

اثر حفاظتی اپی گالوکاتکین گالات در مدل بیماری پارکینسون القا شده با ۶-هیدروکسی دوپامین

نویسندگان: محمدحسین قینی^۱، مهرداد روغنی^{۲*} و حسین مس کار^۳

۱. استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۲. استاد مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

۳. دانش آموخته دکتری پزشکی عمومی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

E-mail: mehjour@yahoo.com

* نویسنده مسئول: مهرداد روغنی

چکیده

مقدمه و هدف: بیماری پارکینسون، نوعی بیماری حرکتی شایع در افراد با سن بالا است که به علت تحلیل رفتن نورون‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه مغز میانی ایجاد می‌شود. با توجه به خاصیت حفاظت نوروئی و آنتی‌اکسیدانی اپی‌گالوکاتکین گالات (EGCG)، هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر حفاظت عصبی این ماده در مدل تجربی بیماری پارکینسون بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر (n=۳۲) به چهار گروه «شم، شم تحت تیمار با EGCG، ضایعه‌دیده و ضایعه‌دیده تحت درمان با EGCG» تقسیم شدند. مدل بیماری پارکینسون، توسط تزریق ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین حل شده در محلول سالین آسکوربات به داخل نئواستریاتوم طرف چپ ایجاد شد. گروه‌های شم و ضایعه‌دیده تحت درمان، از روز پیش از انجام عمل جراحی استریوتاکسیک، ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارو را در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. در پایان هفته اول، رفتار چرخشی به دنبال تزریق آپومورفین، طی ۱ ساعت و تعداد نوروئ‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه، مورد شمارش قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه ضایعه‌دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی به سمت مقابل ناحیه آسیب‌دیده شد ($p < 0.001$) و تعداد نوروئ‌های بخش متراکم جسم سیاه سمت چپ، کاهش معنی‌دار را در مقایسه با گروه شم نشان داد ($p < 0.05$). تجویز EGCG به گروه ضایعه‌دیده، موجب کاهش معنی‌دار تعداد چرخش‌های القا شده به وسیله آپومورفین شد ($p < 0.05$). هرچند تأثیری معنی‌دار بر تعداد نوروئ‌های بخش متراکم جسم سیاه نداشت.

نتیجه‌گیری: تجویز داخل صفاقی EGCG به صورت پیش‌درمان، موجب کاهش عدم تقارن حرکتی (کاهش شدت رفتار چرخشی) در مدل تجربی بیماری پارکینسون می‌شود و دارای اثر حفاظتی در حد معنی‌دار در برابر توکسیسیته ۶-هیدروکسی دوپامین نیست.

واژگان کلیدی: اپی‌گالوکاتکین گالات، بیماری پارکینسون، ۶-هیدروکسی دوپامین، رفتار چرخشی، آپومورفین، عدم تقارن حرکتی، نوروئ‌های دوپامینرژیک.

دوماهنامه علمی-پژوهشی

دانشگاه شاهد

سال بیست و دوم - شماره ۱۱۳

آبان ۱۳۹۳

دریافت: ۱۳۹۳/۰۶/۰۴

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۳/۰۷/۱۲

پذیرش: ۱۳۹۳/۰۷/۱۹

مقدمه

دکتر جیمز پارکینسون، دانشمند بریتانیایی در سال ۱۸۱۷ میلادی، بیماری پارکینسون (Parkinson's Disease) را برای اولین بار توصیف کرد. بیماری پارکینسون، یک بیماری دستگاه عصبی مرکزی در بزرگسالان با سن بالا است که مشخصه‌های آن، «سفتی عضلانی پیشرونده تدریجی، لرزش و ازدست رفتن مهارت‌های حرکتی» هستند. پس از بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، شایع‌ترین بیماری مخرب اعصاب به حساب می‌آید (۱)؛ روند این بیماری، پیشرونده بوده، متوسط سن بروز آن ۵۵ سال است و بروز آن با افزایش سن به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد؛ در این بیماری، سلول‌های ترشح‌کننده دوپامین در جسم سیاه از بین می‌روند و در فقدان دوپامین، حرکات بدن نامنظم می‌شود. پارکینسون براساس علامت‌های لرزش دست و پا در حالت استراحت، کندی حرکات، سختی و خشک شدن دست و پا و بدن و نداشتن تعادل تشخیص داده می‌شود (۲ و ۳). گرچه سازوکار دقیق مرگ سلول‌های جسم سیاه در بیماری پارکینسون، هنوز ناشناخته باقی مانده است، شواهدی بسیار برای نقش استرس اکسیداتیو، مطرح‌اند (۴ و ۵). اقدام درمانی مؤثر که بتواند نورودژنراسیون را در بیمارانی که از این بیماری رنج می‌برند، متوقف کند، هنوز در دسترس نیست (۱ و ۳). بدون انجام اقدام‌های درمانی مناسب، ادامه روند بیماری در طول پنج تا ده سال به بروز آکینزی منجر می‌شود که برای فرد مبتلا بسیار ناتوان‌کننده است. درخصوص سازوکارهای پاتولوژیک و علت مرگ نورونی سلول‌های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه در این بیماری، فرضیاتی متعدد، شامل «نقص کمپلکس ۱ میتوکندریایی مربوط به زنجیره انتقال الکترون، تجمع آهن، اختلال عملکرد سیتوکروم کبدی P ۴۵۰ و افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد» مطرح‌اند. شواهدی بسیار برای این موضوع وجود دارند که استرس اکسیداتیو به دنبال تشکیل بیش از حد رادیکال‌های آزاد، نقشی مهم در تحلیل رفتن و مرگ نورونی در این بیماری دارد که در این خصوص،

علاوه بر وجود یک زمینه استعداد ژنتیکی، مواد سمی موجود در محیط یا تولید شده در بدن نیز نقش دارند. براساس فرضیه استرس اکسیداتیو عدم تعادل میان میزان تشکیل عوامل پیشبرنده اکسیداسیون و میزان عوامل آنتی‌اکسیدان برقرار می‌شود (۵ و ۶). یکی از موادی که می‌تواند در درمان بیماری پارکینسون، مؤثر باشد، اپی-گالوکاتکین گالات است که ماده مؤثر چای سبز است و مطالعاتی گوناگون درباره نقش آن در درمان بیماری‌های عصبی انجام شده‌اند که البته این تحقیق‌ها همچنان ادامه دارند. شواهدی بسیار نشان می‌دهند که کاتکین موجود در چای، ممکن است به اندازه کافی باشد تا از بیماری‌های ناتوان‌کننده مانند MS و آرتریت روماتوئید جلوگیری کند (۶)؛ همچنین، بیماری‌هایی دیگر، نظیر کانسرها و بیماری‌های قلبی-عروقی نیز، شامل این موضوع می‌شوند (۷). رادیکال‌های آزاد می‌توانند به صورت مستقیم، باعث [ایجاد] آسیب سلولی شوند و به خصوص، روی DNA، پروتئین و لیپید اثر گذارند و باعث پراکسیداسیون لیپیدها شده، در نهایت به آپتوز سلولی منجر می‌شوند (۷). نقش آنتی‌اکسیدانی و آثار ضد رادیکال آزاد کاتکین‌ها به خوبی مشخص است. کاتکین، یون‌های مس و آهن را به دام می‌اندازد و فرم‌های غیرفعال رادیکال‌های آزاد را تشکیل می‌دهد که به سلول آسیب نمی‌رسانند (۸)؛ همچنین، سازوکار دیگر نیز، آزادسازی سریع الکترون از کاتکین روی DNA است (۹). مطالعاتی متعدد، نقش محافظتی اپی-گالوکاتکین گالات را در بیماری‌های نورودژنراتیو، مانند پارکینسون، مالتیپل اسکلروزیس و آلزایمر اثبات کرده‌اند که به‌ظاهر به علت آثار آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کاتکین‌ها است (۱۰). در مطالعه‌ای نشان داده شد که کاتکین‌ها می‌توانند از اکسیداسیون ماده سفید در مغز موش‌ها جلوگیری کنند (۱۱)؛ ضرورت اجرای این تحقیق با در نظر گرفتن این موضوع که «در حال حاضر، درمان مؤثر، بی‌خطر و دارای اثرهای جانبی کم در درازمدت برای این بیماری یافت نمی‌شود»، مطرح می-

شود و درمان‌های فعلی، عوارضی بسیار را در پی دارند؛ به‌علاوه، چای سبز، ماده‌ای ارزان و در دسترس است و در طب سنتی و اسلامی ما بهایی زیاد به آن داده می‌شود و احیای فرهنگ استفاده از آن، آثاری مفید به‌دنبال خواهد داشت؛ میل روزافزون استفاده از این ماده در جهان برای مصارف پزشکی، انکارناپذیر است و با توجه به آثار سودمند بیان‌شده در بالا در خصوص ماده مؤثر در چای سبز و عدم بررسی کافی درباره تأثیر این ماده روی پارکینسون، هدف این بررسی، آن است که اثر حفاظت عصبی هنگام پیش‌درمانی با این ماده بر تغییرهای بافتی و رفتاری در مدل تجربی بیماری پارکینسون القا شده با سم ۶-هیدروکسی دوپامین، مورد تحقیق قرار گیرد؛ به این امید که برای درمان بیماری در مراحل اولیه کاربرد داشته باشد و موجب بهبود بهتر بیمار و کاهش هزینه‌های ناشی از درمان و کاهش عوارض جانبی شود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر در مجموع، روی ۳۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور کرج) انجام گرفت. موش‌ها در محدوده وزنی ۲۳۰ تا ۲۸۰ گرم قرار داشتند. هر ۳ یا ۴ موش در یک قفس و در شرایط کنترل‌شده از نظر دما و نور با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش در اتاق حیوانات به مدت یک هفته پیش از آغاز آزمایش‌ها نگهداری شدند. حیوانات به صورت تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند:

۱- گروه شم (Sham)

این گروه، مورد تزریق داخل‌صفافی حلال اپی‌گالوکاتکین گالات (نرمال سالین) قرار گرفتند؛ این ماده در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به حیوانات تجویز شد؛ نوبت دوم تزریق ۱ ساعت پیش از جراحی استریوتاکسیک بود؛ حین جراحی نیز تزریق سالین اسکوربات به میزان ۵ میکرولیتر به داخل استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۲- گروه شم+ اپی‌گالوکاتکین گالات (Sham + EGCG)
برای این گروه، تزریق داخل‌صفافی اپی‌گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام گرفت؛ این ماده در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت برای حیوانات تجویز شد؛ نوبت دوم تزریق ۱ ساعت، پیش از جراحی بود؛ حین جراحی، تزریق سالین اسکوربات نیز به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۳- گروه ضایعه‌دیده (6-OHDA)

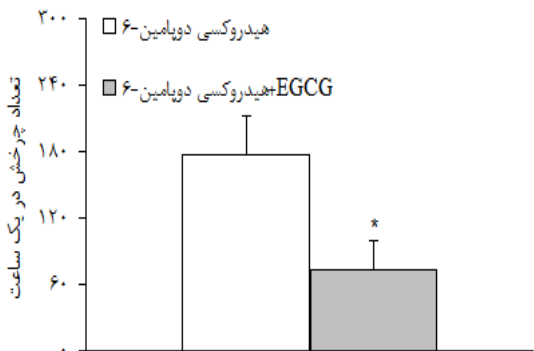
برای این گروه، تزریق داخل‌صفافی حلال اپی‌گالوکاتکین گالات انجام گرفت؛ این حلال در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت برای حیوانات تجویز شد؛ نوبت دوم تزریق ۱ ساعت، پیش از جراحی بود؛ حین جراحی، تزریق نوروٹوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین (6-OHDA) به میزان ۱۲/۵ میکروگرم حل‌شده در سالین اسکوربات و به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

۴- گروه ضایعه‌دیده و تحت تیمار با اپی‌گالوکاتکین گالات (6-OHDA+EGCG)

برای این گروه، تزریق داخل‌صفافی اپی‌گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن انجام گرفت. اپی‌گالوکاتکین گالات در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت برای حیوانات تجویز شد؛ نوبت دوم تزریق، ۱ ساعت پیش از جراحی بود؛ حین جراحی، تزریق نوروٹوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین به میزان ۵ میکرولیتر در استریاتوم سمت چپ صورت گرفت.

مدل بیماری پارکینسون، توسط تزریق ۱۲/۵ میکروگرم ۶-هیدروکسی دوپامین حل‌شده در محلول سالین اسکوربات به داخل نئواستریاتوم طرف چپ ایجاد شد. گروه‌های شم و ضایعه‌دیده تحت درمان، از روز پیش از انجام عمل جراحی استریوتاکسیک، روزانه ۲۰ میلی‌گرم دارو را در دو نوبت با فاصله زمانی ۲۴ ساعت به صورت داخل‌صفافی دریافت کردند. در هفته دوم پس از جراحی، رفتار چرخشی به‌دنبال تزریق

چرخشی القا شده توسط آپومورفین (۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت داخل صفاقی را در گروه ضایعه دیده با نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین و گروه ضایعه دیده و تیمار شده با اپی گالوکاتکین به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم در هفته دوم پس از جراحی نشان می دهد؛ در این خصوص، موش های گروه ضایعه دیده، چرخشی بارز و زیاد به سمت مقابل (کترالترال) را نشان دادند که این خود، نشان دهنده ایجاد مدل پارکینسون در این دسته از موش ها بود؛ به علاوه، تیمار موش های ضایعه دیده با اپی گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، موجب کاهش معنی دار تعداد خالص چرخش ها شد ($p < 0.05$).



نمودار ۲. نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القا شده توسط آپومورفین در دو گروه ضایعه دیده و ضایعه دیده پیش تیمار شده با EGCG به میزان ۲۰ mg/kg (در مقایسه با گروه ضایعه دیده یا 6-OHDA)

پس از پایان بررسی رفتاری و تهیه نمونه های بافتی، شمارش نورون های دوپامینرژیک سمت چپ بخش متراکم جسم سیاه تمامی گروه ها در چهار مقطع مختلف مغز میانی ۲/۹۶، ۳/۲، ۳/۷ و ۴/۲ نسبت به خط ایتر اورال اطلس پاکسینوز و واتسون انجام گرفت؛ در این خصوص، تیمار موش های گروه شم با اپی گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم در عمل، تغییری محسوس و معنی دار از نظر آماری در مقایسه با گروه شم در هیچ یک از سطوح ایجاد نکرد. در گروه ضایعه دیده، کاهش بارز و معنی دار در مقایسه با گروه شم در سه سطح ۳/۲ ($p < 0.01$)، ۳/۷ ($p < 0.05$) و

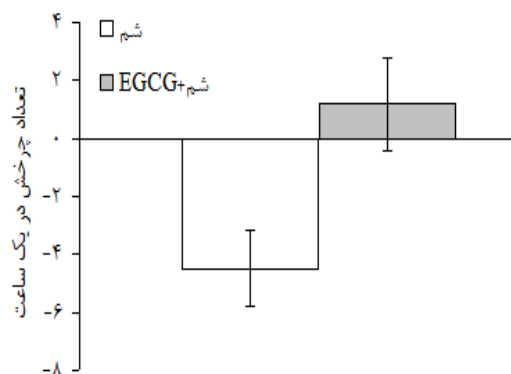
آپومورفین، طی ۱ ساعت و [همچنین] تعداد نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه، مورد بررسی و شمارش قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل آماری

تمام داده های این تحقیق به صورت میانگین \pm خطای معیار گزارش شده اند. در خصوص نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخش و همچنین شمارش نورونی از آنالیز آماری آنوای یک طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد؛ به علاوه، $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نمودار ۱، نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القا شده توسط آپومورفین (۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان) به صورت داخل صفاقی را در دو گروه شم و شم تیمار شده با اپی گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در هفته دوم پس از جراحی نشان می دهد؛ در این خصوص، تعداد خالص چرخش در گروه شم منفی (چرخش به سمت ضایعه) و در گروه شم تیمار شده با اپی گالوکاتکین گالات چرخش ها به سمت مخالف (کترالترال) بودند؛ هر چند در گروه اخیر، تعداد خالص چرخش از گروه شم، کمتر بود.



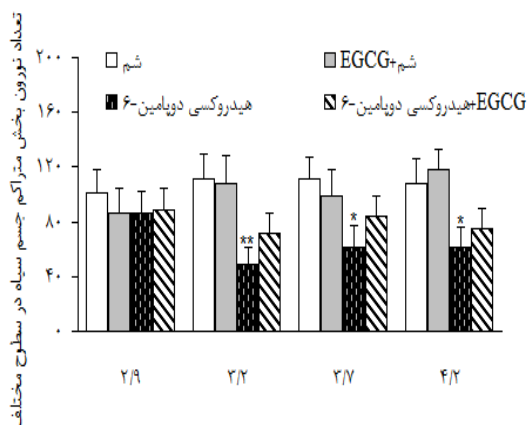
نمودار ۱. نتایج حاصل از بررسی رفتار چرخشی القا شده توسط آپومورفین در دو گروه شم و شم پیش تیمار شده با EGCG به میزان ۲۰ mg/kg همچنین، نمودار ۲، نتایج حاصل از بررسی رفتار

بحث

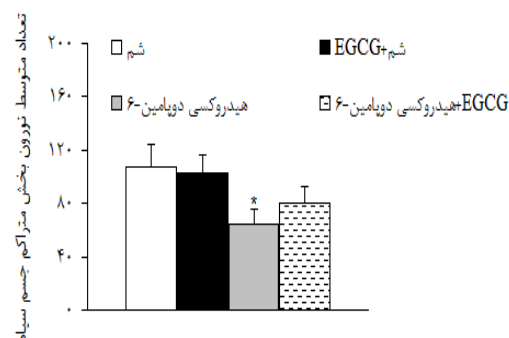
نتایج این تحقیق نشان دادند که در هفته دوم پس از جراحی در گروه ضایعه دیده، آپومورفین، موجب بروز رفتار چرخشی بارز به سمت مقابل ناحیه آسیب دیده می شود و تعداد نورون های بخش متراکم جسم سیاه سمت چپ، کاهش معنی دار در مقایسه با گروه شم نشان داد. تجویز اپی گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم به گروه های ضایعه دیده، موجب کاهش تعداد چرخش های القاشده به وسیله آپومورفین می شود؛ هرچند تجویز اپی گالوکاتکین گالات از کاهش نورون های بخش متراکم جسم سیاه در گروه ضایعه دیده جلوگیری نکرد.

تزریق ۶-هیدروکسی دوپامین به بخش متراکم جسم سیاه، سبب تخریب کامل جسم سلولی نورون ها در این ناحیه و متعاقب آن، تهی شدن استریاتوم از دوپامین می شود (۱۲)؛ همان طور که پیش تر بیان شد، 6-OHDA با ایجاد استرس اکسیداتیو، سبب بروز بیماری پارکینسون می شود. رادیکال های آزاد اکسیژن و دیگر رادیکال های آزاد، مسبب بسیاری از بیماری ها و مسیرهای پاسخ سلولی مرتبط با آنها هستند (۵). در سال ۲۰۰۷، مطالعه ای راجع به مخلوطی از چهار ترکیب پلی فنلی مشتق شده از عصاره چای سبز در مدل 6-OHDA انجام شده است؛ در مطالعه آنها موش های درمان نشده، دچار از دست دادن ۹۵ درصد سلول ها شده بودند در حالی که در گروه های درمان شده «با استفاده از دوز ۱۵۰ و ۴۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز از عصاره پلی فنلی به صورت خوراکی به مدت هفت روز» به ترتیب دچار از دست دادن فقط ۶ و ۱۴ درصد سلول ها شدند (۱۳). یکی از سازوکارهای جبرانی در گروه درمان شده با اپی گالوکاتکین گالات، جوانه زدن یا اسپروتینگ (sprouting) نورون های دوپامینرژیک است؛ به این معنی که EGCG، باعث افزایش جوانه زدن نورون های دوپامینرژیک شده است (۱۴). هنگامی که پدیده اسپروتینگ دیگر نمی تواند از دست رفتن نورون ها را جبران کند، بیماری پارکینسون از لحاظ بالینی، علامت دار

۴/۲) $(p < 0.05)$ مشاهده شد که این به خوبی نشان دهنده آثار مخرب نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین بر بیشتر نورون های دوپامینرژیک ناحیه جسم سیاه است؛ به علاوه، تیمار موش های ضایعه دیده و تحت تیمار با اپی گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم نتوانست از این کاهش نورونی بطور معنی دار در مقایسه با گروه ضایعه دیده جلوگیری کند؛ هرچند در این گروه، افزایشی غیرمعنی دار نورونی در مقایسه با گروه ضایعه دیده با نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین مشاهده شد (نمودار ۳).



نمودار ۳. تعداد نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه در سمت چپ مغز میانی در گروه های مختلف در سطوح مختلف اینتراورال * در مقایسه با گروه شم $P < 0.05$ ** $P < 0.01$



نمودار ۴. میانگین تعداد نورون های دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه در سمت چپ مغز میانی در گروه های مختلف. * در مقایسه با گروه شم $P < 0.05$

منابع

1. Arenas E. Common views in the treatment of Parkinson's disease. *Brain Research Bulletin* 2002;57(6):759-808.
2. Ebadi M, Baxi MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 1996;4(8):1-19.
3. Barneud P, Mazadier M, Miquet JM, Parmentier S, Dubedat P, Doble A, et al. Neuroprotective effects of riluzole on a model of Parkinson's disease in the rat. *Neuroscience* 1996;74:971-83.
4. Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE, Amelkina GA, Khaspekov LG, Skrebitsky VG, et al. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biochemistry (Mosc)* 2014; 79(5):391-6.
5. Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT, Bezdard E. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet* 2014; 384(9942):545-55.
6. Mukhtar H, Ahmad N. Mechanism of cancer chemopreventive activity of green tea. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 1999; 220(4):234-8.
7. Watanabe H, Kobayashi A, Yamamoto T, Suzuki S, Hayashi H, Yamazaki N. Alterations of human erythrocyte membrane fluidity by oxygen-derived free radicals and calcium. *Free Radical Biology & Medicine* 1990;8(6):507-14.
8. Seeram NP, Nair MG. Inhibition of lipid peroxidation and structure-activity-related studies of the dietary constituents anthocyanins, anthocyanidins, and catechins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2002;50(19):5308-12.
9. Anderson RF, Fisher LJ, Hara Y, Harris T, Mak WB, Melton LD, et al. Green tea catechins partially protect DNA from (radical dot) OH radical-induced strand breaks and base damage through fast chemical repair of DNA radicals. *Carcinogenesis* 2001;22(8):1189-93.
10. Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2004;15(9):506-16.
11. Etus V, Altug T, Belce A, Ceylan S. Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate prevents oxidative damage on periventricular white matter of infantile rats with hydrocephalus. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2003;200(4):203-9.
12. Gerlach M, Riederer P. Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. *Journal of Neural Transmission* 1996;103:987-1041.
13. Guo S, Yan J, Yang T, Yang X, Bezdard E, Zhao B. Protective effect of green tea polyphenols in the rat 6-OHDA rat model of Parkinson's disease through inhibition of ROS-NO pathway. *Biological psychiatry* 2007;62(12):1353-62.
14. Lee J, Zhu WM, Stanic D, Finkelstein DI, Horne MH, Henderson J, et al. Sprouting of dopamine terminals and altered dopamine release and uptake in Parkinsonian dyskinesia. *Brain* 2008;131:1574-87.

می‌شود. پایانه‌های دوپامینی که توسط پدیده اسپروتینگ (جوانه‌زدن پایانه‌های دوپامینرژیک موجود) تشکیل شده‌اند، از لحاظ ساختار و عملکرد متفاوت‌اند. اسپروتینگ، موجب افزایش تعداد میتوکندری‌ها، وزیکول‌های ترشحی و افزایش سایز باتن‌های انتهایی آکسون‌ها می‌شود و در نتیجه، تحویل مقدار بیشتری دوپامین را در پی دارد که در نتیجه، تعداد بیشتری از گیرنده‌های دوپامینی در استریاتوم تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱۴). در مطالعه ما، استفاده از اپی‌گالوکاتکین گالات در دوز استفاده‌شده، اثر حفاظتی از سیستم عصبی را نشان‌داد و تعداد نورون‌ها در مطالعه بافت‌شناسی افزایش‌نداشت؛ اما بهبود رفتار پارکینسونی به صورت کاهش رفتار چرخشی مشاهده شد؛ بنابراین به احتمال، اسپروتینگ می‌تواند توجیه‌کننده آثار سودمند اپی‌گالوکاتکین گالات بدون افزایش تعداد نورون‌ها باشد.

به‌طور خلاصه، پیش‌درمان با اپی‌گالوکاتکین گالات به میزان ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، پیش از تزریق داخل استریاتوم ۶-هیدروکسی دوپامین در مدل اولیه بیماری پارکینسون، موجب کاهش شدت رفتار چرخشی و عدم تقارن حرکتی می‌شود و سبب حفاظت و جلوگیری از کاهش و آسیب نورون‌های دوپامینرژیک جسم سیاه نمی‌شود.

سپاس و قدردانی

پژوهش حاضر، حاصل پایان‌نامه دانشجویی حسین سرکار، مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد در سال ۱۳۹۰ بوده، با حمایت مالی این دانشگاه به‌انجام رسیده‌است که بدین وسیله تقدیر می‌شود.

Daneshvar
Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University*
22st Year, No.113
October-November,
2014

Received: 26/08/2014

Last revised: 04/10/2014

Accepted: 11/10/2014

Neuroprotective effect of epigallocatechin gallate in an experimental model of Parkinson's disease induced by 6-hydroxydopamine

Mohammad-Hossein Qeini¹, Mehrdad Roghani^{2*}, Hossein Meskar³

1. Department of Pathology and Anatomical Sciences, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.
3. Medical Student, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.

*E-mail: mehjour@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: Parkinson's disease is a common movement disorder in elders caused by depletion of dopaminergic neurons in the substantia nigra in midbrain. Due to antioxidant and neuroprotective properties of epigallocatechin gallate (EGCG), the present study investigated its neuroprotective effect in an experimental model of Parkinson's disease.

Materials and Methods: In this experimental study, male rats (n=32) were divided into 4 groups: sham, EGCG-treated sham, EGCG-treated lesion and lesion groups. Model of Parkinson's disease was induced by injecting 12.5 microgram of 6-hydroxydopamine- ascorbate dissolved in saline solution into the left side of neostriatum. In EGCG-treated sham and EGCG-treated lesion groups, 20 mg/kg of EGCG was administered intraperitoneally two times with an interval of 24 hours before stereotaxic surgery. After 1 week, the rotational behavior following apomorphine injections was assessed in one hour and dopaminergic neurons in substantia nigra were counted.

Results: In the lesion group, apomorphine caused contralateral rotational behavior ($p<0.001$) and the number of neurons in left substantia nigra was significantly reduced in comparison with sham group ($p<0.05$). Administration of EGCG in lesion group significantly reduced the number of apomorphine -induced rotations ($p<0.05$), however it had no effect on the number of neurons in the substantia nigra.

Conclusion: Pre-treatment with intraperitoneal administration of EGCG can reduce the motor asymmetry (attenuation of rotational behavior) in the experimental model of Parkinson's disease but it does not have a significant protective effect on toxicity of 6-hydroxydopamine.

Keywords: Epigallocatechin gallate, Parkinson's disease, 6-hydroxydopamine, Rotational behavior, Apomorphine, Motor asymmetry, Dopaminergic neurons