فصلنامه

شناخت و کاربرد گیاهان دارویی

سال دوم، شماره ۲، پاییز ۸۸ صفحات ۱۵-۱

بررسی اثر اسید سیناپیک بر عدم تقارن حرکتی در موش‌های صحرائی نیمه پارکینسونی

کبری زارع [*1]، اکرم عیدی[1]، مهرداد روغنی[2]، علی حائری روحانی[1]

[1] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، گروه زیست شناسی، تهران

محل انجام پژوهش: دانشگاه خوارزمی تهران

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۲۰ **تاریخ پذیرش:** ۹۰/۸/۱۰

چکیده

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده‌ای با علائمی چون کندی در انجام حرکت، لرزش استراحت، سفتی عضلات و ناپایداری تعادلی است. با توجه به تاثیر محافظت نورونی و آنتی‌اکسیدانی اسید سیناپیک، هدف این بررسی تعیین اثر این ماده بر عدم تقارن حرکتی در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌باشد. در تحقیق تجربی حاضر، موش‌های صحرایی به تعداد ۶۰ سر به ۶ تقسیم شدند: گروه شاهد، شاهد با تیمار اسید سیناپیک در دو دوز، ضایعه دیده و ضایعه دیده با تیمار با اسید سیناپیک. مدل تجربی بیماری پارکینسون توسط تزریق ۶ - هیدروکسی دوپامین به داخل استریاتوم ایجاد گردید. گروه‌های شاهد و ضایعه دیده تحت تیمار، روزانه ۱۰ یا ۲۰ میلی‌گرم اسید سیناپیک را در سه نوبت قبل از جراحی دریافت نمودند. در هفته دوم پس از جراحی، رفتار چرخشی بدنبال تزریق آپومورفین در طی یک ساعت اندازه‌گیری گردید. تیمار موش‌های ضایعه دیده با اسید سیناپیک در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌دار در تعداد چرخش‌ها گردید ($p< ۰/۰۵$). پیش درمان با اسید سیناپیک دارای اثر حفاظتی در برابر توکسیسیتی ۶ - هیدروکسی دوپامین در مدل تجربی بیماری پارکینسونی می‌باشد که با کاهش رفتار چرخشی و عدم تقارن حرکتی همراه است.

واژه‌های کلیدی: اسید سیناپیک، بیماری پارکینسون، عدم تقارن حرکتی، رفتار چرخشی، آپومورفین

مقدمه

بیماری پارکینسون یک اختلال عصبی پیشرونده با علائمی چون کندی در انجام حرکت (Bradykinesia)، لرزش استراحت، سفتی عضلات و ناپایداری تعادلی است (۱). برادی‌کینزیا یا کندی حرکات از مهم‌ترین علائم عدم کارکرد مناسب عقده‌های قاعده‌ای در بیماران پارکینسونی است. برهم خوردن تعادل آخرین عارضه‌ای است که ممکن است در بیماری پارکینسون ایجاد شود ولی به شدت برای شخص بیمار ایجاد مشکل می‌کند. علت اصلی ایجاد این موضوع انحطاط سلول‌های گلوبوس پالیدوس شناخته شده است. از دست دادن تعادل عمدتا در مراحل پیشرفته بیماری مشاهده می‌شود. برهم خوردن تعادل منجر به شکسته‌شدن استخوان ران در بیماران می‌شود (۲). علت مشترک بین تمامی اختلالات مرتبط با بیماری پارکینسون از بین رفتن نورون‌ها در ماده سیاه (Substantia nigra) خصوصا نورون‌های دوپامینرژیک در بخش pars-compacta شناخته شده است. مهم‌ترین ویژگی پاتولوژیک و بیوشیمیایی بیماری پارکینسون افت

* مسئول مکاتبات:

نورون‌های دوپامینرژیک در pars compacta در ماده سیاه است. در عقده‌های قاعده‌ای میانکنش بین چندین میانجی عصبی شناخته شده است از جمله مسیر دوپامینرژیک از جسم سیاه به هسته دم‌دار و پوتامن، مسیر گاباارژیک از هسته دم‌دار و پوتامن به گلوبوس پالیدوس و جسم سیاه، مسیر کولینرژیک از قشر مغز به هسته دم‌دار و پوتامن و مسیرهای متعدد از ساقه مغز که نوراپی‌نفرین، سروتونین، انکفالین و چندین نوروترانسمیتر دیگر در هسته‌های قاعده‌ای و نیز در سایر بخش‌های مغز را ترشح می‌کنند. علاوه بر مسیرهای فوق، چندین مسیر گلوتاماترژیک نیز وجود دارند که بخش اعظم سیگنال‌های تحریکی را تأمین می‌کنند که باعث متعادل شدن سیگنال‌های مهاری انتقال یافته به ویژه دوپامینرژیک، گاباارژیک و سروتونرژیک می‌گردند (۳). تاکنون برای بیماری پارکینسون درمان قطعی کشف نشده است. بیماری پارکینسون یک ناهنجاری سیستم عصبی است و مشابه تمامی بیماری‌های مرتبط با دستگاه عصبی درمان مشخص و قاطعی ندارد. این بیماری همراه با علائم حرکتی و غیرحرکتی است. این علائم عمدتاً باعث مختل شدن امور روزمره فرد مبتلا می‌شود. درمان نسبی کنونی با هدف کاهش این علائم ارائه شده‌اند. این درمان‌ها به سه دسته عمده، دارو درمانی، فیزیوتراپی و جراحی تقسیم می‌شوند (۴).

یکی از شایع‌ترین و عمده‌ترین روش‌های درمانی بیماری پارکینسون دارو درمانی است. داروهای بسیاری از رده‌های مختلف برای درمان این بیماری تجویز می‌شوند. این داروها منجر به بهبود بیماری و ترمیم بافت آسیب دیده نمی‌شود و صرفاً باعث کاهش نسبی و یا کامل علائم ناخوشایند بیماری می‌شوند. این علائم در برخی از موارد باعث مختل شدن امور روزمره فرد بیمار می‌شود. بنابراین کاهش علائم از اهمیت بالایی برخوردار است. داروها و یا ترکیبی از آنها متناسب با علائم بارز در هر بیمار و سن فرد تجویز می‌شوند. مشهورترین این داروها لودوپا (Levodopa) است که در اواخر دهه ۶۰ میلادی توسعه یافت و باعث تحولی عظیم در درمان بیماری پارکینسون شد. لودوپا به تنهایی ممکن است باعث ایجاد تهوع شود. برای کاهش این عوارض جانبی، معمولاً ترکیبی از لودوپا و کاربی‌دوپا تجویز می‌شود. هم‌چنین آگونیست‌های دوپامین از دیگر داروهایی هستند که برای درمان علائم بیماری پارکینسون به کار می‌روند. این داروها باعث تحریک قسمتی از مغز می‌شوند که تحت تأثیر دوپامین است. در حقیقت مغز تصور می‌کند که دوپامین مورد نیاز را دریافت کرده است. قدرت این داروها از لودوپا کمتر است، بنابراین احتمال ایجاد دیس‌کینزیا در آنها کمتر است. این داروها می‌توانند به تنهایی و یا همراه لودوپا مصرف شوند و به شکل‌های خوارکی و یا تزریقی تجویز می‌شوند. Pramipexole و Ropinirole داروهایی خوراکی رایج هستند. نوع تزریقی آن آپومورفین است که یک داروی زود اثر و قدرتمند است. داروهای آگونیست دوپامین ممکن است منجر به حالت تهوع، توهم، بیحالی و سبکی سر به واسطه کاهش فشار خون شوند (۵).

اسید سیناپیک از مشتقات اسید سینامیک است و دارای ترکیبی فنیل پروپانوئیدی است. این ماده ترکیب ۳ و ۵ دی متیل و نیز ۴ هیدروکسیل جانشین در گروه فنیل خود در اسید سینامیک دارد و در انواع مختلفی از غلات خصوصا نوع سبوس‌دار آنها از جمله چاودار یافت می‌شود. هم‌چنین این ماده را از سبزیجات و میوه‌ها نیز می‌توان به دست آورد (۶). اسید سیناپیک از نظر فارماکولوژیکی به دلیل خواص آنتی‌اکسیدان (۷)، ضداضطراب (۸)، ضدالتهاب (۹) و اثرات حفاظتی در سیستم عصبی (۱۰) شناخته شده است. تاثیر اسید سیناپیک بر هیپوکسی القا شده توسط سیانید پتاسیم بررسی شده و دریافتند که اسید سیناپیک مانع بروز کما ناشی از سیانید پتاسیم می‌شود (۱۱). اثر اسید سیناپیک بر هیپوکسی هیپوباریک موجب تعویق افتادن مرگ جانوران در اثر قرار دادن آنها در اتاق بدون فشار به صورت معنی‌داری می‌گردد به صورتی که با افزایش میزان دوز اسید سیناپیک، مدت زمانی قرار گرفتن حیوان در کما به صورت معنی‌داری کاهش پیدا می‌کند (۱۲). اسید سیناپیک نقش آنتی‌اکسیدانی دارد. اسید سیناپیک موجب کاهش سمیت هپاتوسیت‌ها ناشی از تیمار ارسنیک می‌شود (۱۳). در بیماری‌های دژنراسیون نورونی، اشغال گیرنده نورون‌های گلوتاماترژیک توسط آگونیست‌ها، موجب تکثیر نورون می‌گردد. اسید سیناپیک بعنوان آگونیست گیرنده $GABA_A$ عمل می‌نماید. اثرات تقویت نورونی اسید سیناپیک بر صدمات هیپوکامپ ایجاد شده توسط اسید کاینیک (kainic acid, KA) مشخص گردیده است. به

صورتی که اسید سیناپیک، اثرات حمله‌های تشنجی را که KA ایجاد میکند، خنثی می‌نماید. اسید سیناپیک باعث کاهش معنی‌داری در مرگ نورونی نواحی CA_3 و CA_1 ایجاد شده توسط KA می‌گردد. اختلالات حافظه‌ای القا شده توسط **KA** با تیمار اسید سیناپیک رو به بهبود می‌رود و همچنین اسید سیناپیک از طریق فعال کردن رسپتورهای $GABA_A$، باعث اثرات ضدتشنجی می‌شود و فعالیت رادیکال‌های آزاد را مهار می‌کند (۱۴). در تحقیق دیگری که بر اختلال حافظه ناشی از اسکوپولامین در موش صورت گرفت، نشان داده شد که با افزایش دوز اسید سیناپیک، میزان به یادآوری حافظه در حیوان تقویت می‌گردد (۱۵). در تحقیق حاضر تاثیر تیمار اسید سیناپیک بر مدل پارکینسونی ایجاد شده در موش صحرایی نر نژاد ویستار مورد مطالعه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

پژوهش حاضر بر روی ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور، کرج) انجام گردید. موش‌ها در محدوده وزنی ۲۰۰ الی ۲۶۰ گرم قرار داشتند. هر سه یا چهار موش در یک قفس و در شرایط کنترل شده از نظر دما و نور با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش در آزمایشگاه حیوانات به مدت یک هفته قبل از شروع کار نگهداری شدند.

جراحی استریوتاکسیک

موش‌ها توسط تزریق درون صفاقی مخلوطی از کتامین و گزیلازین به ترتیب ۱۰۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند. سپس در دستگاه استریوتاکس قرار گرفتند. مختصات دستگاه برای ایجاد ضایعه بر ۳ میلی‌متر جانبی به سمت چپ، ۴/۵ میلی‌متر از سطح سخت شامه و ۰/۲ میلی‌متر قدامی خلفی نسبت به برگما تنظیم شد. همچنین میله دندانی ۳/۳ میلی‌متر زیر سطح افق قرار گرفت. جهت انجام جراحی و یافتن مختصات از اطلس پاکسینوس و واتسون استفاده گردید. قبل از قرار دادن سر حیوان در دستگاه موهای سر حیوان کاملاً تراشیده شد، تا پوست سر در معرض دید کامل قرار گیرد. سپس حیوان در دستگاه ثابت گردیده و بعد از ضدعفونی کردن محل جراحی با بتادین، به وسیله تیغ جراحی شکافی موازی با سطح ساژیتال از محل فاصله بین چشم‌ها تا ناحیه فاصله بین گوش‌ها ایجاد گردید، پوست سر کنار زده شد، عضلات و ماهیچه‌های ظریف به آرامی به عقب رانده شد. با پیدا کردن مختصات، استخوان محل تزریق توسط دریل مخصوص با سرعت پایین به منظور جلوگیری از آسیب بافت مغز سوراخ گردید. آنگاه با نمایان شدن سطح سخت شامه، تزریق به وسیله سرنگ هامیلتون ۱۰ میکرولیتری صورت گرفت.

گروه‌ها

در این آزمایش از موش‌هایی استفاده شد که رفتار چرخشی یک طرفه (چرخش‌های کامل بیشتر از ۳۰ بار در هر ساعت) را به دنبال تزریق داخل صفاقی آپومورفین به میزان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم نشان نمی‌دادند. حیوانات به صورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

۱- گروه شاهد (Sham): حیوانات این گروه مورد گاواژ حلال اسید سیناپیک (پروپیلن گلیکول) قرار گرفتند. این ماده در سه نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به حیوانات تجویز شد. نوبت سوم تزریق یکساعت قبل از جراحی استریوتاکسیک بود. حین جراحی نیز تزریق سرم فیزیولوژیک آسکوربات به میزان ۵ میکرولیتر به داخل استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۲ و ۳- گروه‌های شاهد و تحت تیمار اسید سیناپیک: حیوانات این گروه‌ها مورد گاواژ اسید سیناپیک به میزان ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. این ماده در سه نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به حیوانات تجویز شد. نوبت سوم تجویز یکساعت قبل از جراحی بود. حین جراحی، تزریق سالین اسکوربات نیز به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۴- گروه ضایعه دیده (6-OHDA): حیوانات این گروه با حلال اسید سیناپیک (پروپیلن گلیکول) تیمار گردیدند. این حلال در سه نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به حیوانات تیمار شد. نوبت سوم تیمار یکساعت قبل از جراحی بود. حین جراحی، تزریق نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به میزان ۱۲/۵ میکروگرم حل شده در سالین آسکوربات و به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۵ و ۶- گروه‌های ضایعه دیده و تحت تیمار با اسید

سیناپیک: این گروه‌ها مورد گاواژ اسید سیناپیک به میزان ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. اسید سیناپیک در سه نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به حیوانات تیمار شد. نوبت سوم تیمار، یکساعت قبل از جراحی بود. حین جراحی، تزریق نوروتوکسین ۶ - هیدروکسی دوپامین به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت. موش‌ها با چرخش کمتر از ۳۰ دور کامل (۳۶۰ درجه) در ساعت به دنبال تیمار درون صفاقی آپومورفین هیدروکلراید با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم انتخاب شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

ارزیابی رفتاری

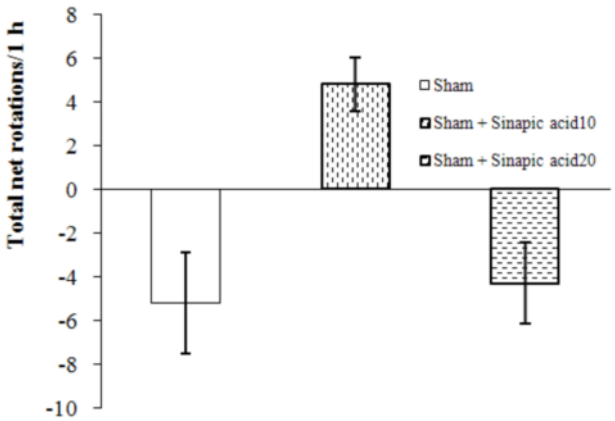
بررسی رفتاری با تیمار داروی آپومورفین هیدروکلراید (سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت درون صفاقی یک هفته قبل از جراحی موش‌ها صورت گرفت. موش‌ها از ۱۰ دقیقه قبل از انجام آزمایش در محفظه استوانه‌ای با قطر ۳۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر نگهداری شدند. پس از تزریق دارو، تعداد چرخش کامل ۳۶۰ درجه، در فواصل زمانی ۱۰ دقیقه‌ای به مدت ۶۰ دقیقه به صورت دستی اندازه‌گیری شد. در مدت آزمایش موش‌ها تنها به آب دسترسی داشتند. تعداد چرخش‌ها به سمت مخالف محل ضایعه (سمت راست) به عنوان عدد مثبت و چرخش به سمت محل ضایعه (سمت چپ) به عنوان عدد منفی در نظر گرفته شد. تعداد خالص چرخش، پس از تفاضل چرخش‌ها در دو جهت محاسبه گردید.

آنالیز آماری

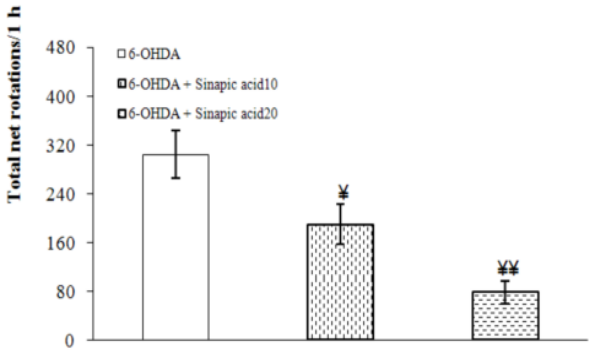
تمامی داده‌ها به صورت Mean ± SEM بیان شدند. در مورد نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخش القاء شده توسط آپومورفین از آنالیز آماری پارامتریک آنالیز واریانس یکطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. آنالیز آماری داده‌ها در برنامه سیگما استات نسخه ۳/۵ (۲۰۰۶) انجام شد. جهت رسم نمودارها از برنامه میکروسافت اکسل ۲۰۰۳ استفاده گردید. $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در هفته دوم بعد از جراحی در گروه ضایعه دیده، آپومورفین موجب بروز رفتار چرخشی بارز به سمت مقابل ناحیه آسیب دیده می‌شود و تیمار اسید سیناپیک در هر دو دوز ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بویژه در دوز بالاتر به گروه‌های ضایعه دیده، موجب کاهش تعداد چرخش‌های القا شده بوسیله آپومورفین می‌گردد. از طرف دیگر، تیمار گروه شم با اسید سیناپیک تاثیر معنی‌داری بر تعداد چرخش‌های القا شده بوسیله آپومورفین نداشت (نمودارهای ۱ و ۲). تعداد خالص چرخش در گروه شم، منفی (چرخش به سمت ضایعه) و در گروه شم تیمار شده با اسید سیناپیک، به همان سمت (ایپسی لترال) بودند. هر چند در گروه اخیر تعداد خالص چرخش از گروه شم بیشتر بود. با این وجود این چرخش‌ها کمتر از ۳۰ دور در دقیقه بوده و با انجام آنالیز آماری مشخص شد تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه یافت نمی‌شود (نمودار ۱). موش‌های گروه ضایعه دیده چرخش مشخص به سمت مقابل (کونترالترال) نشان دادند که این خود نشان دهنده ایجاد مدل پارکینسون در این دسته از موش‌ها بود. بعلاوه، تیمار موش‌های ضایعه دیده اسید سیناپیک ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش معنی‌داری در تعداد خالص چرخش‌ها گردید (نمودار ۲).



نمودار ۱- نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القاء شده توسط آپومورفین در دو گروه شم و شم تیمار شده با اسید سیناپیک به میزان ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. آپومورفین (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت درون صفاقی در سه گروه شم، شم تیمار شده با اسید سیناپیک به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن و شم تیمار شده با اسید سیناپیک ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن را در هفته دوم پس از جراحی نشان می‌دهد.



نمودار ۲- بررسی رفتار چرخشی القاء شده توسط آپومورفین (۲ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن حیوان) به صورت درون صفاقی در گروه ضایعه دیده با نوروتوکسین ۶ - هیدروکسی دوپامین و گروه ضایعه دیده و دو گروه تیمار شده با اسید سیناپیک ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هفته دوم پس از جراحی را نشان می‌دهد.

بحث

برای ایجاد مدل تجربی بیماری پارکینسون از مواد و مکان‌های تزریق متفاوتی استفاده می‌شود. در این تحقیق از ۶-هیدروکسی دوپامین استفاده شد. ۶-هیدروکسی دوپامین عموماً به صورت یک طرفه در MFB (Medial Forebrain bundle) و یا استریاتوم و یا گاهی مستقیماً در جسم سیاه تزریق می‌شود که متعاقب آن توسط نورون‌های دوپامینرژیکی (و سایر کاتکول آمین‌ها) بصورت انتخابی جذب می‌گردد، جائیکه آن باعث استرس اکسیداتیو و در نتیجه تخریب سلولی می‌شود. میزان تخریب نیگرال وابسته به دوز است. مرگ سلولی در دو مرحله رخ می‌دهد. مرگ حاد از ۱۲ ساعت پس از تزریق صورت گرفته و تا تقریباً ۷ تا ۱۰ روز پس از ایجاد ضایعه ادامه دارد. بیشترین مرگ سلولی ۴ تا ۶ روز پس از ایجاد ضایعه رخ می‌دهد. مرحله دوم که مرگ سلولی کمتر رخ می‌دهد تا ۳۰ روز پس از ایجاد ضایعه ادامه دارد. این زمان‌بندی براساس دوز است (۱۶). تزریق ۶ - هیدروکسی دوپامین به مایع مغزی نخاعی سبب تهی شدن نواحی متعدد مغز از دوپامین و نورواپی‌نفرین و متابولیت‌های آنها می‌شود. تزریق ۶ - هیدروکسی دوپامین به بخش متراکم جسم سیاه سبب تخریب کامل جسم سلولی نورونها در این ناحیه و متعاقب آن تهی شدن استریاتوم از دوپامین می‌شود (۱۷،۱۶). تزریق دوطرفه درون بطنی سبب از بین رفتن بیش از ۹۵٪ سلول‌های دوپامینرژیکی جسم سیاه مزانسفال می‌شود که سبب بروز مشکلاتی در خوردن و نوشیدن، بی‌حرکتی و در نهایت مرگ حیوان می‌شود (۱۷). در این تحقیق از تخریب یک طرفه استریاتوم که در خوردن، نوشیدن و سایر عادات حیوان اختلالی ایجاد نمی‌کند و میزان تخریب در حدی نیست که اثرات حفاظت نورونی آن قابل بررسی نباشد، استفاده گردید. به همین دلیل نوروتوکسین 6-OHDA به داخل استریاتوم چپ موش صحرایی تیمار شد. این نوروتوکسین با اثر سمی خود که مربوط به تولید رادیکال‌های وابسته به اکسیژن است، سبب تخریب پایانه‌های سلولی واقع در استریاتوم می‌شود که جسم سلولی آنها در بخش متراکم جسم سیاه واقع شده‌اند. به طور اختصاصی‌تر خاصیت نوروتوکسیک کاتکول آمین به علت تولید رادیکال‌های سوپراکسید، H_2O_2 و رادیکال‌های هیدروکسیل است. آنتی‌اکسیدان‌ها با حذف رادیکال‌های با پایه اکسیژن و پایدار کردن غشاء سلولی علیه اثرات مخرب پراکسیداسیون لیپیدی نقش مهمی در درمان بیمار پارکینسون ایفا می‌کنند (۱۹).

با ایجاد مدل یک طرفه بیماری پارکینسون بوسیله آگونیست‌های دوپامین مانند آپومورفین چرخش حیوان به سمت مخالف ضایعه را می‌توان بررسی نمود. نتایج تحقیقات متعدد نشان داده است که بروز عدم تعادل در فعالیت نورونی دوپامینرژیک بین دو طرف منجر به بروز یک عدم تقارن در رفتار حرکتی حیوان مبتلا می‌گردد. در موش‌های صحرایی، این عدم تقارن به فرم چرخش حیوان به سمت با فعالیت دوپامینرژیکی کمتر نشان داده می‌شود. با تزریق یک طرفه به داخل استریاتوم موش صحرایی، بخش اعظم نورون‌های دوپامینرژیک از بین رفته و در نتیجه کاهش سطح دوپامین در استریاتوم همطرف با ضایعه ایجاد می‌گردد. به دنبال تیمار سیستمیک آگونیست‌های دوپامینرژیک و با توجه به ماهیت دارو، رفتار حرکتی چرخشی بارز در حیوان پدیدار می‌گردد که آن را به طور کمی می‌توان اندازه‌گیری نمود. با تخریب طرف چپ سیستم دوپامینرژیک نیگرواستریاتال، تراکم گیرنده‌های دوپامینرژیک واقع بر نورون‌های هدف استریاتال افزایش می‌یابد. به دنبال آسیب ناشی از 6-OHDA تراکم گیرنده‌های نوع D2 افزایش یافته، در

حالیکه تغییرات گیرنده نوع D1 به خوبی مشخص نیست. به همین دلیل با تیمار داروهایی با اثر مستقیم و غیرانتخابی که مستقیماً بر روی گیرنده‌ها اعمال اثر می‌کنند، فعالیت حرکتی در سمت چپ نسبت به راست بیشتر شده و در نتیجه حیوان به سمت مقابل خواهد چرخید (۱۷). آسیب یک طرفه زوائد نیگرواستریاتال بوسیله 6-OHDA منجر به کاهش نورون‌های دوپامینرژیک در جسم سیاه از طریق انتقال رتروگراد آکسونی از پایانه‌های آن در استریاتوم به جسم سیاه می‌شود. این تغییرات سلولی در نورون‌ها منجر به ایجاد مدل پارکینسونی مشابه آنچه در انسان است می‌شود. تزریق درون استریاتوم 6-OHDA سبب کاهش ۵۰٪ سلول‌ها در هر دو استریاتوم و جسم سیاه و کاهش ۱۰٪ سلولهای VTA می‌شود و این منطبق بر سایر مشاهداتی است که میزان تخریب بوسیله 6-OHDA را بین ۴۰ تا۶۰٪ پس از دو هفته بیان می‌کنند. کاهش سلولی حدود ۱۰٪ در VTA تائید کننده این نکته است که استطاله‌های دوپامینرژیکی از VTA به استریاتوم پشتی وارد می‌شوند. اطلاعات ما بیانگر این است که ارتباطی بین استطاله‌های نیگرواستریاتال دو طرف وجود دارد و این کمتر از ۱۰ ٪ الیاف نیگرو استریاتال است، زیرا در مطالعات نشان داده شده است که با تخریب یک طرفه استریاتوم کاهشی حدود ۷ تا ۱۰٪ در تعداد نورونهای جسم سیاه طرف مقابل مشاهده شده است (۱۷). 6-OHDA با ایجاد استرس اکسیداتیو سبب بروز بیماری پارکینسون می‌شود. ROS و رادیکال‌های آزاد باعث بروز بسیاری از بیماری‌ها و مسیرهای پاسخ سلولی مرتبط با آنها هستند (۱۶). ارگانیسم‌های سلولی، بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌های اندوژن مانند کاتالاز، SOD، اوریک اسید تولید می‌کنند. به علت عدم کفایت سیستم آنتی‌اکسیدان اندوژن، اخیراً آنتی‌اکسیدان‌های اگزوژن معرفی شده‌اند که از طریق مواد غذایی غنی و گیاهان تامین می‌شوند. مطالعات اپیدمیولوژیک اثرات مفید مواد غذایی حاصل از گیاهان و میوه‌جات را در کاهش خطر ابتلا به بیماری‌ها به اثبات رسانده‌اند. از آسیب ناشی از ROS به دو روش جلوگیری می‌شود (۱۹): ۱- جذب رادیکال‌های تولید شده در حین واکنش ۲- جلوگیری از تولید رادیکال. در تحقیق حاضر تیمار اسید سیناپیک موجب بهبود رفتار چرخشی در مدل تجربی بیماری پارکینسون گردید. در توجیه اثرات سودمند این ماده، مشخص شده است که این ماده می‌تواند موجب کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن گردد. اسید سیناپیک به صورت وابسته به دوز می‌تواند دارای اثرات نوروپروتکتیو و ضد استرس اکسیداتیو باشد که این اثر تا حدودی به علت توانائی آن در افزایش دادن سطح آنزیم‌های دفاعی مغز نظیر کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز و از طرف دیگر بالا بردن سطح آنتی‌اکسیدان‌های موجود در بافت نظیر گلوتاتیون می‌باشد و هم‌چنین قادر است که سطح سیتوکین‌های التهابی را در این بافت کاهش دهد (۱۰). این احتمال هم می‌رود که در مطالعه حاضر اسید سیناپیک توانسته باشد سنتز و رهایش دوپامین را در مسیر دوپامینرژیک تقویت کرده باشد که این منتهی به بهبود شاخص‌های رفتاری شده است. بعلاوه، مشخص شده است که پیش تیمار با اسید سیناپیک در برخی حالات مرضی نظیر ایسکمی مغزی موجب افزایش بقای نورون‌ها در بافت مغز می‌شود (۱۳).

منابع

1. Amara, A.W., Watts, R,L,, Walker, H.C. 2011, The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease. Ther Adv Neurol Disord 4: 15-24.
2. Pahwa, R., Lyons, K.E. 2007, Handbook of Parkinson's Disease. New York London: Informa Helthcare.
3. Guyton, A., Hall, J.E. 2006, Textbook of medical physiology.
4. Graybiel, A.M. 2000, The basal ganglia. Curr Biol 10: R509-11.
5. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Thomas, M.J. 2000, Principles of neural science: McGraw-Hill.
6. Lu, C., Yao, S., Lin, N. 2001, Studies on reactions of oxidizing sulfur three-electron-bond complexes and reducing alpha amino radicals derived from OH reaction with methionine in aqueous solution. Biochem Biophys Acta 16:89-96.
7. Akhter, S., Green, J.R., Root, P., Thatcher, G.J., Mutus, B. 2003, Peroxynitrite and NO+ donors form colored nitrite adducts with sinapic acid: Potential applications. Nitric Oxide 8: 214-21.
8. Kikuzaki, H., Hisamoto, M., Hirose, K. 2002, Antioxidant properties of ferulic acid

and its related compounds. J Agric Food Chem 50: 2161-8.
9. Yoon, B.H., Jung, J.W., Lee, J.J., Cho, Y.W., Jang, C.G. 2007, Anxiolytic-like effects of sinapic acid in mice. Life Sci 81: 234-40.
10. Yun, K.J., Koh, D.J. 2008, Anti-inflammatory effects of sinapic acid through the suppression of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygase 2, and proinflammatory cytokine expressions via nuclear factor-kB inactivation. J Agric Food Chem 56: 10265-72.
11. Suzuki, T., Arai, H., Sasaki, H. 2001, Kampo to Saishinchiryo,; 10:313-8.
12. Egashira, N., Yuzurihara, M., Hattori, N., Sakakibara, I., Ishige, A. Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang) and Polygalae radix improves scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in mice. Phytomedicine 2003; 10: 467-473.
13. Pari, L., Mohamed Jalaludeen, A., 2012, Protective role of sinapic acid against arsenic: induced toxicity in rats. Chem Biol Interact 194: 40-7.
14. Kim, D.H., Yoon, B.H., Jung, W.Y., Kim, J.M., Park, S.J., Park, D.H., Huh, Y., Park, C., Cheong, J.H., Lee, K.T., Shin, C.Y., Ryu, J.H. 2010, Sinapic acid attenuates kainic acid-induced hippocampal neuronal damage in mice. Neuropharmacology 59: 20-30.
15. Karakida, F., Ikeya, Y., Tsunakawa, M., Yamaguchi, T., Ikarashi, Y., Takeda, S., Aburada, M. 2007, Cerebral protective and cognition-improving effects of sinapic acid in rodents. Biol Pharm Bull, 30(3): 514-9.
16. Barneud, P., Mazadier, M., Miquet, J.M., Parmentier, S., Dubedat, P., Doble, A. 1996, Neuroprotective effects of riluzile on a model of Parkinson's disease in the rat. Neuroscience 74: 971-83.
17. Gerlach, M., Riederer, P. 1996, Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. J Neural Transm 103: 987-1041.
18. Cadet, J.L., Last, R., Kostic, V., Prezedborski, S., Jackson- Lewis, V. 1991, Long-term behavioral and biochemical effects of 6-hydroxydopamine injections in rat caudate-putamen. Brain Res Bull 26: 707-13.
19. Ebadi, M., Baxi, M.D. 1996, Oxidative stress and antioxidants therapy in Parkinson's disease. Prog Neurobiol 4(8): 1-19.