

# نقش استرس اکسیداتیو در آرتريت روماتويد

سمیه اطهاری نیک عزم<sup>۱</sup>، سیدمهدی فصیحی رامندی<sup>۲</sup> .....  
۱. کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران  
۲. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

## ■ آرتريت روماتويد

آرتريت روماتويد (RA)<sup>۱</sup> یک بیماری مزمن التهابی - ایمنی چند سیستمی است که مهم‌ترین یافته‌های پاتولوژیک آن تجمع قابل توجه مایع سینوویال، التهاب مقاوم پرده سینوویال مفاصل و در نهایت، تخریب غضروف استخوان‌های اطراف و بدشکلی‌های مفاصل و کاهش تحرک می‌باشد. در سطح جهان، RA تقریباً ۲ - ۱ درصد جمعیت بزرگسال را تحت تاثیر قرار می‌دهد. شروع این بیماری می‌تواند از هر سنی باشد اما به‌طور معمول بین سنین ۴۰ تا ۶۰ سال رخ داده و شیوع آن در زنان ۳ برابر مردان است. البته، تفاوت‌های جنسی در میزان شیوع در گروه‌های سنی بالاتر کاهش می‌یابد.

سبب‌شناسی RA هنوز مشخص نیست ولی تصور می‌شود که عوامل خارجی (نظیر مایکو پلاسما ویروس سرخجه و ...) و یا برخی تغییرات در کنترل پاسخ‌های ایمنی سلولی و نیز عوامل ژنتیکی در ایجاد آن درگیر هستند. از نظر پاتولوژی به نظر می‌رسد که صدمه عروق ریز و افزایش تعداد سلول‌های پوششی سینوویال نخستین ضایعات سینوویت روماتويد بوده که نشانه مشخص آن پانوس سینوویال است. پانوس سینوویوم تکثیر یافته‌ای است که سلول‌های تک هسته‌ای به ویژه منوسیت‌ها و لنفوسیت‌های T در آن ارتشاح یافته‌اند. این پانوس، به حد فاصل استخوان، غضروف، سینوویوم حمله کرده و باعث تخریب پیشرونده استخوان و غضروف می‌شود.

سینوویوم روماتوئید با حضور تعداد زیادی از فرآورده‌های ترشح شده لنفوسیت فعال شده ماکروفاژها و فیبروپلاست‌ها مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد که تولید موضعی این سیتوکین‌ها و کموکین‌ها مسؤول بسیاری از تظاهرات آسیب‌شناختی و بالینی RA باشد.

سلول‌های لنفوسیت T، اینترلوکین ۲ (IL-2)<sup>۲</sup> اینترفرون  $\alpha$ ، IL-8، IL-10، فاکتور محرک گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF)<sup>۳</sup>، TNF- $\alpha$  IL-16، IL-12، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد شبه انسولین را ترشح می‌کنند و موادی که از دیگر سلول‌ها مانند فیبروپلاست و سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شوند شامل IL-1، IL-6، IL-8، GM-CSF، IL-15، IL-16 و IL-18 می‌باشند.

علاوه بر تولید سیتوکین‌هایی که باعث تشدید و گسترش روند التهابی می‌شوند، عوامل موضعی نیز تولید می‌گردند که تمایل به کند کردن روند التهاب دارند، مانند مهارگرهای اختصاصی عمل سیتوکین و سیتوکین‌های اضافی نظیر فاکتور رشد ترانسفورمان  $\beta$ (TGF- $\beta$ )<sup>۴</sup> که فعال شدن و تکثیر سلول T، تمایز سلول B و مهاجرت سلول‌ها به درون منطقه التهابی را مهار می‌کنند.

در مفاصل گرفتار شده توسط RA، دو روند مرتبط دیده می‌شود (جدول ۱). شکایت از درد و تورم مفصلی، ناشی از روند التهابی در فضای سینوویال و مایع مفصلی است. این التهاب ناشی از کموتاکسی و فعال شدن سلول‌های پلی‌مورفونوکلئر، آزادسازی پروستانوئیدها (پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها) و تولید هم‌زمان گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)<sup>۵</sup> از جمله رادیکال‌های آزاد سوپراکسید، پروکسی

نیتريت و اسیدهای پروکسی و هیدروپروکسی می‌باشد.

سلول‌های سینوویال تکثیر یافته توسط لنفوسیت‌ها و منوسیت‌ها فعال می‌شوند تا:

۱ - متالوپروتئینازهای ماتریکس را تولید کنند که مستقیماً ماتریکس استخوان و غضروف را تخریب می‌کنند.

۲ - پروستانوئیدهای پیش‌التهابی را آزاد کنند. اینترلوکین ۱ (IL-1) و TNF- $\alpha$  حاصل از منوسیت‌ها، در مرکز این روند قرار دارند.

گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) به‌طور مستقیم و غیرمستقیم در پیشبرد آسیب بافت التهابی دخالت دارند. هم رادیکال‌های آزاد و هم آنزیم هیالورونیداز می‌توانند اسید هیالورونیک را بشکنند اما در تراوش‌های مفصلی، اسید هیالورونیک دیده نشده و رادیکال‌های آزاد اصلی‌ترین میانجی‌ای هستند که موجب تخریب اسید هیالورونیک خارج سلولی می‌شوند.

رادیکال‌های آزاد از طریق غیرمستقیم نیز می‌توانند در التهاب نقش داشته باشند. الاستاز حاصل از نوتروفیل، یک آنزیم سرین استراز با طیف وسیع است که توانایی شکستن مولکول‌هایی چون الاستین را دارد اما این عمل توسط  $\alpha_1$  پروتئیناز مهناری (قبلاً به نام  $\alpha_1$  آنتی‌تریپسین) به‌طور موثری غیرفعال می‌شوند.

اخیراً مشخص شده که متیونین موجود در مرکز  $\alpha_1$  پروتئیناز مهناری، مستعد اکسیدشدن توسط رادیکال‌های آزاد می‌باشد و منجر به غیرفعال شدن فعالیت مهناری آنزیم می‌گردد.

دومین راهی که رادیکال‌های آزاد مشتق از

چنانچه بسیاری از مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهند که بیماران RA در معرض استرس اکسیداتیو بوده و نسبت به پراکسیداسیون لیپید مستعد می‌باشند. همچنین گزارش شده است که مقادیر سرمی مواد مغذی آنتی‌اکسیدان نظیر ویتامین A، C، E، بتاکاروتن و نیز روی و سلنیوم

اکسیژن، ممکن است جهت پیشبرد آسیب با واسطه فاگوسیت‌ها عمل کنند از طریق فعال ساختن آنزیم‌های متالوپروتئیناز کند<sup>۲</sup> نظیر کلاژنازها می‌باشد. شواهدی وجود دارد که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، نقش مهمی را در پاتوژنز RA ایفا می‌کنند.

#### جدول ۱ - پاتوفیزیولوژی آرتریت روماتوئید

##### فاز بافتی

- لوکالیزه شدن سلول‌های ایمنی در بافت سینوویال
- بسیج منوسیت‌ها و سلول‌های B و T
- فعال شدن و تکثیر سلول T و آزادسازی سیتوکین
- تولید فاکتور روماتوئید و سایر آنتی‌بادی‌ها توسط سلول‌های B
- تولید سیتوکین‌های التهابی  $TNF-\alpha$ ، IL-1 و IL-6 توسط منوسیت‌ها
- فعال شدن و تکثیر سلول‌های سینوویال توسط IL-1 و  $TNF-\alpha$
- آزادسازی ایکوزانوییدهای التهابی (PGE2)
- سنتر کلاژناز و سایر متالوپروتئینازهای ماتریکس
- اروزیون‌های استخوان و غضروف
- فعال شدن کندروسیت‌ها و استئوکلاست‌ها
- آزادسازی پروتئازها
- حل کردن استخوان و غضروف
- فاز مایع
- ورود کمپلکس‌های ایمنی به مایع سینوویال
- فعال شدن کمپلمان و آزادسازی C3a و C5a
- بسیج و فعال شدن نوتروفیل‌ها
- آزادسازی پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)
- آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی
- اتساع عروق، ایجاد افوزیون‌های مفصلی، درد و تورم
- اروزیون‌های سطحی غضروف

بیماران RA در مقایسه با افراد شاهد سالم پایین تر است.

### ■ رادیکال آزاد

رادیکال آزاد اتم یا مولکولی است که دست کم دارای یک الکترون جفت نشده در اربیتال خارجی خود باشد. این ماده که از نظر شیمیایی بسیار ناپایدار و فعال می‌باشد، برای رسیدن به پایداری یک الکترون از یک ترکیب پایدار جذب کرده و در نتیجه، موجب ایجاد یک رادیکال آزاد جدید می‌گردد.

در موجودات زنده بیشتر انواع رادیکال‌های آزاد را آن‌هایی تشکیل می‌دهند که اکسیژن یا نیتروژن داشته باشند. مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن شامل سوپراکسید ( $O_2^-$ )، هیدروکسیل ( $OH$ )، پروکسیل ( $RO_2$ )، الکوکسیل ( $RO$ )، هیدروپروکسیل ( $HO_2$ ) و نیز نیتریک اکساید ( $NO$ ) و نیتروژن دی‌اکسید ( $NO_2$ ) می‌باشند. رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیتروژن می‌توانند به گونه‌های فعال غیررادیکالی نظیر هیدروژن پراکسید ( $H_2O_2$ )، هیپوکلوروس اسید ( $HOCl$ )، هیپروموس اسید ( $HOBr$ ) و پراکسی نیتريت تبدیل شوند.

بنابراین، گونه‌های فعال اکسیژن ( $ROS$ ) و گونه‌های فعال نیتروژن ( $RNS$ )<sup>۱</sup> شامل گونه‌های رادیکالی و غیررادیکالی بوده که تحت شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک در انسان‌ها و حیوانات تولید می‌شوند.

### ■ استرس اکسیداتیو

این اصطلاح اولین بار توسط Helmet Sies به

این صورت مطرح گردید که استرس اکسیداتیو یک نوع تغییر در تعادل مابین پراکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها به نفع پراکسیدان‌ها می‌باشد. به عبارت دیگر، زمانی که غلظت ROS فراتر از توانایی سلول برای برداشت ROS و بازسازی آسیب سلولی می‌باشد، استرس اکسیداتیو افزایش یافته که موجب اکسیداسیون گسترده مولکول‌های شیمیایی نظیر DNA و پروتئین و غیره خواهد شد. درجه‌های خفیف استرس اکسیداتیو برای اکثر سلول‌ها قابل تحمل است، زیرا دارای سیستم‌های ترمیم‌کننده‌ای می‌باشند که مولکول‌های آسیب‌دیده را شناسایی حذف و جایگزین می‌کنند ولی استرس اکسیداتیو شدید یا طولانی مدت، ممکن است موجب صدمه‌ها و جراحات جبران ناپذیر و در نهایت، مرگ سلول گردد.

بنابراین، حداقل دو راه برای ایجاد استرس اکسیداتیو وجود دارد: کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها و یا افزایش پراکسیدان‌ها که البته ترکیبی از هر دو یعنی کاهش دفاع و افزایش تولید پراکسیدان‌ها در یک زمان نیز می‌تواند اتفاق بیافتد. استرس اکسیداتیو در پاتوژن‌ها بسیاری از بیماری‌ها نظیر بیماری‌های قلبی - عروقی، کاتاراکت، بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید و ... درگیر می‌باشد.

آنتی‌اکسیدان‌ها را می‌توان به دو دسته داخل و خارج سلولی تقسیم نمود. مهم‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های داخل سلولی شامل گلوکاتایون سوپراکسید دسموتاز (SOD)<sup>۲</sup>، گلوکاتایون پراکسیداز (GSH-PX)<sup>۱</sup> و کاتالاز می‌باشد. آنتی‌اکسیدان‌های خارج سلولی نیز به دو دسته آنتی‌اکسیدان‌های پیشگیری‌کننده و زنجیرشکن تقسیم می‌شوند.

سلول‌های عمده درگیر در پاسخ التهابی، منوسیت‌ها/ ماکروفاژها، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئولی و سلول‌های اندوتلیال می‌باشند. زمانی که این سلول‌ها فعال می‌شوند، در بافت تجمع یافته و در آنجا تحت یک شرایط اکسیداتیو موجب افزایش مصرف اکسیژن بافت و تولید میانجی‌های التهابی نظیر سیتوکین‌های پیش التهابی (اینترلوکین ۱، ۶،  $TNF-\alpha$ )، پروستاگلاندین‌ها، لکوترین‌ها ROS (سوپراکسید، هیپوکلروس اسید، هیدروژن پراکسید نیتریک اکساید) می‌گردند. سیتوکین‌های پیش التهابی، میانجی‌های مهمی در پاسخ التهابی به شمار می‌روند (جدول ۲).

زمانی که سیستم ایمنی تحریک می‌شود، تعدادی از ترکیبات دفاع آنتی‌اکسیدانی توسط سیتوکین‌های پیش التهابی افزایش می‌یابد. از جمله سنتز گلوکوتایون، فعالیت‌های SOD، کاتالاز، گلوکوتایون پراکسیداز و ردوکتاز افزایش را نشان می‌دهد. با این حال، افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی ممکن است قادر به محافظت کامل فرد در برابر آسیب بافتی طی مراحل التهاب نباشد. بنابراین، در چنین شرایط التهابی، بدن در شرایط استرس اکسیداتیو قرار خواهد گرفت. عوامل بسیاری در پیشرفت استرس اکسیداتیو در مفاصل بیماران مبتلا به RA درگیر است که شامل افزایش فشار حفره مفصلی، کاهش تراکم مویرگی، تغییرات عروقی و افزایش سرعت متابولیک بافت سینوویال می‌باشد.

افزایش تولید ROS در RA، توسط افزایش میزان محصولات پراکسیداسیون لیپید نظیر مالون دی‌آلدید، تجزیه هیالورونیک اسید توسط مکانیسم‌های رادیکال آزاد، کاهش میزان اسکوربیک

آنتی‌اکسیدان‌های پیشگیری‌کننده با اتصال به فلات واسطه، مانع شرکت آن‌ها در واکنش‌های فنتون می‌شوند. ترانسفرین، سرولوپلاسمین آلبومین و بیلی‌روبین از جمله آنتی‌اکسیدان‌هایی هستند که در این دسته جا می‌گیرند.

آنتی‌اکسیدان‌های زنجیرشکن، به دو صورت محلول در چربی (ویتامین A، E) و محلول در آب (اسکوربیک اسید، فلاونوئیدها و ...) می‌باشند. البته، بعضی از مواد معدنی نظیر روی و سلنیوم نیز می‌توانند به دلیل شرکت در ساختار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کنند.

#### ■ استرس اکسیداتیو در آرتریت روماتوئید

سیستم ایمنی، میزبان را در برابر دامنه گسترده‌ای از میکروارگانیزم‌ها (انگل‌ها، باکتری‌ها، ویروس‌ها قارچ‌ها و ...) توسط پاسخ بیولوژیک بسیار پیچیده محافظت می‌نماید. این پاسخ شامل تکثیر سلولی افزایش سنتز پروتئین، تولید میانجی‌های التهابی و نیز تغییرات فیزیولوژیک گسترده می‌باشد. اگرچه بسیاری از انواع سلول‌ها در این سیستم تکثیر می‌شوند، این مرحله در میان لنفوسیت‌های T فعال تر است. علاوه بر این، سنتز ایمونوگلوبولین‌ها توسط لنفوسیت‌های B و نیز سنتز پروتئین‌های فاز حاد (نظیر CRP) توسط کبد افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد.

پاسخ بیولوژیک می‌تواند به دو بخش تقسیم شود: بخش مرتبط با سلول‌های فاگوسیتی که شامل پاسخ التهابی بوده و بخش مرتبط با لنفوسیت‌ها که شامل پاسخ ایمنی می‌باشد.

جدول ۲ - خلاصه‌ای از سیتوکین‌ها و ROS در آرتریت روماتوئید

عملکرد	منبع	میانجی
۱ - میانجی مهم در التهاب، آسیب بافتی و واکنش‌های ایمنولوژیک ۲ - افزایش بیان NO سنتاز در فیبروبلاست‌های سینوویال	ماکروفازها	IL-1
۱ - شرکت در بسیاری از مراحل ایمنولوژیک و بیولوژیک ۲ - پیام رسان عمده در تنظیم تولید IL-1 ۳ - القای کندروسیت‌ها و نوتروفیل‌ها در جهت تولید ROS ۴ - افزایش بیان NO سنتاز در سینوویال	سلول‌های فاگوسیتی و غیرفاگوسیتی فعال شده	TNF- $\alpha$
۱ - تثبیت التهاب ۲ - تخریب بافت	سلول‌های اندوتلیال لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌های فعال شده	ROS
۱ - شرکت در مکانیسم‌های سیتوتوکسیک ماکروفازهای فعال شده ۲ - عوامل کموتاکسی برای نوتروفیل	سلول‌های اندوتلیال ماکروفازها و فیبروبلاست‌های سینوویال فعال شده	NO

سیتوکین توسط اکسیدان‌ها ناشی از فعال شدن فاکتور هسته‌ای کاپا B ( $NF_{\kappa}B$ )<sup>۱۱</sup> توسط اکسیدان‌ها می‌باشد.  $NF_{\kappa}B$  یک پروتئین چند جزئی بوده که در سیتوپلاسم دامنه گسترده‌ای از سلول‌ها نظیر ماکروفازها، لنفوسیت‌ها و هیپاتوسیت‌ها وجود دارد. در سلول‌های تحریک نشده،  $NF_{\kappa}B$  به دلیل وجود زیر واحد مهارری در ساختار خود به شکل غیرفعال دیده می‌شود اما سیتوکین‌ها و اکسیدان‌ها موجب جداسازی جز مهارری از کمپلکس  $NF_{\kappa}B$  می‌گردند. عوامل رونویسی فعال شده به هسته مهاجرت کرده و موجب رونویسی ژن‌های مسؤول سنتز تعدادی از مولکول‌های مرتبط با عملکرد ایمنی نظیر پروتئین‌های فاز حاد و سیتوکین‌های پیش التهابی

اسید در سرم و مایع سینوویال و افزایش دفع پنتان تنفسی نشان داده شده است. همچنین، میزان تیوردوکسین که نشانگر استرس اکسیداتیو است به‌طور قابل توجهی در مایع سینوویال بیماران RA در مقایسه با بیماران مبتلا به دیگر اشکال آرتریت بالاتر است. DNA لنفوسیت خون محیطی بیماران RA نیز به‌طور قابل توجهی حاوی میزان بالایی از ۸-اگزوهیدروکسی - دزوکسی گوانوزین بوده که محصول آسیب اکسیداتیو DNA می‌باشد. جهش‌های بالایی از ژن P53 نیز در بافت سینوویال مشاهده شده است.

سیتوکین‌های پیش التهابی و اکسیدان‌ها، توانایی تحریک تولید یکدیگر را دارند. تحریک تولید

۳ - کاهش رهایی سیتوکین‌های پیش التهابی (شکل ۲). تولید نیتریک اکساید (NO) در بافت مفصلی روماتوئید در سطح بالا تنظیم می‌شود. NO توسط چندین سیتوکین نظیر IL-1B و TNF- $\alpha$  (اثر بر NOS) در کندروسیت‌های انسان تولید می‌شود. شکل قابل القای آنزیم سنتتیک نیتریک اکساید سنتتاز (iNOS) به‌طور عمده در سلول‌های آستروسینویال، کندروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال تشکیل می‌شود. به نظر می‌رسد سلول‌های سینوویال منبع عمده در RA باشند. فعالیت NOS در سلول‌های تک هسته‌ای خون با شدت بیماری مرتبط است.

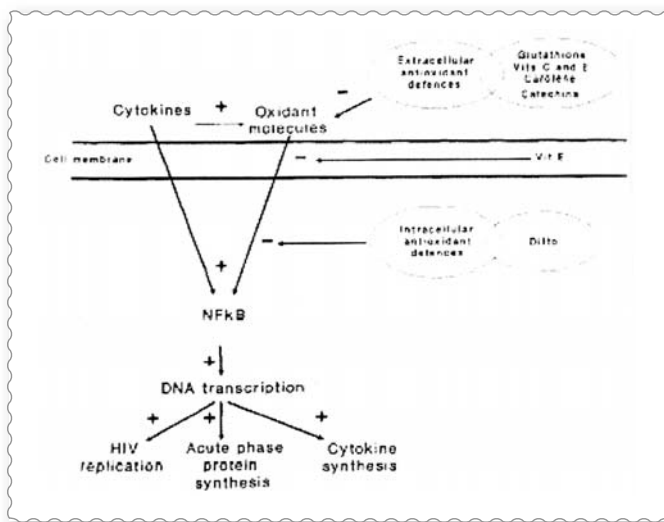
مطالعه درباره آرتریت تجربی در حیوانات افزایش فعالیت iNOS را با افزایش تولید NO تایید می‌نماید. همچنین، مقدار کمی NO به‌صورت

می‌شود (شکل ۱).

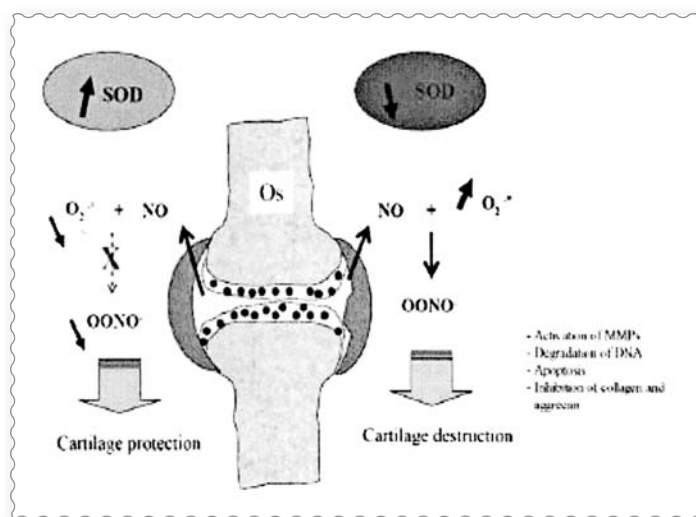
از میان این ROSها، آنیون سوپراکسید  $O_2^-$  نقش اساسی در التهاب خصوصاً در بیماران مبتلا به ناراحتی‌های التهابی مفاصل ایفا می‌کند. در *in vitro*، آنیون سوپراکسید می‌تواند ساختار و استحکام کلاژن را تحت تاثیر قرار داده و به‌صورت *in vitro* ممکن است موجب دپلمریزاسیون هیالورونات در مایع سینوویال گردد اما آنزیم سوپراکسید دسموتاز (SOD) می‌تواند با تبدیل سوپراکسید به هیدروژن پراکسید، آن را خنثی نماید. حذف  $O_2^-$  توسط SOD ممکن است مراحل التهابی را از طریق سه مکانیسم مهم تقلیل دهد:

۱ - کاهش تشکیل پراکسی نیتریت که منجر به زیست دسترسی بیشتر NO می‌شود

۲ - کاهش جریان نوتروفیل‌ها به مکان‌های التهاب و



شکل ۱ - اثر متقابل بین سیتوکین‌های پیش التهابی، اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها در تنظیم پاسخ التهابی



شکل ۲ - اثرات محافظتی SOD بر روی غضروف

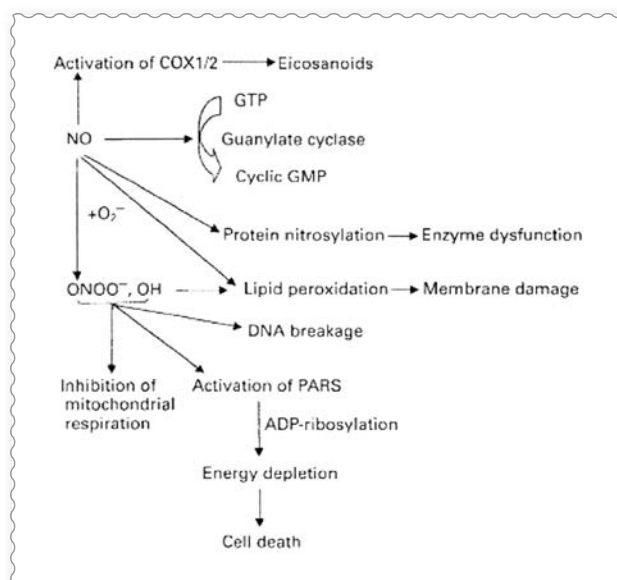
تنظیم‌کننده‌های بیان NOS و کلاژناز می‌باشد. این آنزیم در نتیجه شکستن DNA ناشی از رادیکال آزاد فعال شده که در این صورت آدنوزین دی فسفات ریبوز را به پروتئین‌های هسته‌ای انتقال داده و سلول‌ها را از  $NAD^+$  داخل سلولی تخلیه می‌نماید و بنابراین، موجب نقص عملکرد سلول و مرگ سلولی خواهد شد. مهارکننده‌های این آنزیم می‌توانند موجب محافظت در برابر آسیب سلول و کاهش التهاب در مدل‌های آرتریت شوند. همچنین واکنش نیتریک اکساید (NO) با سوپراکسید موجب تشکیل پروکسی نیتريت شده که تحت شرایط اسیدی اغلب در نواحی دچار ایسکمی و التهاب مشاهده می‌شود (شکل ۳).

در *in vitro*، تشکیل پروکسی نیتريت با کاهش تولید کلاژن نوع ۲ و aggrecan و نیز کاهش پاسخ کندروسیت به فاکتور رشد IGF-1 مرتبط می‌باشد.

مستقیم توسط اندوتلیال سنتاز ساخته می‌شود. این میزان پس از تحریک iNOS توسط سیتوکین‌ها یا محصولات باکتریایی افزایش می‌یابد. مقادیر بالای تولید NO در بیماران RA، انعکاسی از افزایش میزان نیتروتیروزین، نیتريت یا نیترات در سرم و مایع سینوویال این بیماران می‌باشد. مهار NOS می‌تواند فعالیت بیماری را به موازات کاهش میزان نیتريت یا نیتروتیروزین سرکوب نماید.

علاوه بر فعالیت NO به‌عنوان رادیکال آزاد NO ممکن است فعالیت آنزیم‌های درگیر در حفظ مفاصل را تنظیم کند.  $TNF-\alpha$  و IL-1B علاوه بر افزایش فعالیت NOS، فعالیت کلاژناز را نیز در غضروف انسان افزایش می‌دهند. در حالی که کاهش تولید NO از طریق مهار فعالیت NOS می‌تواند فعال شدن کلاژناز را نیز مهار نماید. پلی ADP - ریبوز سنتتاز (PARS)<sup>۱۲</sup> نیز یکی از





شکل ۳ - خلاصه‌ای از مکانیسم‌هایی که به واسطه آن، نیتریک اکساید می‌تواند خصوصاً بعد از تبدیل به رادیکال پراکسی نیتريت و هیدروکسیل منجر به آسیب بافتی شود.

SOD را مهار می‌نماید. سرکوب SOD توسط  $TNF-\alpha$ ، وجود  $O_2^-$  و مشتقات آن را در شرایط التهابی توجیه می‌نماید. علاوه بر این،  $TNF-\alpha$  موجب افزایش ترشح هیدروژن پراکسید توسط کندروسیت‌ها می‌شود. همچنین، مطالعات نشان می‌دهند که میزان  $TNF-\alpha$  پلاسما مستقیماً با توانایی فاگوسیت‌ها برای تولید سوپراکسید مرتبط می‌باشد.

گذشته از کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران RA، پتانسیلی برای بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی آن‌ها وجود دارد. توانایی میزبان برای افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی، به دریافت او از مواد مغذی مخصوصاً آنتی‌اکسیدان‌ها در

علاوه بر این، پراکسی نیتريت بیان  $MMP-3$  و  $MMP-13$  را افزایش و تولید و فعالیت مهارکننده‌های بافتی  $MMPs$  (TIMPs) را کاهش داده که در مجموع همه این تغییرات موجب افزایش شکستن ماتریکس خواهد شد.

رادیکال هیدروکسیل ( $OH\cdot$ ) نیز موجب شکسته شدن اسید هیالورونیک شده و می‌تواند پروتئوگلیکان‌ها و مهارکننده‌های پروتئیناز نظیر  $\alpha$ -آنتی‌پروتئیناز را نیز تخریب نماید.

در مورد اثر سیتوکین‌ها بر اکسیدان نیز باید گفت که افزایش  $TNF-\alpha$  مهم‌ترین عامل افزایش تولید ROS در بیماران RA می‌باشد.  $TNF-\alpha$  نه تنها موجب آسیب سلول شده بلکه همچنین فعالیت

گذشته و در حال حاضر بستگی خواهد داشت. در کل، باید خاطر نشان کرد که مواد مغذی پتانسیل بالقوه‌ای برای تنظیم جنبه‌های التهابی عملکرد ایمنی دارند که از سه راه صورت می‌گیرد: ۱ - تغییر فراهم شدن سوپسترا (نظیر پروتئین اسیدهای آمینه سولفوردار، گلوتامین) برای سنتز

ملکول‌هایی که اجزای سیستم‌های کنترل و اجرایی هستند، ۲ - تنظیم کردن ترکیب غشا سلول‌هایی که در مراحل التهابی درگیر می‌باشند و ۳ - با تحت تاثیر قرار دادن اثر متقابل میان OS و فعال شدن NF<sub>κ</sub>B (نظیر اسیدهای آمینه سولفوردار، ترکیبات پلی فنولی، ویتامین C، E، کاروتنوئیدها و ...).

#### زیر نویس‌ها

1. Rheumatoid Arthritis (RA)
2. Interlukine-2 (IL-2)
3. Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)
4. Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )
5. Reactive Oxygen Species (ROS)
6. Joint effusions
7. Latent Metalloproteinase
8. Reactive Nitrogen Species (RNS)
9. Superoxide Dismutase (SOD)
10. Glutathion Peroxidase (GSH-PX)
11. Nuclear Factor Kappa B (NF<sub>κ</sub>B)
12. Poly-ADP-Ribose Synthetase (PARS)
13. Matrix metalloproteinases (MMPs)
14. Tissue Inhibitors of MMPs (TIMPs)

#### منابع

1. Choy EH. Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. N Eng J Med 2001; 344: 907-16
2. Yakota T. Igarash K. Uchihara T. Delayed-onset ataxia in mice lacking  $\alpha$ -tocopherol transfer protein: model for neuronal degeneration caused by chronic oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 15185.
3. Evans P. Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. Br J Nutr 2001; 85(2): 67.
4. Arlt S. Finck HB. Time-course of oxidation of lipids in human cerebrospinal fluid in vitro. Free Radical Res 2000; 32: 103-114

**یادآوری:** علاقمندان به استفاده از تمام منابع این مطلب می‌توانند با دفتر نشریه رازی تماس بگیرند.