



## مروری بر احتمال تاثیر چند ماده ساده و طبیعی بر روی بیماری خود ایمنی مالتیپل اسکلروزیس (MS)

نام و نام خانوادگی نویسنده اول:

مریم سبزلزاده

دانشگاه علوم پزشکی قم

Maryam.sabzalizade@yahoo.com

نام و نام خانوادگی نویسندگان همکار:

بهار کاظمی<sup>۱</sup>، فاطمه سادات رضوی<sup>۲</sup>، سروش شریفی مقدم<sup>۳</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی قم- Kazemibahare۷۲@yahoo.com

۲- دانشگاه علوم پزشکی قم- Kimiar۰۷۲@yahoo.com

۳- دانشگاه علوم پزشکی قم- soroush۹۵۶۶@yahoo.com

### چکیده:

مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis) یا ام اس یکی از شایع ترین بیماری های التهابی و دمیلینه شدن مزمن در قسمت CNS می باشد. علائم خاص این بیماری از طریق محل های زخم در سیستم عصبی مشخص می شوند که شامل علائمی نظیر مورمور شدن، ضعف عضلات، ناتوانی در هماهنگی و تعادل، احساس خستگی و... می باشد. عوامل مختلفی از جمله عوامل ایمنولوژیکی، ژنتیکی، محیط زیست و عفونت در بروز این بیماری موثرند اما تا به امروز علت مشخصی برای بروز این بیماری شناسایی نشده است. برای درمان بیماران مبتلا به ام اس داروهای همچون انترافران ها و گلاتیرامراستات و میتوکسانترون و ناتالی زوماب و فینگولیمود برای بیمار تجویز می شود. اما با این وجود درمان قطعی برای این بیماری کشف نشده و همچنین برخی از داروها باعث به وجود آمدن عوارض جدی می شوند. پژوهش های زیادی در جهان برای درمان بیماری ام اس صورت گرفته است که هر کدام تا حدودی موثر بوده اند اما اثرات جانبی را هم در کنار خود داشته اند. هدف از این پژوهش بررسی مواد موثر با حداقل مواد جانبی بوده است و بدین منظور مروری بر یافته های دیگر پژوهش ها پیرامون احتمال تاثیر کندر، کروسین، گزنه، گوجه فرنگی نارس، میخک، ویتامین D<sup>۳</sup> و امگا ۳ بر روی بیماری مالتیپل اسکلروزیس صورت گرفته است. احتمال می رود که این مواد باعث جلوگیری از بروز یا پیشرفت بیماری MS شوند.

واژگان کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، درمان، احتمال



## مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری خودایمنی با ضایعات ملتهب و دمیلینه شونده در سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system) CNS می باشد [۱]. عوارض این بیماری مانند خستگی، دوبینی، از دست دادن تعادل، احساس ضعف در اندامها، فراموشی، لکنت زبان، مشکلات ادراری و ... سبب ایجاد مسائل روحی- روانی قابل توجهی می شود که از نظر اجتماعی و اقتصادی حائز اهمیت است [۲]. افزایش بروز و شیوع MS با افزایش عرض جغرافیایی در شمال و جنوب خط استوا همراه می باشد و در آب و هوای معتدل نسبت به آب و هوای خشک شیوع بیشتری دارد [۳]. میزان شیوع MS در ایران حدود ۱۵ تا ۳۰ به ۱۰۰,۰۰۰ نفر می باشد و بیشترین شیوع از اصفهان با میزان ۴۳/۸ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت گزارش گردیده است. از سال ۲۰۰۸، بین ۲ تا ۲۰۵ میلیون نفر در سراسر جهان به این بیماری مبتلا شده اند، این در حالی است که نرخ ابتلاء در جوامع مختلف تفاوت آشکاری دارد [۴]. اتیولوژی بیماری MS ناشناخته بوده و تصور می شود ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی ممکن است باعث آغاز بیماری شوند. قوی ترین ارتباط ژنتیکی این بیماری با ژن های HLA (Human leukocyte antigen) واقع در کروموزوم های شماره ۶ است [۳]. در MS، مهمترین اجزای پروتئینی همچون: پروتئین پایه ای میلین (MBP)، گلیکوپروتئین مرتبط با میلین (MAG)، پروتئولپید پروتئین (PLP) و گلیکوپروتئین الیگودندروسیت میلین (MOG) مورد حمله دستگاه ایمنی قرار می گیرند. مدل حیوانی آنسفالیت خودایمنی تجربی (EAE) که در واقع یک بیماری دیگری از دمیلینه شدن سیستم اعصاب مرکزی است، امکان مطالعه پاتوژنز بیماری MS را فراهم آورده است [۵]. EAE را می توان با ایمونیزه کردن حیواناتی از قبیل موش یا خوکچه هندی، با آنتی ژن هایی از قبیل MBP، PLP و MOG به همراه یک ادجوانت مناسب ایجاد کرد. در حدود ۲-۱ هفته بعد از ایمونیزاسیون، حیوانات به EAE مبتلا می شوند که با ارتشاح لنفوسیت ها و ماکروفاژها در اطراف رگها در CNS و سپس از بین رفتن میلین در مغز و نخاع ابتلا به بیماری مشخص می شود [۶]. نقش عوامل مختلف سیستم ایمنی در بروز مالتیپل اسکلروزیس در بیماری های مختلف بررسی شده است. سلول های میکروگلیا و ماکروفاژهای مقیم در CNS در اعمال فاگوسیتوز، ارائه آنتی ژن و تولید سایتوکاین دخالت دارند. ماکروفاژها و سلول های میکروگلیا از طریق تولید سایتوکاین های التهابی و تولید میلوپراکسیداز در دمیلینه شدن اعصاب و فاگوسیتوز میلین نقش دارند [۷]. در حالت طبیعی تعداد ماست سل ها در CNS کم است؛ اما طی بیماری MS تعداد آنها نیز در پلاکها و ضایعات التهابی افزایش می یابد (Regulated on activation normal T cell expressed and secreted) RANTES یک جاذب بالقوه برای ماست سل ها می باشد که در مایع مغزی نخاعی (CSF) افراد مبتلا به MS افزایش می یابد. پروتئین های ماست سل مثل تریپتاز و کیماز، آنزیم های ماتریکس متالوپروتئیناز (Matrix metalloproteinase) MMP را فعال می کند و خود ماست سل ها نیز قادر به تولید آنزیم های MMP۲ و MMP۹ می باشند. آنزیم های متالوپروتئیناز می تواند در تخریب بافتی از قبیل تخریب سد خونی - مغزی (BBB) مشارکت نمایند [۵]. افزایش سلول های دندریتیک (که به عنوان سلول های عرضه کننده آنتی ژن عمل می کنند) در خون محیطی و CSF بیماران مبتلا به MS مشاهده شده است [۸]. سلول های TCD۴+ خودواکنشگر، نقش محوری را در پاتوژنز بیماری ایفا می کنند [۹]. اغلب مطالعاتی که برای شناسایی سلول های T اختصاصی علیه MBP (myeline basic protein) و یا PLP (proteo lipid protein) صورت گرفته اند، نشان دهنده افزایش تعداد این سلول ها در افراد مبتلا به ام اس در مقایسه با افراد سالم می باشد. به نظر می رسد که عوامل دیگری همچون ایمنی ذاتی و افزایش بیان برخی مولکول های کمک تحریکی و افزایش ترشح سایتوکاین های پیش التهابی در فعال شدن و افزایش تعداد این سلول ها موثر باشد [۱۰].



آنسفالومیلیت تجربی تأکید بر روی کاراکترهای نوروایمونولوژیکی است که با بیماری درگیر هستند که از جمله می توان سایتوکاین ها، کموکاین ها و مولکول های چسبنده را نام برد. سلول های گلیال لنفوسیت های T کمکی نوع CD4+,1 را فعال می کنند. سلول های Th-1 تکثیر یافته، سایتوکاین های پیش التهابی به ویژه  $\gamma$ -INF, TNF- $\alpha$ , IL-12 را که یک پروتئین ترشحی هتروداایمر با وزن مولکولی 70 کیلودالتون است را که سیتوتوکسیسته سلولی را در پی دارد، تولید می کند. سیتوتوکسیسته سلولی و تولید آنتی ژن علیه غشای میلینی منجر به دمیلائناسیون می شود. الگوهای متفاوتی برای سنتز سایتوکاین ها در بیماری های خودایمنی نظیر ام اس وجود دارند. افزایش بیان TNF- $\alpha$  منجر به افزایش بیان<sup>1</sup> VCAM و لذا نفوذ بیشتر سلول های T به سد خونی- مغزی می شود. آزمایشات انجام شده بر روی پلاک های مغزی در این بیماران نشان از افزایش سطح رادیکال های آزاد و کاهش سطح آنتی اکسیدان های مهمی چون گلوکاتایون، آلفاتوکوفرولو اسیداوریک دارد. رادیکال های آزاد به طور غیرمستقیم بیان ژن های از قبیل VCAM-1 و ICAM-1 که در پاتوژنز MS و EAE نقش دارند را افزایش می دهند [11].

برای بهبود بیماری ام اس باید در ابتدا به سست کردن و از بین بردن پلاک های مغزی توجه شود و سپس باید میلیون از نو ساخته و موادی به بیمار داده شود که مانع از بازگشت دوباره بیماری شود، همچنین باید اثراتی که در اثر بیماری ام اس در بدن به وجود آمده را با دادن موادی بهبود بخشید. مواد آنتی اکسیدان و ضد التهاب نقش بسزایی در بهبود این بیماری دارند. ادامه به بررسی اثر احتمالی موادی که تا حدودی از بین برنده تغییرات به وجود آمده به وسیله بیماری مالتیپل اسکلروزیس هستند، پرداخته می شود.

### روش تحقیق

به منظور بررسی و گردآوری اطلاعات برای عنوان " مروری بر احتمال تاثیر چند ماده ساده و طبیعی بر روی بیماری خود ایمنی مالتیپل اسکلروزیس (MS) "، از مقالات متعدد موجود در پایگاه های معتبر داخلی و خارجی همچون: [http://www.google.com/advanced\\_search/](http://www.google.com/advanced_search/) (گوگل پیشرفته)، [www.ncbi.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nih.gov/pubmed/) (پابمد) و... با کلمات کلیدی همچون کروسین، گزنه و... استفاده شده است.

### یافته ها

کوله کلسیفرول:

ویتامین D، ویتامین محلول در آبی است که در پوست با واسطه نور خورشید سنتز و یا از طریق خوراکی وارد بدن می شود، در کبد متابولیزه و به صورت 25- هیدروکسی ویتامین در آمده، سپس در کلیه به فرم فعال آن، یعنی 1,25- هیدروکسی  $D_3$  در می آید [12]. Helen Wiseman در پژوهش خود به این نتیجه رسید کوله کلسیفرول آنتی اکسیدان قوی است [13] و Hayes با مطالعه بر روی مدل های موش EAE به بررسی ویتامین  $D_3$  به عنوان مهارکننده طبیعی بیماری ام اس پرداخته است [14]. Giuseppe Penna براساس بررسی های خود بیان کرده است که استفاده از ویتامین D منجر به افزایش سلول های T تنظیم کننده می شود. کلسیتریول، لنفوسیت های Th1 و سلول های دندریتیک را کنترل نموده و سایتوکاین های پیش التهابی چون  $\gamma$ -INF و IL2 و TNF- $\alpha$  را کاهش می دهد و در طرف مقابل میزان IL-10 را افزایش می دهد [15]. Ghasami k و همکاران به این نتیجه رسیدند که ویتامین  $D_3$  باعث کاهش نیتريت اکساید (یکی از عوامل مخرب سیستم

<sup>1</sup> - Vascular cell adhesion protein

<sup>2</sup> - 1,25-dihydroxyvitamin  $D_3$



ایمنی و یک فاکتور مهم در تخریب میلین) می شود [۱۶]. بنابراین کوله کلسیفرول می تواند باعث کاهش شدت بیماری و تاخیر حمله بیماری شود. علاوه بر این تحقیقات نشان می دهد، افرادی که در معرض نور خورشید قرار دارند، روند پیشرفت بیماری در آن ها کندتر می باشد [۱۷].

در پژوهشی که Elias S. Sotirchos و همکاران در سال ۲۰۱۶ به منظور مطالعه مشخصات ایمنی و توصیف اثرات ایمنی در مقابل دوز بالا و پایین مکمل کوله کلسیفرول در بیماران مبتلا به ام اس انجام دادند به این نتیجه رسیدند که تزریق دوز بالای کوله کلسیفرول ارتباط بسیار مستقیمی با کاهش میزان سلول های خاخره لنفوسیت های T نوع CD4<sup>+</sup> و اینترلوکین ۱۷ و همچنین ارتباط مستقیمی با افزایش میزان لنفوسیت های T نوع CD4<sup>+</sup> بالغ فعال نشده دارد. در آخر با بررسی داده ها این نتیجه حاصل شد که تزریق روزانه مکمل کوله کلسیفرول به میزان ۱۰۴۰۰ IU آثار ایمنی پلیوتروپی مؤثری را بر روی بیماران مبتلا به ام اس دارا است [۱۸].

کندر:

کندر، صمغ درختی خاردار، با ارتفاع تقریبی ۲ متر است. از گیاه کندر برای مهار پروستوگلاندین ها [۱۹] و لکوترین ها و در نتیجه مهار التهابات مغز استفاده شده که به درمان بیماری ام اس کمک می کند [۲۰]. مشتقات بوزولیک اسید موجود در کندر به خصوص استیل-۱۱-کتوبوزولیک اسید، از لحاظ فارماکولوژی بسیار فعال بوده و به طور خاص باعث مهار لکوترین اندوژن می گردد [۲۱]. برخلاف داروهای استروئیدی ضد التهاب، عصاره کندر فاقد خاصیت اسیدزایی در دستگاه گوارش می باشد. عصاره کندر به خصوص اسیدبوزولیک یک پنتاسیلیک تری ترپنوئید و مشتقات استیله آن بر روی تولید آنتی بادی ها و مصونیت سلولی از تخریب و آسیب اثر می گذارد [۲۲]. اسیدبوزولیک یک مهارکننده بسیار قوی لیپوآکسی ژناز می باشد و از این طریق تولید لکوترین ها را مهار می کند، به خصوص LTB-۴ که عامل کموتاکیک فعال است [۲۱]. نفت کندر (*Boswellia Serrata*) اکسیژن را از خون به مغز می رساند. انتشار این روغن عطر گرم و نیروبخشی ایجاد می کند که مغز را از خواب بیدار می کند و توانایی حفظ و استفاده از اطلاعات را افزایش می دهد [۲۳]. استفاده این ماده موضعی است، به طوری که یا آن را بو می کنند و یا این که به آب حمام اضافه می کنند. کندر نفت می تواند از سد خونی مغزی عبور کند، اثر نیرومندی بر مسائل عصبی و عضلانی بگذارد و محرک سیستم عصبی فرد باشد [۲۴].

Sashwati Roy و همکاران که در سال ۲۰۰۵ در پژوهشی به مطالعه صفحه نمایش ژنوم انسان برای شناسایی اساس ژنتیکی اثرات ضد التهابی کندر در اندوتلیال عروق پرداختند. از ۵۲۲ ژن القا شده به وسیله HMEW TNF alpha، ۱۱۳ ژن به طور واضح به درمان BE (*Boswellia extract*) حساس بودند. این ژن ها به طور مستقیم به التهاب، چسبندگی سلول و برنامه ریزی جهت تخریب پروتئین ها مربوط بودند. BE از بیان TNF alpha القاشده متالوپروتئینازهای ماتریکس و همچنین از بیان القاکننده های آپوپتوزیس جلوگیری می کند. آن ها به طور چشمگیرتری بیان TNF alpha القایی از ICAM-۱ و VCAM-۱ که به BE حساس می شوند را مشاهده کردند. بنابراین BE از بیان ژن VCAM-۱ جلوگیری به عمل می آورد [۲۵].

کروسین:

کروسین یکی از چند کاروتنوئید محدود موجود در طبیعت است که به آسانی در آب حل می شود. کروسین در زعفران و گل یاسمن یافت می شود. این دی استر تشکیل شده از جنیتوس دی ساکارید و کروسین اسید کربوکسیلیک است. کروسین در حفاظت از سلول های مغزی نقش دارد و مانع از آسیب به سلول های میکروگلیا [۲۶] و از سلول های PC۱۲ در برابر MPP



محافظت میکند، هم چنین سبب مهار اختلال در میتوکندری و کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی می شود و از این طریق از دمیلبه شدن و از بین رفتن نورون ها جلوگیری می کند [۲۷].

Poma, Anna و همکاران به بررسی خواص زعفران پرداختند و اثرات ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی آن (به دلیل وجود کروسین در زعفران) را مشاهده کردند [۲۸]. رئوف سرشوری و همکاران در سال ۲۰۱۴ در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند؛ کروسین یک عامل محافظت نورونی قوی است [۲۹]. همچنین André M. Deslauriers و همکاران در پژوهش خود به بررسی تاثیر کروسین در بیماری ام اس پرداخته و بدین منظور با بررسی روی موش های مدل آنسفالومیلیت دریافتند که بیان ژن های التهابی در نخاع سرکوب و سبب تخریب نشدن میلین و ارتشاح لنفوسیت های T و همچنین فعال سازی ماکروفاژهای کاهش یافته می شود [۳۰]. Sh. Ghaffari و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی خاصیت آنتی اکسیدانی زعفران پرداختند. و با دادن زعفران به موش مدل بیماری ام اس، مشاهده کردند که به طور قابل توجهی وضعیت آنتی اکسیدانی بدن موش به حد نرمال رسیده است [۳۱]. Serdar Oruca طی پژوهش های خود دریافت کروسین یک عامل آنتی اکسیدانی قوی است [۳۲].

تاثیر امگا۳:

امگا۳، از دسته موادی است که نقش آنتی اکسیدانی دارد [۳۳]. همچنین طبق مطالعات صورت گرفته امگا۳ به طور قابل توجهی سطح MMP-۹ را در RRMS کاهش می دهد و ممکن است به عنوان یک مدولاتور ایمنی بدن که منافع درمانی بالقوه در بیماران مبتلا به ام اس دارد، عمل کند [۳۴]. L. Shinto و همکاران در سال ۲۰۰۸ پژوهشی با هدف اصلی بررسی اثر اسید چرب امگا۳ روی ۹ (MMP-۹) matrix metalloproteinase که به وسیله سلول های ایمنی در مالتیپل اسکلروزیس تولید می شود دریافتند امگا۳ به طور قابل توجهی سطح MMP-۹ را در RRMS کاهش می دهد و ممکن است به عنوان یک مدولاتور ایمنی بدن که منافع درمانی بالقوه در بیماران مبتلا به ام اس دارد، عمل کند Maclean CH [۳۵]. در سال ۲۰۰۵ طی پژوهش خود دریافت امگا۳ می تواند بیماری های عصبی را درمان کند [۳۶]. S. C. Dyall و همکاران در سال ۲۰۰۸ طبق مطالعات خود با در نظر گرفتن اینکه سیستم عصبی مرکزی از سری امگا۶ و امگا۳ غنی شده است، دریافتند حضور این اسیدهای چرب به عنوان اجزای ساختاری، غشاهای عصبی را تحت تاثیر قرار می دهد [۳۷]. Michael J. Zhang در سال ۲۰۱۲ طی پژوهش خود دریافت اسیدهای چرب امگا۳ دارای خواص ضدالتهابی است، بنابراین در درمان بیماری های التهابی و خودایمنی مفید است [۳۸].

میخک:

میخک درختی است کوچک و مخروطی شکل که برگ های آن هیچ وقت زرد نمی شود و در تمام طول سال سبز است. خشک شده درخت میخک از دو هزار سال پیش به عنوان ادویه بکار می رفته است. Kwang-Geun Lee و همکاران در سال ۲۰۰۱ عصاره میخک را تهیه کرده و دریافتند ترکیبات اصلی میخک اوژنول و اوژنیل استات است و مشاهده کردند فعالیت آنتی اکسیدانی عصاره جوانه میخک و ترکیبات اصلی رایحه آن، با فعالیت آنتی اکسیدان طبیعی a-توکوفرول (ویتامین E) قابل مقایسه است [۳۹]. میخک تقویت کننده مغز بوده و ضعف اعصاب را درمان می کند. روغن میخک خاصیت ضدالتهابی دارد. روغن میخک می تواند برای درمان ناراحتی هایی مانند از دست دادن حافظه، اضطراب و افسردگی به کار می رود. سطح آنتی اکسیدانی با منبع ORAC Score (Oxygen Radical Absorption Capacity) سنجیده می شود و خاصیت آنتی اکسیدانی میخک ORAC ۳۱۴،۴۴۶ است. و در مقایسه با موادی مثل دارچین، پونه، زنجبیل، کشمش، شاه توت،





شکلات تلخ و ... دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار بالاتری می باشد [۴۰]. İlhami Güçlü et al. با استفاده از آزمون های آنتی اکسیدانی مختلف خواص آنتی اکسیدانی جوانه میخک و اسطوخودوس را مورد بررسی قرار داد و دریافت کل ترکیبات فنولی موجود در جوانه میخک و اسطوخودوس معادل گالیک اسید است [۴۱].

گزنه:

گزنه گیاهی علفی و پایا با ساقه ای منشعب است. گیاهان وحشی مثل گزنه انرژی بسیاری دارند زیرا در شرایط سخت رشد می کنند. بنابراین احتمالاً می تواند ضعف و خستگی ناشی از بیماری ام اس را بهبود بخشد. به دلیل اینکه دارای مقدار زیادی منیزیم است (۳۷۵ میلی گرم) [۴۲]، می تواند به تنهایی ۹۰٪ در درمان ام اس موثر باشد. بر طبق مطالعات وسیع و منابع علمی موجود خاصیت ضد التهابی گیاه گزنه ثابت شده است [۴۳]. اثری ای مشابه با نیش زنبور عسل دارد. طبق مطالعات مختلف نیش زنبور در بهبودی بیماری ام اس مفید است. همچنین عصاره آبی گزنه دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشد و همچنین ضد درد است [۴۴]. Carla Marrassini و همکاران در سال ۲۰۱۰ طی پژوهش خود دریافتند گزنه خاصیت ضد التهابی و ضد درد دارد و کلروژنیک اسید که جزء اصلی آن است تا حدودی مسئول این فعالیت است [۴۵].

گوجه فرنگی سبز و سیب:

نتایج یک مطالعه نشان می دهد که توماتیدین - ترکیبی در گوجه فرنگی سبز - نه تنها موجب افزایش رشد و قدرت عضلانی می شود، بلکه از تحلیل رفتن عضلات بر اثر بیماری، جراحی یا افزایش سن جلوگیری می کند. محققان با انجام تحقیقی در رژیم غذایی موش های سالم، گوجه فرنگی سبز قرار دادند، پس از مدتی به این نتیجه رسیدند که موش هایی که گوجه فرنگی سبز مصرف کردند، عضلات بزرگتری پیدا می کنند و عضلات آنها نیز قوی تر می شود اما در عین حال وزن بدن این موش ها افزایش نمی یابد. محققان، پروتئینی را کشف کرده اند که با بالا رفتن سن باعث ضعف ماهیچه ها و آتروفی آنها می شود. دانشمندان دانشگاه آیوا به طور تصادفی دو ترکیب طبیعی پیدا کرده اند که یکی از آنها در سیب و دیگری در گوجه فرنگی سبز وجود دارد، این دو ترکیب فعالیت این پروتئین را در عضلاتی که پیر شده اند کاهش می دهد. این پروتئین که ATF4 نام دارد، حالت ژن را در اسکلت ماهیچه ها تغییر داده و باعث کاهش سنتز پروتئین ماهیچه و قدرت و حجم آن می شود [۴۶]. تیم تحقیقات دو ترکیب اورسولیک اسید [۴۷] که در پوست سیب وجود داشته و توماتیدین را که در گوجه فرنگی سبز پیدا می شود را شناسایی کرده و متوجه شدند آنها می توانند باعث جلوگیری از بین رفتن ماهیچه ها توسط گرسنگی و عدم فعالیت شوند. کریستوفر آدامز می گوید اسید اورسولیک و توماتیدین به طور بالقوه ابزاری برای کنار زدن ضعف و آتروفی ماهیچه ها در دوران پیری هستند. تیم آدامز متوجه شدند که اورسولیک اسید و توماتیدین ضعف و آتروفی عضلات ناشی از سن در موش ها را کاهش داده اند. دانشمندان دریافتند که هر دوی این ترکیبات حجم یا توده ماهیچه ها را به مقدار ۱۰٪ افزایش داده و از آن مهم تر کیفیت یا قدرت ماهیچه ها را به میزان ۳۰٪ افزایش داده اند. Michael Christopher Dyle در سال ۲۰۱۵ طبق پژوهش های خود نتیجه گیری کردند که توماتیدین باعث تحریک سیگنالینگ و آنابولیزم mTORC1 و در نهایت منجر به تجمع پروتئین و میتوکندری و رشد سلول می شود. هم چنین بازایی پیشرفته از آتروفی عضلانی اسکلتی کاهش میابد [۴۸]. Riki Ogasawara و همکاران در سال ۲۰۱۳ طی پژوهش های خود دریافتند اورسولیک اسید یک محرک قوی آنابولیزم پروتئین عضلات است [۴۹].



### بحث و نتیجه گیری

با توجه به پژوهش‌ها و تحقیقات صورت گرفته پیرامون آثار مختلف مواد گیاهی در روند بهبود عوارض و علائم بیماری ام‌اس، احتمال می‌رود مواد هم‌چون گزنه، کروسین، کوله‌کلسیفرول، کندر، امگا۳، میخک، گوجه فرنگی سبز و سیب دارای اثرگذاری بهتر و کم‌عارضه‌تری نسبت به مواد دیگر دارا باشند.

کوله‌کلسیفرول دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که سبب کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و سلول‌های T مخرب می‌شود. همچنین باعث مهار نیتريت اکساید می‌شود. بنابراین باعث تاخیر در حمله بیماری می‌شود و می‌تواند بیماری ام‌اس را مهار کند.

کندر خاصیت ضد درد و ضد التهابی داشته و از بیان VCAM-1 جلوگیری می‌کند. همچنین بر روی تولید آنتی‌بادی‌ها و مصونیت سلولی از تخریب و آسیب اثر می‌گذارد.

کروسین یک عامل محافظت نورونی قوی است. و مانع از آسیب دیدن سلول‌های میکروگلیا و دمی‌لینه شدن نورون‌ها می‌شود و همچنین باعث کاهش التهاب عصبی می‌شود.

امگا۳ به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کرده MMP-9 را کاهش می‌دهد.

میخک خاصیت ضدالتهابی داشته و یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی است.

گزنه دارای انرژی و منیزیم زیادی می‌باشد و باعث از بین رفتن خستگی و بی‌حالی ناشی از ام‌اس می‌شود. همچنین اثر ضد التهابی نیز دارد.

گوجه فرنگی سبز با داشتن توماتیدین و سیب با داشتن اورسولیک اسید با کاهش پروتئین ATF4 مانع از آتروفی عضلات می‌شود و قدرت و حجم ماهیچه‌ها را افزایش می‌دهد.

### منابع

- Harlow, D.E., J.M. Honce, and A.A. Miravalle, *Remyelination therapy in multiple sclerosis*. *Frontiers in neurology*, ۲۰۱۵. ۶.
- Faguy, K., *Multiple Sclerosis: An Update*. *Radiologic technology*, ۲۰۱۶. ۸۷(۵): p. ۵۲۹-۵۵۰.
- Hollenbach, J.A. and J.R. Oksenberg, *The immunogenetics of multiple sclerosis: a comprehensive review*. *Journal of autoimmunity*, ۲۰۱۵. ۶۴: p. ۱۳-۲۵.
- Organization, W.H., *Atlas: Multiple sclerosis resources in the world* ۲۰۰۸. ۲۰۰۸.
- Conti, P. and D. Kempuraj, *Important role of mast cells in multiple sclerosis*. *Multiple sclerosis and related disorders*, ۲۰۱۶. ۵: p. ۷۷-۸۰.
- Wu, H., et al., *Caveolin-1 Is Critical for Lymphocyte Trafficking into Central Nervous System during Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*. *The Journal of Neuroscience*, ۲۰۱۶. ۳۶(۱۹): p. ۵۱۹۳-۵۱۹۹.
- Xie, Z.-X., et al., *Role of the immunogenic and tolerogenic subsets of dendritic cells in multiple sclerosis*. *Mediators of inflammation*, ۲۰۱۵. ۲۰۱۵.
- Grigoriadis, N. and V. Pesch, *A basic overview of multiple sclerosis immunopathology*. *European Journal of Neurology*, ۲۰۱۵. ۲۲(S۲): p. ۳-۱۳.
- Koudriavtseva, T. and C. Mainero, *Role of Innate Immunity in Multiple Sclerosis*. *Austin J Mult Scler & Neuroimmunol*, ۲۰۱۵. ۲(۱): p. ۱۰۰۷.
- Magrone, T., M.A. Russo, and E. Jirillo, *Role of immune cells in the course of central nervous system injury: modulation with natural products*. *Current pharmaceutical design*, ۲۰۱۶. ۲۲(۶): p. ۷۰۱-۷۰۸.
- Ohl, K., K. Tenbrock, and M. Kipp, *Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action*. *Experimental neurology*, ۲۰۱۶. ۲۷۷: p. ۵۸-۶۷.



- Kollitz, E.M., et al., *Molecular cloning, functional characterization, and evolutionary analysis of vitamin D receptors isolated from basal vertebrates*. PloS one, ۲۰۱۵. ۱۰(۴): p. e۰۱۲۲۸۵۳. ۱۲.
- Wiseman, H., *Vitamin D is a membrane antioxidant Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action*. FEBS letters, ۱۹۹۳. ۳۲۶(۱-۳): p. ۲۸۵-۲۸۸. ۱۳.
- Hayes, C.E., *Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis*. Proceedings of the Nutrition Society, ۲۰۰۰. ۵۹(۰۴): p. ۵۳۱-۵۳۵. ۱۴.
- Penna, G. and L. Adorini, *۱ $\alpha$ , ۲۵-dihydroxyvitamin D $\gamma$  inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation*. The Journal of Immunology, ۲۰۰۰. ۱۶۴(۵): p. ۲۴۰۵-۲۴۱۱. ۱۵.
- Ghasami, K., et al., *The effect of vitamin D $\gamma$  on nitric oxide levels in patients with multiple sclerosis*. Arak Medical University Journal, ۲۰۱۰. ۱۳(۲): p. ۱۱۹-۱۲۴. ۱۶.
- Bäärnhielm, M., *Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiological studies on environmental and genetic risk factors*. ۲۰۱۶. ۱۷.
- Sotirchos, E.S., et al., *Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis*. Neurology, ۲۰۱۶. ۸۶(۴): p. ۳۸۲-۳۹۰. ۱۸.
- Verhoff, M., et al., *Tetra-and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E $\gamma$  synthase-۱*. Journal of natural products, ۲۰۱۴. ۷۷(۶): p. ۱۴۴۵-۱۴۵۱. ۱۹.
- Hartmann, R.M., et al., *Boswellia serrata has beneficial anti-inflammatory and antioxidant properties in a model of experimental colitis*. Phytotherapy Research, ۲۰۱۴. ۲۸(۹): p. ۱۳۹۲-۱۳۹۸. ۲۰.
- Scior, T., et al., *Interference of boswellic acids with the ligand binding domain of the glucocorticoid receptor*. Journal of chemical information and modeling, ۲۰۱۴. ۵۴(۳): p. ۹۷۸-۹۸۶. ۲۱.
- Schrott, E., et al., *Extract from gum resin of Boswellia serrata decreases [IA. sub. ۲]-antibody in a patient with " Late onset Autoimmune Diabetes of the Adult"(LADA)*. Phytotherapy: International Journal of Phytotherapy & Phytopharmacology, ۲۰۱۴. ۲۱(۶): p. ۷۸۶-۷۸۷. ۲۲.
- اله, ع.ح., م. فریبرز, ط. لیلیا, اثر عصاره هیدروالکلی و آبکی کندر بر روی یادگیری و حافظه شرطی. ۲۳.
- Majdinasab, N., et al., *Effect of Boswellia serrata on cognitive impairment in multiple sclerosis patients*. Journal of Herbal Medicine, ۲۰۱۶. ۲۴.
- Roy, S., et al., *Human genome screen to identify the genetic basis of the anti-inflammatory effects of Boswellia in microvascular endothelial cells*. DNA and cell biology, ۲۰۰۵. ۲۴(۴): p. ۲۴۴-۲۵۰. ۲۵.
- Nam, K.N., et al., *Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells*. European journal of pharmacology, ۲۰۱۰. ۶۴۸(۱): p. ۱۱۰-۱۱۶. ۲۶.
- Zhang, G.-F., Y. Zhang, and G. Zhao, *Crocetin protects PC۱۲ cells against MPP+ -induced injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and ER stress*. Neurochemistry international, ۲۰۱۵. ۸۹: p. ۱۰۱-۱۱۰. ۲۷.
- Poma, A., et al., *Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocus*. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents), ۲۰۱۲. ۱۱(۱): p. ۳۷-۵۱. ۲۸.
- Sarshoori, J.R., M.H. Asadi, and M.T. Mohammadi, *Neuroprotective effects of crocin on the histopathological alterations following brain ischemia-reperfusion injury in rat*. Iranian journal of basic medical sciences, ۲۰۱۴. ۱۷(۱۱): p. ۸۹۵. ۲۹.
- Deslauriers, A.M., et al., *Neuroinflammation and endoplasmic reticulum stress are coregulated by crocin to prevent demyelination and neurodegeneration*. The Journal of Immunology, ۲۰۱۱. ۱۸۷(۹): p. ۴۷۸۸-۴۷۹۹. ۳۰.
- Ghaffari, S., H. Hatami, and G. Dehghan, *Saffron ethanolic extract attenuates oxidative stress, spatial learning, and memory impairments induced by local injection of ethidium bromide*. Research in pharmaceutical sciences, ۲۰۱۵. ۱۰(۳): p. ۲۲۲. ۳۱.
- Oruc, S., et al., *The antioxidant and antiapoptotic effects of crocin pretreatment on global cerebral ischemia reperfusion injury induced by four vessels occlusion in rats*. Life sciences, ۲۰۱۶. ۱۵۴: p. ۷۹-۸۶. ۳۲.
- Tayyebi-Khosroshahi, H., et al., *Effect of omega-۳ fatty acid on oxidative stress in patients on hemodialysis*. Iranian journal of kidney diseases, ۲۰۱۰. ۴(۴): p. ۳۲۲. ۳۳.





- Shinto, L., et al., *Omega-3 fatty acid supplementation decreases matrix metalloproteinase-9 production in relapsing-remitting multiple sclerosis*. Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, ۲۰۰۹. ۸۰(۲): p. ۱۳۱-۱۳۶. ۳۴.
- Shinto, L., et al., *A randomized pilot study of naturopathic medicine in multiple sclerosis*. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, ۲۰۰۸. ۱۴(۵): p. ۴۸۹-۴۹۶. ۳۵.
- MacLean, C.H., et al., *Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cognitive Function with Aging, Dementia, and Neurological Diseases: Summary*. ۲۰۰۵. ۳۶.
- Dyall, S. and A. Michael-Titus, *Neurological benefits of omega-3 fatty acids*. Neuromolecular medicine, ۲۰۰۸. ۱۰(۴): p. ۲۱۹-۲۳۵. ۳۷.
- Zhang, M.J. and M. Spite, *Resolvins: anti-inflammatory and proresolving mediators derived from omega-3 polyunsaturated fatty acids*. Annual review of nutrition, ۲۰۱۲. ۳۲: p. ۲۰۳-۲۲۷. ۳۸.
- Lee, K.-G. and T. Shibamoto, *Antioxidant property of aroma extract isolated from clove buds [Syzygium aromaticum (L.) Merr. et Perry]*. Food Chemistry, ۲۰۰۱. ۷۴(۴): p. ۴۴۳-۴۴۸. ۳۹.
- Cortés-Rojas, D.F., C.R.F. de Souza, and W.P. Oliveira, *Clove (Syzygium aromaticum): a precious spice*. Asian Pacific journal of tropical biomedicine, ۲۰۱۴. ۴(۲): p. ۹۰-۹۶. ۴۰.
- Gülçin, İ., M. Elmastaş, and H.Y. Aboul-Enein, *Antioxidant activity of clove oil—A powerful antioxidant source*. Arabian Journal of Chemistry, ۲۰۱۲. ۵(۴): p. ۴۸۹-۴۹۹. ۴۱.
- Taylor, K., *Biological Flora of the British Isles: Urtica dioica L*. Journal of Ecology, ۲۰۰۹. ۹۷(۶): p. ۱۴۳۶-۱۴۵۸. ۴۲.
- Riehemann, K., B. Behnke, and K. Schulze-Osthoff, *Plant extracts from stinging nettle (Urtica dioica), an antirheumatic remedy, inhibit the proinflammatory transcription factor NF-κB*. FEBS letters, ۱۹۹۹. ۴۴۲(۱): p. ۸۹-۹۴. ۴۳.
- Gülçin, I., et al., *Antioxidant, antimicrobial, antiulcer and analgesic activities of nettle (Urtica dioica L.)*. Journal of ethnopharmacology, ۲۰۰۴. ۹۰(۲): p. ۲۰۵-۲۱۵. ۴۴.
- Marrassini, C., et al., *Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of Urtica urens L*. Phytotherapy Research, ۲۰۱۰. ۲۴(۱۲): p. ۱۸۰۷-۱۸۱۲. ۴۵.
- Schakman, O., et al., *Mechanisms of muscle atrophy induced by glucocorticoids*. Hormone Research in Paediatrics, ۲۰۰۹. ۷۲(Suppl. ۱): p. ۳۶-۴۱. ۴۶.
- Kunkel, S.D., et al., *Ursolic acid increases skeletal muscle and brown fat and decreases diet-induced obesity, glucose intolerance and fatty liver disease*. PloS one, ۲۰۱۲. ۷(۶): p. e۳۹۳۳۲. ۴۷.
- Dyle, M.C., et al., *Systems-based discovery of tomatidine as a natural small molecule inhibitor of skeletal muscle atrophy*. Journal of Biological Chemistry, ۲۰۱۴. ۲۸۹(۲۱): p. ۱۴۹۱۳-۱۴۹۲۴. ۴۸.
- Ogasawara, R., et al., *Ursolic acid stimulates mTORC1 signaling after resistance exercise in rat skeletal muscle*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, ۲۰۱۳. ۳۰۵(۶): p. E۷۶۰-E۷۶۵. ۴۹.