

نقش حفاظتی ملاتونین در برابر آسیب مغزی

دکتر نیما فائق

فارماکولوژیست

■ خلاصه

کرده، اکسیداسیون لیپیدهای عصبی و آسیب اکسیداتیو DNA را کم و بیان $\tau\text{n}-2$ -bcl (که فعالیت آن سوروایوال سلول را اصلاح می‌کند) و τn ضروری برای ترمیم شکاف DNA را افزایش داده است. در هیچ شرایطی، ملاتونین باعث بدتر شدن آسیب ناشی از ischemia / reperfusion injury علاوه بر اثرات فارماکولوژیک سودمند ملاتونین، مطالعات متعدد نشان داده اند که کمبود نسبی ملاتونین آندوژن آسیب عصبی مربوط به سکته مغزی را بدتر می‌کند و این گویای این حقیقت است که ملاتونین در حالت نرمال به عنوان حفاظت کننده مغز در برابر آسیب انجام وظیفه می‌کند. اثرات حفاظتی اثر حفاظتی ملاتونین روی عصب (اثر نوروپروتکتیو) در مدل‌های آسیب ایسکمی / رپرفیوژن (سکته مغزی) مطالعه شده است. در این مطالعات که روی سه نوع حیوان (موش صحرایی، جبریل و گربه) انجام شده ملاتونین عموماً باعث کاهش آسیب مغزی در مواردی شده که در حالت عادی در نتیجه قطع جریان خون و به دنبال آن جریان مجدد خون اکسیژنه در مغز اتفاق می‌افتد. در این مدل‌های سکته مغزی تجربی، ملاتونین خارجی حجم ناحیه انفارکتوس را کاهش داده، فرکانس آپوپتوزیس Surviving را پایین آورده و تعداد نورون‌های را افزایش داده، گلیوز (gliosis) فعال را کم

کرده و اثرات آنتی اکسیداتیو طیف گسترده دارد. کارایی زیادی به عنوان یک آنتی اکسیدان دارد. در ضمن یک عامل نوروپروتکتیو بوده و قادر سمتیت می باشد. به علاوه ملاتونین با موفقیت در انسان برای کم کردن آسیب ناشی از رادیکال آزاد (اکسیداتیو) به کار رفته و موثر بودن آن نشان داده شده است.

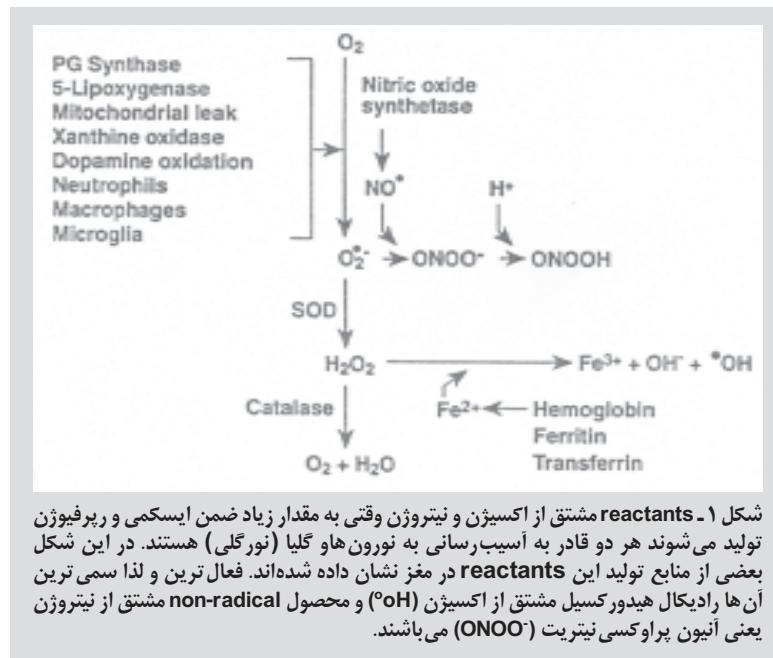
■ منطق برای مصرف آنتی اکسیدان ها در آسیب ایسکمیک و مغزی postischemic

در اوخر دهه ۱۹۷۰ مقالاتی چاپ شدند که نشان دهنده این واقعیت بودند که رادیکال های آزاد، به ویژه رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن، نقش مرکزی در آسیب عصبی ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن متعاقب دارد. ایسکمی همراه با هیپوکسی / آنوكسی بافت ها و رپرفیوژن همراه با راکسیژن اسیتونیون بافت ها است. بعد از نشان داده شد که نه تنها رادیکال های آزاد مشتق از اکسیژن در تخریب ملکولی نورون ها و گلیال در طول آسیب ایسکمی / رپرفیوژن دخیل هستند بلکه رادیکال های آزاد مشتق از نیتروژن نیز برای بافت مغز سمی می باشند. محصولات رادیکال (radical products) و reactants مربوط به آن ها در سیستم عصبی مرکزی و سایر بافت ها از طریق روندهای مختلف تولید می شوند (شکل ۱). اگر این ملکول های یاغی خنثی نشوند ملکول های مجاور خود را بدون فرق گذاری آسیب زده و نهایتاً منجر به از بین رفتن سلول ها از طریق آپوپتوزیس یا نکروز می شوند. به دنبال پیدایش عقیده مسلم برای نقش سمی

ملاتونین می تواند مربوط به نقش های هم زمان آنتی اکسیداتیو مستقیم و غیر مستقیم آن باشد، گرچه سایر نقش های سودمند ملاتونین نیز بی تاثیر نیستند.

■ مقدمه

نتایج نوروپاتوفیزیولوژیک آسیب عصبی به دنبال حادثه ایسکمیک زودگذر به مغز غالباً به توانایی بافت مغز آسیب زده و اصلاح آن فوق العاده مشکل است زیرا آسیب بافت کم و بیش دائمی است. با توجه به طبیعت دائمی بودن ضایعه مغزی که به صورت هیپوکسی و آنوكسی (به ویژه وقتی به دنبال reoxygenation وجود داشته باشد) باقی می ماند، محدود کردن سایز ضایعه اولیه موقع وقوع حادثه سربورواسکولار (عروق مغزی) مهم می باشد. برای رسیدن به این هدف، روش هایی مورد بررسی قرار گرفته اند که در بیشتر این روش ها از عوامل فارماکولوژیکی مثل داروهای antiexcitotoxic آنتاگونویست های کلسیم، آگونیست های سروتونین، آگونیست های آدنوزین و آنتی اکسیدان ها استفاده شده است. به طور کلی، موفقیت با این روش متغیر بوده و در واقع در مواردی آسیب مغزی postischemia بدتر شده است ولی ملاتونین که آنتی اکسیدان تازه کشف شده می باشد در مدل های سکته مغزی تجربی در جوندگان به طور قابل توجهی موثر بوده است. ملاتونین از این لحاظ در آسیب مغزی جالب توجه است که به آسانی از سد خونی مغز گذشت، غلظت بالا در مایع مغزی نخاعی ایجاد



شکل ۱- مشتق از اکسیژن و نیتروژن وقتی به مقدار زیاد ضمن ایسکمی و ریپرفیوژن تولید می‌شوند هر دو قادر به آسیب رسانی به نورون‌ها و گلیا (نور‌گلی) هستند. در این شکل بعضی از منابع تولید این reactants در مغز نشان داده شده‌اند. فعال ترین و لذا سمی‌ترین آن‌ها رادیکال هیدروکسیل مشتق از اکسیژن (OH^{\bullet}) و محصول non-radical مشتق از نیتروژن یعنی آنیون پراوکسی‌نیتریت (ONOO^{\bullet}) می‌باشند.

به طور کلی، مطالعات مؤید سودمندی مصرف جمع‌آوری کننده‌های رادیکال در کاهش آسیب عصبی بوده و در حوادث ایسکمیک مغزی، وقتی reoxygenation نیز دخیل باشد میزان موفقیت متغیر بوده است. با توجه به این یافته‌ها، بررسی ملاتونین از دیدگاه توانائیش برای مداخله در روندهای پاتولوژیک هم‌زمان با آسیب ایسکمی / ریپرفیوژن یک امر منطقی بوده است. به نظر می‌رسد که ملاتونین مخصوصاً برای چنین مطالعاتی مناسب باشد زیرا به آسانی از سد خونی مغزی عبور می‌کند و قبلاً نشان داده شده که مغز را از سمیت اکسیژن محافظت می‌کند، توانایی جمع‌آوری رادیکال آزاد داشته و در مدل‌های مختلف دژنراسیون که رادیکال‌های آزاد جزء اصلی

رادیکال‌های آزاد و related reactants که در طول ایسکمی زودگذر و ریپرفیوژن تولید می‌شوند، جستجو به دنبال ملکول‌هایی که بتوانند این عوامل را خنثی بکنند ادامه داشته و ملکول‌های سنتتیک و طبیعی خنثی کننده رادیکال (آنـتـیـاـکـسـیدـانـهـاـ) با موفقیت نسبی برای مقابله با تخریب عصب به کار رفته‌اند. کارایی هر یک از این‌ها برای کم کردن آسیب ناشی از ایسکمی / ریپرفیوژن بستگی به بعضی فاکتورها، مثل توانایی ذاتی آن در جمع‌آوری کنندگی رادیکال آزاد، توانایی آن برای تاثیرگذاری سایر روندهای آنـتـیـاـکـسـیدـاتـیـوـ در سلول‌ها و توانایی آن برای کم کردن تولید رادیکال آزاد، توزیع آن در درون سلول‌ها و توانایی آن برای عبور از سد خونی مغزی، دارد.

که می‌تواند باعث کاهش electron leakage و لذا تولید کم رادیکال آزاد شود. به علاوه، اثرات ملاتونین روی سلول‌های گلیال می‌تواند در کارایی ملاتونین به عنوان محافظ عصبی مهم باشد. با این که اثرات جمع‌آوری کنندگی مستقیم ملاتونین یک روند مستقل از گیرنده می‌باشد ولی بعضی از اثرات ملاتونین (مثلًاً تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو) ممکن است وابسته به گیرنده باشند. گیرنده‌های ملاتونین موجود در غشا سلول‌های در سیستم عصبی مرکزی پراکنده گسترده دارند ولی آنچه بدیهی است این که اثرات نوروپروتکتیو ملاتونین نیاز به گیرنده‌های موجود در غشا سلول‌ها ندارد.

ایجاد کننده آسیب عصبی باشند سودمند بوده است. تجربیات نشان داده‌اند که ملاتونین در واقع یک ملکول با اثرات سودمند متعدد برای کم کردن آسیب ایسکمیک / رپرفیوژن می‌باشد. پس از آن‌که خواص آنتی‌اکسیدانی ملاتونین مشخص شد تحقیقات برای مشخص کردن کارایی آن برای محدود کردن آسیب در شرایطی که جریان خون به عضو به طور موقت قطع و سپس دوباره برقرار شده، آغاز گردید و مطالعات متعدد نشان دادند که ملاتونین آسیب مغزی مربوط به آنوكسی و reoxygenation را کاهش می‌دهد.

نتیجه گیری کلی تعداد زیادی از کارهای تحقیقاتی این بوده که ملاتونین آسیب ناشی از هیپوکسی / آنوكسی و به دنبال آن برقراری مجدد خون اکسیژن را کاهش داده و Survival نورون‌ها را افزایش می‌دهد. ملاتونین حتی با غلظت‌های فیزیولوژیک در مقابل آسیب عصبی ناشی از ایسکمی زودگذر و reperfusion اثر حفاظتی دارد. توافق عمومی وجود دارد که آسیب سلوالی ایجاد شده به دنبال ایسکمی / رپرفیوژن نتیجه تولید زیاد رادیکال‌های آزاد و reactants مربوطه در درون سلول می‌باشد. بنابراین، عقیده بر این است که اثرات آنتی‌اکسیداتیو ملاتونین مسئول کارایی حفاظتی آن در شرایط ایسکمی / رپرفیوژن است ولی ممکن است ملاتونین اثرات دیگری نیز داشته باشد که کمک به جلوگیری از آسیب سلول کرده و یا کمک به بازسازی ملکولی می‌کند. یکی از مهم‌ترین این اثرات، اثر ملاتونین روی فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری است

منابع

1. Reiter. R.J et al. Biochemical reactivity of melatonin with reactive oxygen and nitrogen species: a review of the evidence. *cell Biochem. Biophys.* 2001; 34: 237-256
2. Reiter, RT. et al. Melatonin ameliorate neurologic damage and neurophysiologic deficits in experimental models of stroke, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 35-47
3. Sinha, K et al. Effect of melatonin on ischemia reperfusion injury reduced by middle cerebral artery occlusion in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 428: 185-192