اثر مهار آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ بر سفتی عضلانی مدل حیوانی بیماری پارکینسون

مهدی شفیعی اردستانی[1*]
هادی فتحی مقدم[2]، علی اصغر همتی[3]
زهرا نظری[3]

۱- گروه شیمی دارویی و داروسازی هسته‌ای دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی
۳- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی

دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

*نویسنده مسئول: اصفهان، خیابان شریف‌واقفی، کوی شهید محسن سلطانی، بن‌بست فرح‌بخش، پلاک ۸/۱۰
تلفن: ۳۱۶۸۰۵۸-۰۹۱۳
email: shafieeardestani@razi.tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: آنزیم سیکلو اکسیژناز از مهمترین آنزیم‌های مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است. در تازه‌ترین تحقیقات اثر تخریبی از انزیم سیکلو اکسیژناز- ۲ بر سلول‌های عصبی مغز انسان دیده شده است به‌طوری‌که این آنزیم احتمالا در پاتوفیزیولوژی بعضی بیماری‌های عصبی نظیر اسکلروز متعدد (MS)، آلزایمر و پارکینسون نقش اساسی دارد. ***روش بررسی:*** در راستای اثبات هر چه بیشتر التهابی بودن بیماری پارکینسون در این تحقیق ابتدا جهت ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون اقدام به‌تخریب یک‌طرفه بخش متراکم هسته جسم سیاه شد و سپس به حیوانات تحت بررسی داروهای آسپیرین (مهارکنندهٔ غیر اختصاصی سیکلو اکسیژناز- ۲) و سلکوکسیب (مهارکننده اختصاصی سیکلو کسیژناز- ۲) با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم در ازای کیلوگرم از راه خوراکی تجویز کردیم و سفتی عضلانی آنها را در زمان‌های ۰، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه به روش مورپرروگو مورد ارزیابی قرارگرفت. ***یافته‌ها:*** پس از ارزیابی داده‌ها مشخص شد که هر دو داروی به‌کار رفته قادر به کاهش سفتی عضلانی می‌باشند ($p<0/05$). اما مهارکننده اختصاصی سیکلو اکسیژناز- ۲ (سلکوکسیب) بسیار موثرتر از آسپیرین قادر به کاهش سفتی عضلانی بود. ***نتیجه‌گیری:*** اطلاعات فارماکولوژیک این تحقیق، فرضیه استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را به‌عنوان داروهای جدید و جایگزین در درمان بیماری پارکینسون تقویت می‌کند.

کلمات کلیدی: آسپیرین، سلکوکسیب، سیکلو اکسیژناز-۲، بیماری پارکینسون.

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson's disease) یک اختلال مزمن و التهابی پیشروندهٔعصبی، حاصل از دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم هستهٔ جسم سیاه ناحیهٔ نایگرواستریاتوم مغز انسان یا حیوان است که منجر به بروز اختلالاتی نظیر سفتی عضلانی، کندی غیرطبیعی حرکات، لرزش و ناپایداری وضعیتی می‌گردد. این علایم ممکن است با علایم دیگری چون افزایش بزاق، یبوست برافروختگی، تعریق، اختلال در چرخه‌های بیولوژیک، مشکلات روانی و اختلال در صدا، اختلال در حافظه، اختلال در اعمال سیستم خودکار، اختلال در نوشتن، چهره بی‌روح و در بعضی موارد جنون همراه باشد.[1] بیشتر تغییرات ظاهری که در بیماری پارکینسون مشاهده می‌شوند مربوط به آسیب‌های وارده به بخش متراکم هسته جسم سیاه Substantia Nigra Pars Compacta (SNc) بوده که معمولاً به‌صورت ماکروسکوپی هم قابل مشاهده است. این آسیب با دپیگمانه شدن SNc خصوصاً ناحیه شکمی- جانبی همراه است. این علامت در ۶۰ الی ۷۵ درصد افرادی که کالبد شکافی شده‌اند و در زمان حیات دارای علایم بیماری پارکینسون بوده‌اند قابل تشخیص بوده و مربوط به انحطات نورون‌های دوپامینرژیک حاوی نورومالانین می‌باشد. در ضمن سایر هسته‌های پیگمانته در ساقه مغزی نظیر لوکوس سرولئوس و هسته واگی پشتی هم تحت تاثیر قرار می‌گیرد. ضایعاتی در مرکز هسته آمیگدالوئید مشاهده می‌شود، این ضایعات در هسته‌هایی که انشعاباتی به کورتکس مخچه می‌فرستند و یا هسته‌هایی که غدد درون ریز یا دستگاه اتونوم را کنترل می‌کنند، نیز دیده می‌شود.[2] پس از آزادسازی آراشیدونیک اسید از غشای لیپیدی، ایزوآنزیم‌هایی تحت عنوان سیکلواکسیـژناز I (COX-I)، سیکلواکسیژناز II (COX-II) و سیکلواکسیژناز III (COX-III) باعث تولید انواع پروستاگلاندین از آراشیدونیک اسید می‌گردند. آنزیم سیکلواکسیژناز I (COX-I) دارای عملکرد مراقبتی در بدن می‌باشد و همیشه وجود دارد (یعنی ذاتی فرد

Archive of SID
www.SID.ir

است) در حالی‌که آنزیم سیکلواکسیژناز II آنزیمی القا شونده است و در شرایطی مثل التهاب، استرس، دژنراسیون اعصاب و مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول‌های عصبی، سرطان و متاستازها و سیتوکین‌ها، افزایش ناگهان پیدا می‌کند و به‌همین دلیل ژن بیان سیکلواکسیژناز II (COX II) را ژن پاسخ فوری می‌نامند.[۳] در مورد ایزو آنزیم سیکلواکسیژناز III اطلاعات دقیق و مشخصی در دست نیست چرا که اخیراً کشف شده است و ادعا می‌شود که مرکزی عمل کرده و مسئول تولید پروستاگلاندین‌ها در قسمت‌هایی از مغز نظیر هیپوتالاموس است .ادعا می‌شود این آنزیم توسط داروی استامینوفن مهار می‌گردد.[۳] تحقیقات قبلی نشانگر این موضوع است که آنزیم سیکلواکسیژناز I مسئول تولید پروستاگلاندین‌های E_1 و $F_{2\alpha}$ می‌باشد همچنین سیکلواکسیژناز II هم مسئول تولید پروستاگلاندین E_2 می‌باشد.[۳] در تازه‌ترین تحقیقات اثر تخریبی از انزیم سیکلواکسیژناز-۲ بر سلول‌های عصبی مغز انسان دیده شده است به‌طوری‌که این آنزیم احتمالا در پاتوفیزیولوژی بعضی بیماری‌های عصبی نظیر اسکلروز متعدد (MS)، آلزایمر و پارکینسون نقش اساسی دارد. در مطالعاتی نیز نشان داده شده که کاربرد طولانی‌مدت داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) خطر ابتلا به بیماری پارکینسون را کاهش داده‌اند ولی هنوز چگونگی نحوهٔ اثر آنها مشخص نشده و کار بر روی این داروها ادامه دارد.[۳] با توجه به تحقیقات اخیر ارتباطات نامشخصی بین التهاب و دژنراسیون اعصاب و بیماری‌های عصبی دیده شده که مطالعه ما نیز در راستای اثبات هر چه بیشتر التهابی بودن بیماری پارکینسون و حداقل امکان پیشگیری نسبی پیشرفت این بیماری توسط داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌باشد.

روش بررسی

برای انجام این تحقیق، از موش‌های صحرایی نر از نوع albino Wistar در محدودهٔ وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم در گروه‌های ده‌تایی استفاده شد. این حیوانات از انستیتو حصارک رازی واقع در کرج خریداری شده و در اتاق حیوانات دانشکده داروسازی نگهداری شدند. سیکل نوری به‌صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی بوده و دمای محیط نگهداری آنها ۲± ۲۳ درجه سانتی‌گراد می‌باشد. جهت تغذیه حیوانات از غذای فشرده شده و آب تصفیه شده شهری استفاده گردید. پس از تهیه و اطمینان از خلوص داروهای آسپیرین® (استیل سالیسیک اسید) و سلکوکسیب (Celebrex®) (خریداری شده از شرکت داروسازی رازی) به‌کمک انجام تست‌های شناسایی بر روی آنها[۴و۵] جهت تهیه محلول‌های لازم از آنها جهت تجویز خوراکی به حیوان با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم، از حلال گلیسیرین برای آسپیرین و دی متیل سولفوکساید برای داروی سلکوکسیب استفاده شد. غلظت‌ها به نحوی تنظیم شدند که محلول خوراکی در محدودهٔ دوز مد نظر در ازاء هزار گرم وزن حیوان در ازاء یک میلی‌لیتر از حلال به حیوان از راه خوراکی تجویز گردید. روش انجام عمل جراحی: ابتدا موش صحرایی توزین و سپس با تزریق داخل صفاقی ۷۵ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم کتامین (Ketalar®) و هشت میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم رامپون (Xylazine®) خریداری‌شده‌از شرکت Merck آلمان بیهوش شد. آنگاه موش در دستگاه استرئوتکس قرار گرفت و توسط قطعه دهانی و میله‌های داخل گوشی بر روی میز جراحی ثابت شد. توسط پنبه الکلی موهای سر حیوان ضد عفونی شد و به‌وسیله کوتر، یک برش طولی از میان دو چشم تا میان گوش‌ها ایجاد گشت. بافت‌های پیوندی روی جمجمه به‌وسیله پنبه آغشته به محلول آب اکسیژنه زدوده شد و نقطه برگما مشخص شده، نشانگر دستگاه بر روی آن تنظیم شد. سپس با توجه به مختصات استخراج شده از اطلس پاکسینو و واتسون،[۶] مختصات نقطهٔ هستهٔ SN_C سمت چپ (AP= -۴/۸، ML= -۱/۶، DV=۸/۲) جهت تخریب الکتریکی و ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون مشخص شد. در این مطالعه هستهٔ SNc سمت چپ با الکترود فولادی زنگ نزن به قطر ۰/۲ میلی‌متر که به‌جز نوک آن از عایق پوشیده شده بود با جریان الکتریکی مستقیم یک میلی‌آمپر (۱mA) و به‌مدت ۱۰ ثانیه توسط ضایعه‌ساز تخریب گردید. شدت جریان و مدت جریان الکتریسیته به‌طور تجربی به‌دست آمدند بدین‌صورت که با عبور دادن جریان الکتریکی از سفیده تخم‌مرغ قسمت منعقد شده‌ای به‌اندازهٔ حجم هسته به‌دست آمد، لذا آن جریان برای تخریب هسته مناسب تشخیص داده شد.[۷] پس از انجام تخریب هسته به‌وسیله بتادین محل جراحت ضد عفونی گشت و پودر پنی‌سیلین در محل جراحی پس از بخیه زدن سر موش ریخته شد تا از عفونت‌های احتمالی بعدی جلوگیری کند. در طول مدت جراحی تنفس و ضربان قلب حیوان کنترل می‌گشت. برای مطالعه سفتی عضلانی ایجاد شده در موش صحرایی و ارزیابی آن در زمان‌های صفر، ۲۰، ۴۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰

Archive of SID
www.SID.ir

دقیقه پس از تجویز خوراکی داروهای سلکوکسیب و آسپیرین و یا حامل‌های آنها از راه خوراکی به‌طریق زیر عمل شد:

الف- حیوان را روی میز قرار داده، چنانچه حرکت نکرد و یا با تماس دست شروع به حرکت نمود، نیم نمره کم می‌شد، ب- دست راست حیوان را روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده، چنانچه حیوان حداقل به‌مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنداشت، نیم نمره می‌گرفت، ج- دست چپ حیوان روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده، چنانچه حیوان حداقل به‌مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نداشت، مجدداً نیم نمره می‌گرفت، د- دست راست حیوان روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار می‌گرفت به طوری‌که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشته باشد، چنانچه حیوان حداقل به‌مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نداشت، یک نمره می‌گرفت، ه- دست چپ حیوان روی سکویی به ارتفاع ۹ سانتی‌متر قرار داده به طوری‌که سایر قسمت‌های بدن با سکو تماس نداشته باشد چنانچه حیوان حداقل به‌مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو بر نداشت، مجدداً یک نمره می‌گرفت. حیوانی که کاملاً دچار بیماری پارکینسون شده بود جمعاً ۳/۵ نمره دریافت می‌کرد.[۸] پس از اتمام آزمایشات و ثبت نتایج جهت اطمینان از تخریب هستهٔ SNc، حیوانات توسط اتر کشته شده و مغز خارج شده در محلول ۱۰٪ فرمالین به‌مدت ۲۴ ساعت فیکس گشت. سپس مغز، برش داده شد و محل تخریب با اطلس مقایسه گردید در صورت عدم تطابق نتایج کار مربوطه حذف شد.[۷] برای اطمینان بیشتر به‌صورت تصادفی چند اسلاید مطالعه زیر میکروسکپ نوری توسط میکروتوم تهیه کردیم سپس توسط رنگ‌آمیزی H & E ناحیهٔ مربوط به هستهٔ SNc در موش‌های سالم (کنترل) و موش‌های پارکینسونی رنگ‌آمیزی شد تا صحت و دقت تخریب تایید شود. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و تست‌های آماری Kruskal-Wallis و Wilcoxon مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. مقادیر با $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

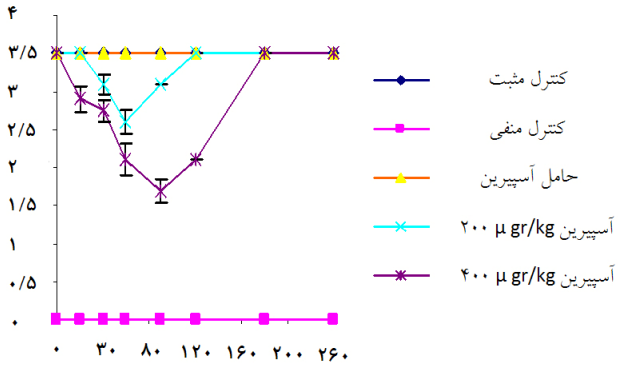
یافته‌ها

مقایسهٔ گروه‌های دریافت‌کنندهٔ آسپیرین با گروه‌های شاهد و کنترل و حامل: گروه‌های دریافت‌کنندهٔ آسپیرین با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg در تمام زمان‌ها به استثنای زمان‌های ۰، ۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه دارای اختلاف معنی‌دار $p<0/05$ با گروه‌های کنترل مثبت (تخریب هستهٔ SNc) و شاهد تخریب و گروه دریافت کننده حامل آسپیرین بودند همین‌طور گروه دریافت کنندهٔ آسپیرین با دوز ۴۰۰mg/kg در تمامی زمان‌ها به‌جز زمان‌های ۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دارای اختلاف معنی‌دار $p<0/05$ با گروه دریافت‌کننده آسپیرین با دوز ۲۰۰mg/kg بود. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های دریافت‌کننده آسپیرین با کنترل منفی مشاهده نشد (نمودار ۱). مقایسه گروه‌های دریافت کنندهٔ سلکوکسیپ با گروه‌های شاهد و کنترل و حامل: گروه دریافت کنندهٔ سلکوکسیب ۲۰۰mg/kg در تمامی زمان‌ها با گروه‌های شاهد و کنترل مثبت و حامل سلکوکسیب دارای اختلاف معنی‌دار $p<0/05$ است به‌جز زمان‌های ۰ و ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه و گروه دریافت کنندهٔ سلکوکسیب با دوز ۴۰۰mg/kg در تمامی زمان‌ها با گروه‌های شاهد و کنترل مثبت و حامل سلکوکسیب اختلاف معنی‌دار $p<0/05$ داشت به‌جز زمان‌های ۰ و ۲۴۰ دقیقه که اختلاف معنی‌دار نبود (نمودار ۲). مقایسه گروه‌های

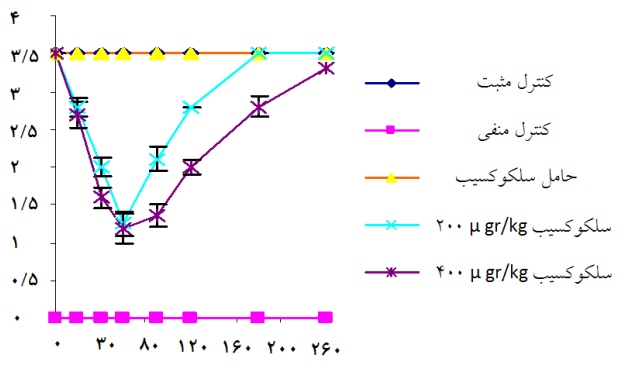
جدول-۱: میانگین نمرات سفتی عضلانی و استاندارد خطای گروه‌های تحت آزمایش

گروه / زمان	۰	۲۰	۴۰	۶۰	۹۰	۱۲۰	۱۸۰	۲۴۰
کنترل مثبت	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰
کنترل منفی	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰
شاهد تخریب	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰	۰±۰
تخریب SNc + حامل آسپیرین	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰
تخریب SNc + حامل سلکوکسیب	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰
تخریب SNc + آسپیرین ۲۰۰mg/kg	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۲±۰/۱۵۳	۲/۷±۰/۱۳۳	۳/۲±۰/۱۵۳	۳/۵±۰	۳/۵±۰	۳/۵±۰
تخریب SNc + آسپیرین ۴۰۰mg/kg	۳/۵±۰	۲/۹±۰/۱۶۳	۲/۱±۰/۲	۱/۸±۰/۲	۲/۲±۰/۱۶۴	۳/۱±۰/۱۶۳	۳/۵±۰	۳/۵±۰
تخریب SNc + سلکوکسیب ۲۰۰mg/kg	۳/۵±۰	۲/۸±۰/۱۵۳	۲±۰/۲	۱/۳۵±۰/۷۶	۲/۱±۰/۱۶۳	۲/۹±۰/۱۶۳	۳/۵±۰	۳/۵±۰
تخریب SNc + سلکوکسیب ۴۰۰mg/kg	۳/۵±۰	۲/۷±۰/۱۳۳	۱/۶±۰/۱	۱/۱۵±۰/۰۷۶	۱/۵±۰/۱۲۹	۲±۰/۱۶۷	۲/۸±۰/۲۱۳	۳/۳±۰/۱۳۳

Archive of SID
www.SID.ir



نمودار-۱: مقایسهٔ گروه‌های آسپیرین با شاهد، کنترل و حامل (p<۰/۰۵)



نمودار-۲: مقایسهٔ گروه‌های سلکوکسیب با شاهد، کنترل و حامل (p<۰/۰۵)

دریافت‌کنندهٔ آسپیرین و سلکوکسیب: الف- گروه سلکوکسیب با دوز ۲۰۰mg/kg در مقایسه با گروه دریافت کنندهٔ آسپیرین با همین دوز به‌جز در زمان‌های ۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه در تمامی زمان‌ها دارای اختلاف معنی‌دار p<۰/۰۵ می‌باشد. ب- گروه سلکوکسیب با دوز ۴۰۰mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ آسپیرین با همین دوز جز در زمان صفر و ۲۴۰ دقیقه در تمامی زمان‌ها دارای اختلاف معنی‌دار p<۰/۰۵ بود. ج- گروه سلکوکسیب با دوز ۴۰۰mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ آسپیرین با دوز ۲۰۰mg/kg در تمامی زمان‌ها به‌جز زمان صفر دارای اختلاف معنی‌دار p<۰/۰۵ بود. د- گروه سلکوکسیب ۲۰۰mg/kg در مقایسه با گروه دریافت کنندهٔ آسپیرین با دوز ۴۰۰mg/kg فقط در زمان ۶۰ دقیقه دارای اختلاف معنی‌دار p<۰/۰۵ بود. در ضمن گروه سلکوکسیب با دوز ۴۰۰mg/kg در مقایسه با گروه دریافت کنندهٔ سلکوکسیب با دوز ۲۰۰mg/kg در تمامی زمان‌ها به‌جز زمان‌های ۵ و ۲۰ دقیقه، دارای اختلاف معنی‌دار p<۰/۰۵ بود (نمودار ۱ و ۲). در جدول ۱ میانگین نمرات سفتی عضلانی و استاندارد خطای گروه‌های تحت آزمایش مشاهده می‌شود.

بحث

در این پژوهش داروی مهارگر اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (سلکوکسیب) به‌طرز چشمگیری بهتر از داروی مهارگر غیراختصاصی این آنزیم (آسپیرین) سفتی عضلانی را در موش‌های پارکنیسونی کاهش داده و این فرض را تقویت می‌نماید آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ نقش مهم و اساسی در ایجاد سفتی عضلانی بیماری پارکنیسون داراست. همچنین افزایش دوز در مورد هر دو داروی مورد استفاده باعث افزایش بهبود سفتی عضلانی شده است. مهار سیکلواکسیژناز-۲ به‌واسطهٔ مهار تولید پروستاگلاندین E2 که مسئول تولید میانجی عصبی استیل کولین از طریق افزایش بیان مارکرهای کولینرژیک مثل کولین استیل ترانسفراز و ناقل وزیکولاراستیل کولین می‌باشد، باعث کاهش غلظت استیل کولین مغز شده و منجر به اختلال در حافظهٔ فضایی در موش صحرایی می‌گردند. در صورتی‌که مهار کنندهٔ اختصاصی آنزیم سیکلو اکسیژناز- ۱ فاقد این اثر می‌باشد.[۹و۱۰] آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ تحت شرایط پراسترس خاصی مثل ایسکمی مغز، دژنراسیون نورون‌های عصبی و هرگونه التهاب و نیز در بیمارهای عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و مولتیپل اسکلروزیس افزایش می‌یابد.[۱۱و۱۲] افزایش سطح آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ در بیماری پارکینسون مشاهده شده و این افزایش در قسمت عقده‌های قاعده‌ای مغز دیده شده (خصوصاً در هستهٔ SNc) ضمناً این افزایش در مغز بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون که فوت شده بودند هم دیده شده است. این مسئله به نوع تخریب هستهٔ SNc وابسته نیست.[۱۳و۱۴] از مدت‌ها پیش بیان شد که آسیب اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد خصوصاً گونه‌های رادیکال فعال اکسیژنو نیتریک آکساید باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی مغز شده و در برخی بیماری‌ها مثل پارکسینون و آلزایمر این مسئله به‌عنوان یکی از دلایل پیدایش بیماری مطرح است، به همین دلیل کاربرد آنتی اکسیدانت‌ها مثل ویتامین‌های C و E باعث بهبود حافظه و هوش و سفتی عضلانی بیماری پارکسینون و همینطور باعث جلوگیری از دژنراسیون نورون‌های عصبی هم در مدل‌های حیوانی و هم در انسان می‌شوند.[۱۵و۱۶] معمولاً در بیماری پارکینسون ترکیبات اکسیدان باعث تبدیل اکسیداتیو دو پامین به دوپامین- کینون و کاهش میزان دو پامین مغز می‌شوند که این عمل به‌واسطهٔ آنزیم سیکلواکسیژناز (ناشی از تبدیل پروستاگلاندین G2 به

Archive of SID
www.SID.ir

H2) صورت می‌پذیرد.[۱۷] از مکانیسم‌های ضد التهابی دیگر NSAIDs می‌توان به اثرات آنتی‌اکسیدانی آنها و تداخل در حوادث داخل سلولی که یون کلسیم در آن نقش دارد اشاره کرد ضمن اینکه ثابت شده که افزایش آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ باعث افزایش نیتریک اکساید مغز می‌شود.[۳] از دیگر مکانیسم‌های آسیب سلول‌های عصبی در مغز سمیت گلوتاماتی است. ثابت شده است میانجی عصبی گلوتامات به‌واسطه سیستم نیتریک آکساید و رادیکال‌های آزاد باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی مثل سلول‌های دوپامنیرژیک می‌شود و مهار کننده‌های رهایش گلوتامات یا آنتاگونیست‌های گیرندهای گلوتاماتی باعث کاهش سمیت عصبی این میانجی عصبی می‌گردند.[۱۸] در مطالعه‌ای نشان داده شد که ایبوپروفن نرون‌های دوپامینرژیک مغز را در مقابل سمیت گلوتاماتی حفظ می‌کند و همچنین رهایش میانجی عصبی دوپامین را از سلول‌های دوپامینرژیک افزایش می‌کند.[۱۹] از توضیحات فوق می‌توان چنین استنباط کرد که بهبود سفتی عضلانی مدل حیوانی بیماری پارکینسون در این طرح پژوهشی ناشی از مصرف داروهای آسپیرین و سلکوکسیب احتمالاً به‌علل زیر می‌باشد: الف: کاهش سطح استیل کولین و در نتیجه کاهش غلظت استیل کولین در پایانهٔ انتهایی- حرکتی در عضلات و همچنین تداخل در عملکرد یون کلسیم داخل سلول که این مسئله هم ممکن است باعث کاهش رهایش استیل کولین شده باشد و در نتیجه باعث کاهش سفتی عضلانی شده است. ب: اعمال اثرات آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از اکسیداسیون دوپامین و افزایش غلظت دوپامین غیر اکسید شدهٔ مغز و در نتیجه افزایش اثر مهاری دوپامین (ناشی از اثر برگیرنده‌های D4, D3, D2) بر فعالیت گاباارژیک و استیل کولینرژیک هسته‌های گلوبولوس پالیدوم و دم دار و نهایتاً کاهش اثر مهاری این هسته‌ها باعث کاهش میزان استیل کولین‌شده و سفتی عضلانی کاهش می‌یابد. ج: اعمال اثرات مهاری بر رهایش گلوتامات یا اثر آنتاگونیستی برگیرنده‌های گلوتامات به‌واسطهٔ مهار سیستم نیتریک اکساید و نهایتا کاهش سفتی عضلانی. د: داروهای مورد استفاده در این پژوهش احتمالاً رهایش میانجی عصبی دوپامین را افزایش داده‌اند چرا که پروستاگلاندین‌ها نقش کنترل کننده بر رهایش میانجی‌های عصبی مثل آدرنالین و گلوتامات دارند و رهایش گلوتامات را کم و رهایش نورآدرنالین را زیاد کرده و به‌همین دلیل NSAIDها غالباً باعث افزایش فشار خون می‌شوند.[۳] مطالب ارائه شده در جهت توجیه نتایج به‌دست آمده در این پژوهش می‌باشد که اثبات تک‌تک دلایل فوق نیاز به بررسی کمّی و آنالیزی سفتی عضلانی بیماری پارکینسون دارد.

References

1. Rakel RE. Conn's Current Therapy. 52nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 2004.
2. Braak H, Braak E, Yilmazer D, Schultz C, de Vos RA, Jansen EN. Nigral and extranigral pathology in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 46: 15-31.
3. Katzunng BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. Stamford: Appleton and Lange: 2004.
4. Parfitt K, Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. 33th ed. Massachusetts: pharmaceutical Press: 1999.
5. Delgado JN. Wilson and Gisvold's Text book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. New York: Lippincott Raven: 2004.
6. Paxino G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. San Diego: Academic Press Limited: 1997.
7. Fathi-Moghaddam H, Kesmati M, Kargar HM. The effect of paragigantocellularis lateralis lesion on conditioned place preference (CPP) in presence or absence of alpha2 adrenergic agonist (clonidine) in male rats. *Acta Physiol Hung* 2006; 93: 33-40.
8. Murprogo C. Effect of antiparkinson drug on a phenothiazine induced catatonia reaction. *Arch Int Pharma Co Dyn* 1962; 137: 48-90.
9. Riechman W, Hokin LE. Acetylcholine releases prostaglandins from brain slices incubated in vitro. J Neurochem. 1987; 49: 1221-61.
10. Rall JM, Mach SA, Dash PK. Intrahippocampal infusion cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates memory acquisition in rats. Brain Res. 2003; 36: 273-76.
11. Li RC, Row BW, Gozal E., et al. Cyclooxygenase-2 and intermittent hypoxia-induced spatial deficts in the rat. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 49: 469-75.
12. Vila M, Jackson-Lewis V, Przedborski S. Cyclooxygenase-2 is instrument in Parkinson's Disease neurodegeneration. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 5473-8.
13. McGeer PL, McGeer EG. Innate immunity, local inflammation , and degenerative disease. Sci Aging Kowledge Environ. 2002. 29 review 3.
14. Mladenović A, Perović M, Raicević N, Kanazir S, Rakić L, Ruzdijić S. 6-Hydroxydopamine increases the level of TNFalpha and bax mRNA in the striatum and induces apoptosis of dopaminergic neurons in hemiparkinsonian rats. *Brain Res* 2004; 996: 237-45.
15. Etminan M, Gill SS, Samii A. Intake of vitamin E, vitamin C, and carotenoids and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 362-5.
16. King D, Playfer JR, Roberts NB. Concentrations of vitamins A, C and E in elderly patients with Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1992; 68: 634-7.
17. Sánchez-Pernaute R, Ferree A, Cooper O, Yu M, Brownell AL, Isacson O. Selective COX-2 inhibition prevents progressive dopamine neuron degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2004; 1: 6.
18. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist: new possibilities for therapeutic applications? *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 Suppl: 4-6.
19. Casper D, Yaparpalvi U, Rempel N, Werner P. Ibuprofen protects dopaminergic neurons against glutamate toxicity in vitro. *Neurosci Lett* 2000; 289: 201-4.

Archive of SID

www.SID.ir

Tehran University Medical Journal; Vol. 66, No. 5, Aug 2008: 309-314

Effect of Cyclooxygenase-2 inhibition on rigidity of animal model of Parkinson's disease

Shafiee Ardestani M.[1*]
Fathi Moghaddam H.[2]
Hemmati A A.[3]
Nazari Z.[3]

1- Department of Medicinal Chemistry and Rdiopharmacy, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences

2- Department of Physiology, Physiology Research Center, School of Medicine, Ahwaz
3- Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy

Jundishapour University of Medical Sciences

* Corresponding author: Sharif Vaghefi St., Shahid Mohsen Soltani St., Farah Bakhsh Alley, House no. 8.10, Isfahan, IRAN
Tel: +98-913-3168058
email: shafieeardestani@razi.tums.ac.ir

Abstract

Background: Parkinson's disease (PD) is a degenerative neurodopaminergic disease in nigrostriatum pathway of animals and human, the resultant loss of nerve terminals accompanied by dopamine-glutamate and other related neurotransmitters-imbalances in this pathway are responsible for most of the movement abnormalities. Increasing evidence suggests that an inflammatory reaction accompanies the pathological processes caused by Cyclooxygenase-2 (COX-2) seen in many neurodegenerative disorders, including PD. These findings have not indicated any evidence based on the effect of selective and non selective COX-2 inhibitors on the rigidity of PD.
Methods: The rats left substantia nigra pars compacta (SNc) was destroyed using the electrical lesion thus PD model was created. Then oral aspirin and celecoxib (200, 400 mg/kg) were administrated to parkinsonian rats acutely and then the rigidity was evaluated using Murprogo's Method.
Results: Both compounds were able to decrease the rigidity of parkinsonian rats ($p<0.05$) respectively but selective cox-2 inhibitor (celecoxib) was found more effective and potent than that of non selective cox-2 inhibitor (aspirin).
Conclusion: The findings suggest that COX-2 inhibition decreases the rigidity of PD in the animal model. Therefore, as results of the study COX-2 inhibition was shown good evidence based on the use of aspirin and celecoxib and PD affiliated rigidity improvement that this can be beneficial and interest for neuroscientists. These findings are additional pharmacological and medicinal information to further assess of non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs) as alternative therapeutic agents for PD affiliated rigidity treatment. Further experiments seem to be necessary to complete this research such as investigation the effects of NSAIDs on the striatum neurotransmission pathway.

Keywords: Parkinson's disease, cyclooxygenase-2, celecoxib, aspirin.

Archive of SID

www.SID.ir