعضی از محققان دیگر مطابقت دارد(۱۸). در مطالعات مذکور مشاهده شده است که با تخریب یک طرفه استریاتوم توسط 6-HODA مراحل اولیه بیماری پارکینسون ایجاد می‌شود ولی مقدار گلوتامات به طور معنی‌دار افزایش نمی‌یابد(۱۹و۱۸). معمولاً ویتامین E در بدن به طور طبیعی به صورت آلفا-توکوفرول وجود دارد و به عنوان یک آنتی اکسیدان در مقابل رادیکالهای آزاد عمل می‌کند (۱۲). بنا براین، کاهش سفتی عضلانی احتمالاً به افزایش میزان دوپامین در استریاتوم متعاقب درمان با ویتامین E مربوط می‌شود یا ممکن است به علت اثر حفاظتی آن در برابر عوامل اکسیدکننده و رادیکالهای آزاد ناشی از تجویز سم 6-HODA در محیط باشد. با توجه به این که تجویز حامل ویتامین E تاثیری بر سفتی عضلانی نداشت، کاهش سفتی عضلانی را می توان به ویتامین E نسبت داد. مشاهده شده است که کمبود دراز مدت ویتامین E موجب بروز اختلال در عملکرد سیستم دوپامینرژیک مسیر جسم سیاه-استریاتوم و نیز بروز اختلالات عصبی متعدد می‌شود (۲۰). امروزه اثرات درمانی و حفاظتی ویتامین E بر نورونهای سیستم اعصاب مرکزی در روند بیماریهای تحلیل برندهٔ سیستم عصبی نظیر بیماری پارکینسون مطرح شده است (۲و۹و۲۱). مشاهده شده است که تزریق ویتامین E همراه با ویتامین C در مراحل اولیه بیماری پارکینسون، موجب کاهش پیشرفت این بیماری می‌شود (۲). علاوه بر این، بهبود سریع ایسکمی مغزی در اثر تزریق وریدی ویتامین E نیز گزارش شده‌است (۲۲). همچنین گزارش شده است که استفاده از جمع کننده‌های

Archive of SID
www.SID.ir

رایکالهای آزاد مانند ویتامین E و سلنیم در بیماری پارکینسون زودرس موثر است (۹).

نتایج حاصل از یک تحقیق دیگر نشان داده است که تزریق عضلانی و مکرر ویتامین E موجب کاهش اختلالات حرکتی ناشی ازسمیت عصبی 6-HODA در مدل حیوانی بیماری پارکینسون می‌شود (۹). در مطالعات دیگری مشاهده شده است که گلوتامات علاوه بر نقش آن در بیماریهای تحلیل برنده عصبی، به عنوان یک عمل کنندهٔ اصلی در فرایند استرس اکسیداتیو مغز می‌باشد و فعال شدن گیرنده‌های NMDA گلوتامات عامل اصلی در تحلیل سیستم عصبی می‌باشد (۱۲). همچنین با روش میکرودیالیز مشخص شده‌است که مصرف جداگانهٔ آنتی اکسیدان Trolox و MK-801 به عنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA موجب کاهش میزان گلوتامات و رادیکال آزاد هیدروکسیل استریاتومی می‌شود (۱۳). از سوی دیگر، مطالعات دیگر نشان می‌دهد که ارتباط تنگاتنگی بین آزاد شدن دوپامین دراستریاتوم و گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی استریاتوم وجود دارد (۱۸، ۲۳، ۲٤). بنابراین، به نظر می‌رسد ویتامین E با جمع‌آوری رادیکالهای آزاد از محیط از ادامه روند تخریب و تجزیه دوپامین موجود، جلوگیری می‌کند و از این طریق باعث کاهش سفتی عضلانی می‌شود(۲۱).

با توجه به یافته‌های دیگران و نیز نتایج این مطالعه، کاهش سفتی عضلانی و سایر علائم بیماری پارکینسون می‌تواند با افزایش دوپامین در استریاتوم ارتباط داشته باشد(۱۲و۲۲). نتیجه حاصل از اندازه‌گیری گلوتامات حاکی از این است که اثر ویتامین E بر گلوتامات و متابولیت‌های فعال حاصل از آن احتمالاً به صورت وابسته به مقدار است. علاوه بر متابولیت‌های فعال مشتق شده از گلوتامات، متابولیت‌های مشتق شده از 6-HODA، رادیکالهای فعال ناشی از پراکسیداسیون چربی‌ها، رادیکالهای بدست آمده از زنجیره انتقال الکترون و نیتریک اکساید نیز در روند تخریب سیستم دوپامینرژیک و تجزیه دوپامین و ایجاد سفتی عضلانی دخالت دارند. بنا براین، ویتامین E با کاهش گلوتامات و متابولیت‌های آن و سایر عوامل مذکور، اثر درمانی و حفاظتی خود را در کاهش سفتی عضلانی اعمال می کند. نتایج منتشر نشده حاصل از تحقیق دیگری که در این آزمایشگاه توسط همین گروه انجام شد، نشان داد که پیش درمان با تزریق داخل صفاقی ۲۰۰میلی‌گرم/ کیلوگرم ویتامین E به مدت دو هفته قبل از ایجاد مدل بیماری پارکینسون نتوانست از شدت ضایعه بکاهد و یا بر میزان گلوتامات اثری قابل توجه داشته باشد. بنابراین، می‌توان گفت که نقش درمانی ویتامین E بسیار قابل ملاحظه تر از نقش پیشگیری کنندهٔ آن در مدل تجربی بیماری پارکینسون است. این نتیجه را شاید بتوان این گونه توجیه کرد که در گروه پارکینسونی به دلیل تخریب جسم سیاه، متابولیتهای فعال حاصل از تجزیه گلوتامات و متابولیت‌های فعال ناشی از اثر سم 6-HODA پدید می‌آید که به علت حضور مقادیر زیاد ویتامین E از محیط حذف می‌شوند؛ در حالی که درگروه پیش درمان، مقادیر زیادی از ویتامین E قبل از پارکینسونی شدن حیوانات متابولیزه شده و از محیط خارج گشته است. بنابراین، بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه می‌توان گفت، ویتامین E می‌تواند نقش مؤثری در درمان علائم بیماری پارکینسون داشته باشد که این کار را از طریق حذف رادیکالهای آزاد موجود در محیط انجام می‌دهد.

منابع

1-Stoor JC, Vermulen RJ, VanRoyen EA, Drukarch B, Voorn P, Wolters EC and Groenewegen, HJ. Dopaminergic systems and Parkinson's disease: Some latest developments in pathogenetic, diagnostics and pharmacotherapeutic investigations. Neurosci Res Comm 1996, 18 133 –141.

Archive of SID
www.SID.ir

2-Roghani M, Behzadi G. Neuroprotective effect of Vitamin E on the early model of Parkinson's disease in rat: behavioral and histochemical evidence. Brain Res 2001, 892: 211-217.

3-Schapira AHV, Cooper JM, Dexter D, et al. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. J Neurochem 1990, 54:823-827.

4-Orth M, Schapira AHV. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. Neurochem Int 2002, 40 533-541.

5-Arendash GW, Olanow CW, Sengstock GJ. Intranigral iron infusion in rats: a progressive model for excess nigral iron levels in parkinson's disease. In: Riederer P.youdim MBH Iron in central nervous system disorders. New york: Springer. 1993: 87 101.

6-Junxia X, Hong J, Wenfang C, Ming Q. Dopamine release rather than content in the caudate putamen is associated with behavioral changes in the iron rat model of Parkinson's disease. Exp Neurol 2003, 182 (2): 483-9.

7-Chung KK, Dawson TM, Dawson VL. Nitric oxide, S-nitrosylation and neurodegeneration.Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) 2005 Sep 5;51(3):247-54.

8-Linert W, Jameson GN. Redox reactions of neurotransmitters possibly involved in the progression of Parkinson's Disease. J Inorg Biochem 2000 Apr;79(1-4):319-26.

9- Heim C, Kolasiewicz W, Kurz T, Sontag KH. Behavioral alterations after unilateral 6-hydroxydopamine lesions of the striatum. Effect of alpha-tocopherol. Pol J Pharmacol 2001 Sep-Oct;53(5):435-48.

10-Weber CA, Ernst ME. Antioxidants, supplements, and Parkinson's disease.
Ann Pharmacother 2006 May;40(5):935-8.

11-Rota C, Rimbach G, Minihane AM, Stoecklin E, Barella L. Dietary vitamin E modulates differential gene expression in the rat hippocampus: potential implications for its neuroprotective properties. Nutr Neurosci 2005; 8(1):249.

12-Yossi GS, Eldad M, Daniel O. Oxidative stress induced –neurodegenerative diseases: The need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. Neuropharmacol 2001, 40: 959- 975.

13-Remblier C, Pontcharraud R, Tallineau A. Lactic acid induced increase of extracellular dopamin measured by microdialysis in rat striatum: Evidence for glutamatergic and oxidative mechanisms. Brain Res 1999, 837: 22-28.

14-Paxinos G, Watson Ch. The rat brain in stereotaxic Coordinates. 2nd ed. 1986: Figure: 12, 37

15-Morpurgo C. Effect of antiparkinson drugs on a phenothiazine-induced Catatonia reaction. Arch Int pharmacodyn 1962, 137(1-2):84-90.

16- Gancher ST, Woodward WR, Gliessman P, Boucher B, Nutt JG. The short-duration response to apomorphine: Implication for the mechanism of dopaminergic effects in parkinsonism. Ann Neurol 1990, 27 660- 665.

17-Barbeau A. Parkinson's disease and its treatment. Neurol Neurosurg 1979, 1: 1-8.

18-Abarca J, Bustos G. Differential regulation of glutamate, aspartate and Y- aminobutyrate release by N-methyl-D-aspartate receptors in rat striatum after partial and extensive lesions to the nigro-striatal dopamine pathway. Neuro chem Int 1999, 35: 19-33.

19- Abarca J, Bustos G. Basal and evoked release of Glu, Asp and GABA in rat corpus striatum: changes following partial DAergic neural denervation. Abstr chilean Biol Soc 195 , 3: 136.

20-Dexter DT, Nanayakkara I, Gross Sampson MA, Muller DPR, Harding AE, Marsden CD and Jenner P. Nigral dopaminergic cell loss in vitamin E deficient rats. Neuroreport 1994, 5: 1773-1776.

21-Vatassery GT. Vitamin E and other endogenous antioxidants in the central nervous system. Geriatrics, 1998 53: 525–527.

22-Fujita S, Mizoi K,Yoshmoto T and Suxuki J. The protective effect of vitamin E on cerebral ischemia. Surg Neurol 1984, 22: 449-454.

23-Kandel ER, Schwartz JH. Principales of Neural Sciences. 4th ed. McGraw Hill Companies; 2000: 853- 866.

24-Goodman G, Milnoff P, Wiruddon R.Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed, 1996: 129–135.

Archive of SID
www.SID.ir