

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

چکیده

مهدی شفیعی اردستانی^{*۱}

هادی فتحی مقدم^۲، علی اصغر همتی^۳

زهرا نظری^۳

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 شریف‌واقدی، کوی
شهید محسن سلطانی، بن‌بست فرح‌بخش، پلاک ۸/۱۰
تلفن: ۰۹۱۳-۳۱۶۸۰۵۸
email: shafieeardestani@razi.tums.ac.ir

مقدمه

بیماری پارکینسون (Parkinson's disease) یک اختلال مزمن و التهابی پیشرونده عصبی، حاصل از دژنراسیون نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم هسته سیاه ناحیه نایگرواستریاتوم مغز انسان یا حیوان است که منجر به بروز اختلالاتی نظیر سفتی عضلانی، کندی غیرطبیعی حرکات، لرزش و ناپایداری وضعیتی می‌گردد. این علائم ممکن است با علائم دیگری چون افزایش بزاق، بیوست 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.^۱ بیشتر تغییرات ظاهری که در بیماری پارکینسون مشاهده می‌شوند مربوط به آسیب‌های وارده به بخش متراکم هسته سیاه Substantia Nigra Pars Compacta (SNc) بوده که معمولاً به صورت ماکروسکوپی هم قابل مشاهده است. این آسیب با دپیگمانه شدن

زمینه و هدف: آنزیم سیکلواکسیژناز از مهمترین آنزیم‌های مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است. در تازه‌ترین تحقیقات اثر تخریبی از آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ بر سلول‌های عصبی مغز انسان دیده شده است به طوری که این آنزیم احتمالاً در پاتوفیزیولوژی بعضی بیماری‌های عصبی نظیر اسکروز 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 به تخریب یک‌طرفه بخش متراکم هسته سیاه شد و سپس به حیوانات تحت بررسی داروهای آسپیرین (مهارکننده غیر اختصاصی سیکلواکسیژناز-۲) و سلکوکسیب (مهارکننده اختصاصی سیکلواکسیژناز-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 مورپرولوگو مورد ارزیابی قرار گرفت. 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 سیکلواکسیژناز-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، سیکلواکسیژناز-۲، بیماری پارکینسون.

SNc خصوصاً ناحیه شکمی- جانبی همراه است. این علامت در ۶۰ الی ۷۵ درصد افرادی که کالبد شکافی شده‌اند و در زمان حیات دارای علائم بیماری پارکینسون بوده‌اند قابل تشخیص بوده و مربوط به انحطاط نورون‌های دوپامینرژیک حاوی نورومالین می‌باشد. در ضمن سایر هسته‌های پیگمانته در ساقه مغزی نظیر لوكوس سرولتوس و هسته واگی پشتی هم تحت تاثیر قرار می‌گیرد. ضایعاتی در مرکز هسته آمیگدالوئید مشاهده می‌شود، این ضایعات در هسته‌هایی که انشعابات به کورتکس مخچه می‌فرستند و یا هسته‌هایی که غدد درون ریز یا دستگاه اتونوم را کنترل می‌کنند، نیز دیده می‌شود.^۲ پس از آزادسازی آراشیدونیک اسید از غشای لیپیدی، ایزوآنزیم‌هایی تحت عنوان سیکلواکسیژناز 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

است) در حالی که آنزیم سیکلواکسیژناز II آنزیمی القا شونده است و در شرایطی مثل التهاب، استرس، دژنراسیون اعصاب و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های عصبی، سرطان و متاستازها و سیتوکین‌ها، افزایش ناگهان پیدا می‌کند و به همین 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 E₁ و F_{2α} می‌باشد همچنین سیکلواکسیژناز II هم مسئول تولید پروستاگلاندین E₂ می‌باشد.^۳ در تازه‌ترین تحقیقات اثر تخریبی از آنزیم سیکلواکسیژناز-2 بر سلول‌های عصبی مغز انسان دیده شده است به طوری که این آنزیم احتمالاً در پاتوفیزیولوژی بعضی بیماری‌های عصبی نظیر اسکروز 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 نحوه 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 محدوده 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 به صورت ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی بوده و دمای محیط نگهداری آنها ۲۳ ± ۲ 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) به کمک انجام تست‌های شناسایی بر روی آنها^۴ جهت تهیه محلول‌های لازم از آنها جهت تجویز خوراکی به حیوان با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم به‌ازای کیلوگرم، از حلال گلیسرین برای آسپیرین و دی متیل سولفوکساید برای داروی سلکوکسیب استفاده شد. غلظت‌ها به نحوی تنظیم شدند که محلول خوراکی در محدوده 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[®]) خریداری‌شده از 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 به وسیله کوتر، یک برش طولی از میان دو چشم تا میان گوش‌ها ایجاد گشت. بافت‌های پیوندی روی جمجمه به وسیله 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 نقطه هسته SNC سمت چپ (DV=۸/۲، ML=-۱/۶، AP=-۴/۸) جهت تخریب الکتریکی و ایجاد مدل حیوانی بیماری پارکینسون مشخص شد. در این مطالعه هسته SNC سمت چپ با الکتروود 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 به مدت 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 به‌اندازه حجم هسته به‌دست آمد، لذا آن جریان برای تخریب هسته مناسب تشخیص داده شد.^۷ پس از انجام تخریب هسته به‌وسیله بتادین محل جراحی 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

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 به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نشان داده شده‌اند. مقادیر با $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

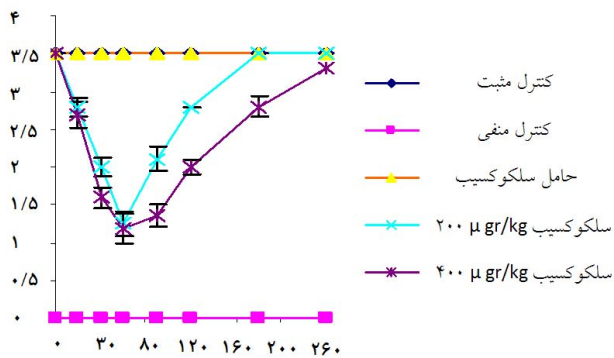
مقایسه گروه‌های دریافت‌کننده آسپیرین با گروه‌های شاهد و کنترل و حامل: گروه‌های دریافت‌کننده آسپیرین با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg در تمام زمان‌ها به استثنای زمان‌های ۰، ۲۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0/05$ با گروه‌های کنترل مثبت (تخریب هسته SNC) و شاهد تخریب و گروه دریافت‌کننده حامل آسپیرین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

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

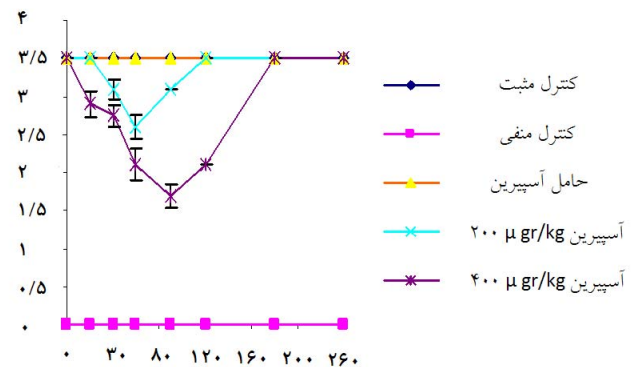
الف- حیوان را روی میز قرار داده، چنانچه حرکت نکرد و یا با تماس دست شروع به حرکت نمود، نیم نمره کم می‌شد، ب- دست راست حیوان را روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده، چنانچه حیوان حداقل به مدت ۱۰ ثانیه دست خود را از روی سکو برنداشت، نیم نمره می‌گرفت، ج- دست چپ حیوان روی سکویی به ارتفاع ۳ سانتی‌متر قرار داده، چنانچه حیوان حداقل به مدت 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 به مدت 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 به مدت 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 هسته SNC، حیوانات توسط اتر کشته شده و مغز خارج شده در محلول ۱۰٪ فرمالین به مدت 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 ناحیه مربوط به هسته SNC در

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 سلوکسیب		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 ۲۰۰ mg/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 ۴۰۰ mg/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 + سلوکسیب ۲۰۰ mg/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 + سلوکسیب ۴۰۰ mg/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



نمودار-۲: مقایسه گروه‌های سلوکسیب با شاهد، کنترل و حامل ($p < 0.05$)



نمودار-۱: مقایسه گروه‌های اسپیرین با شاهد، کنترل و حامل ($p < 0.05$)

به‌واسطه مهار تولید پروستاگلاندین E2 که مسئول تولید میانجی عصبی استیل کولین از طریق افزایش بیان مارکرهای کولینرژیک مثل کولین استیل ترانسفراز و ناقل و زیکولاراستیل کولین می‌باشد، باعث کاهش غلظت استیل کولین مغز شده و منجر به اختلال در حافظه فضایی در موش صحرایی می‌گردند. در صورتی که مهار کننده اختصاصی آنزیم سیکلو اکسیژناز-۱ فاقد این اثر می‌باشد.^{۱۰،۹} آنزیم سیکلو اکسیژناز-۲ تحت شرایط پراسترس خاصی مثل ایسکمی مغز، دژنراسیون نورون‌های عصبی و هرگونه التهاب و نیز در بیمارهای عصبی مانند پارکینسون، آلزایمر و مولتیپل اسکروزیس افزایش می‌یابد.^{۱۱،۱۲} افزایش سطح آنزیم سیکلو اکسیژناز-۲ در بیماری پارکینسون مشاهده شده و این افزایش در قسمت عقده‌های قاعده‌ای مغز دیده شده (خصوصاً در هسته SNC) ضمناً این افزایش در مغز بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون که فوت شده بودند هم دیده شده است. این مسئله به نوع تخریب هسته SNC وابسته نیست.^{۱۳،۱۴} 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 پارکینسون 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 پارکینسون و همینطور باعث جلوگیری از دژنراسیون نورون‌های عصبی هم در مدل‌های حیوانی و هم در انسان می‌شوند.^{۱۵،۱۶} معمولاً در بیماری پارکینسون ترکیبات اکسیدان باعث تبدیل اکسیداتیو دو پامین به دوپامین-کینون و کاهش میزان دو پامین مغز می‌شوند که این عمل به‌واسطه آنزیم سیکلو اکسیژناز (ناشی از تبدیل پروستاگلاندین G2 به

دریافت‌کننده اسپیرین و سلوکسیب: الف- گروه سلوکسیب با دوز 200 mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کننده اسپیرین با همین دوز به‌جز در زمان‌های ۰، ۱۸۰ و ۲۴۰ دقیقه در تمامی زمان‌ها دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ می‌باشد. ب- گروه سلوکسیب با دوز 400 mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کننده اسپیرین با همین دوز جز در زمان صفر و ۲۴۰ دقیقه در تمامی زمان‌ها دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ بود. ج- گروه سلوکسیب با دوز 400 mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کننده اسپیرین با دوز 200 mg/kg در تمامی زمان‌ها به‌جز زمان صفر دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ بود. د- گروه سلوکسیب 200 mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کننده اسپیرین با دوز 400 mg/kg فقط در زمان ۶۰ دقیقه دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ بود. در ضمن گروه سلوکسیب با دوز 400 mg/kg در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سلوکسیب با دوز 200 mg/kg در تمامی زمان‌ها به‌جز زمان‌های ۵ و ۲۰ دقیقه، دارای اختلاف معنی‌دار $p < 0.05$ 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 سیکلو اکسیژناز-۲ (سلوکسیب) به‌طرز چشمگیری بهتر از داروی مهارگر غیراختصاصی این آنزیم (اسپیرین) سفتی عضلانی را در موش‌های پارکینسونی کاهش داده و این فرض را تقویت می‌نماید آنزیم سیکلو اکسیژناز-۲ نقش مهم و اساسی در ایجاد سفتی عضلانی بیماری پارکینسون داراست. همچنین افزایش دوز در مورد هر دو داروی مورد استفاده باعث افزایش بهبود سفتی عضلانی شده است. مهار سیکلو اکسیژناز-۲

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 شده مغز و در نتیجه افزایش اثر مهاری دوپامین (ناشی از اثر برگیرنده‌های D4, D3, D2) بر فعالیت گابارژیک و استیل کولینرژیک هسته‌های گلوبولوس پالیدوم و دم دار و نهایتاً کاهش اثر مهاری این هسته‌ها باعث کاهش میزان استیل کولین شده و سفتی عضلانی کاهش می‌یابد. ج: اعمال اثرات مهاری بر رهایش گلوتامات یا اثر آنتاگونیستی برگیرنده‌های گلوتامات به واسطه مهار سیستم نیتریک اکساید و نهایتاً 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 به همین دلیل NSAIDها غالباً باعث افزایش فشار خون می‌شوند.^۳ مطالب ارائه شده در جهت توجیه نتایج به دست آمده در این پژوهش می‌باشد که اثبات تک‌تک دلایل فوق نیاز به بررسی کمی و آنالیزی سفتی عضلانی بیماری پارکینسون دارد.

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 به واسطه سیستم نیتریک اکساید و رادیکال‌های آزاد باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی مثل سلول‌های دوپامینرژیک می‌شود و مهار کننده‌های رهایش گلوتامات یا آنتاگونیست‌های گیرنده‌های 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 به علل زیر می‌باشد: الف: کاهش سطح استیل کولین و در نتیجه کاهش غلظت استیل کولین در پایانه انتهایی- حرکتی در عضلات و همچنین تداخل در

References

- Rakel RE. Conn's Current Therapy. 52nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 2004.
- 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.
- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8th ed. Stamford: Appleton and Lange: 2004.
- Parfitt K, Sweetman S. Martindale: The complete drug reference. 33th ed. Massachusetts: pharmaceutical Press: 1999.
- Delgado JN. Wilson and Gisvold's Text book of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. New York: Lippincott Raven: 2004.
- Paxino G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. San Diego: Academic Press Limited: 1997.
- Fathi-Moghaddam H, Kesmati M, Kargar HM. The effect of paraventricular lateral 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.
- Murprogo C. Effect of antiparkinson drug on a phenothiazine induced catatonia reaction. *Arch Int Pharma Co Dyn* 1962; 137: 48-90.
- Riechman W, Hokin LE. Acetylcholine releases prostaglandins from brain slices incubated in vitro. *J Neurochem*. 1987; 49: 1221-61.
- Rall JM, Mach SA, Dash PK. Intrahippocampal infusion cyclooxygenase-2 inhibitor attenuates memory acquisition in rats. *Brain Res*. 2003; 36: 273-76.
- Li RC, Row BW, Gozal E., et al. Cyclooxygenase-2 and intermittent hypoxia-induced spatial deficits in the rat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 49: 469-75.
- 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.
- McGeer PL, McGeer EG. Innate immunity, local inflammation, and degenerative disease. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2002. 29 review 3.
- Mladenović A, Perović M, Raicević N, Kanazir S, Rakić L, Ruzdžić 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Casper D, Yaparalvi U, Rempel N, Werner P. Ibuprofen protects dopaminergic neurons against glutamate toxicity in vitro. *Neurosci Lett* 2000; 289: 201-4.

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

Abstract

Shafiee Ardestani M.^{1*}
Fathi Moghaddam H.²
Hemmati A A.³
Nazari Z.³

1- Department of Medicinal
Chemistry and Radiopharmacy,
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

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-imbalance 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 administered 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.