

التأثيرات العصبية الوقائية للميلاتونين على المادة البيضاء في نموذج الحيوان المفتعل للتصلب اللويحي

حنين عبدالباسط أبوطالب

الملخص

مرض التصلب المتعدد هو مرض مناعي ذاتي مزمن يصيب غشاء المايلين المحيط بالأعصاب مما يؤدي إلى ضعف وبطيء الإشارات العصبية بين الدماغ والأجهزة الطرفية، مما ينتج عنه العديد من التشوهات الوظيفية. ومن المعروف جيداً أن مادة الكبريزون مادة استخدمت منذ السنوات الماضية لإنتاج مرض التصلب المتعدد في النموذج الحيواني. هي مادة يتم عن طريقها استقلاب النحاس وإرباك توازنه داخل الخلايا مما يؤدي إلى الإجهاد المؤكسد الذي لا يمكن تعديله بمضادات الأكسدة الداخلية. واحدة من آثار الضرر الأساسية لأكسدة الكبريزون هو موت وقلة خلايا oligodendrocytes وبالتالي إزالة غشاء المايلين في الحيوانات التجريبية. من ناحية أخرى، فإن الميلاتونين هو هرمون قوي مشتق من الأحماض الأمينية. العديد من الدراسات السابقة أجريت لتحديد دوره في منع إزالة غشاء المايلين، وكذلك لتعزيز إصلاحه. في هذه الدراسة، تم تقييم علاج الميلاتونين على كل من عملية إزالة المايلين وإعادة معالجته على نموذج تجريبي لمرض التصلب العصبي المتعدد. كما تم تقييم آثار الميلاتونين في الفئران من الذكور والإناث لفحص ما إذا كان التأثير الوقائي لعقار الميلاتونين يتعلق بجنس الفئران.

طريقة الدراسة: تم الحصول على مجموعه ٧٨ فأر من الذكور والإناث من مركز الملك فهد للبحوث الطبية وتم تقسيمهم إلى ٣ مجموعات رئيسية (الكنترول، كوبريزون، كوبريزون + الميلاتونين)؛ أيضاً تم تقسيم كل مجموعة رئيسية إلى مجموعات فرعية من الذكور والإناث. تم تجريع مادة الكبريزون للمجموعة الثانية والثالثة بجرعة ٤٠٠ ملغ / كغ / يوم عن طريق الفم لمدة ٥ أسابيع. علاوة على ذلك، تم حقن الميلاتونين داخل البطن للمجموعة الثالثة لمدة ٩ أسابيع بجرعة ٨٠ ملغم / كغم / يوم.

النتائج: كان الكبريزون ناجحاً للتسبب في ظهور نموذج التصلب المتعدد على سلالة الفئران SWR وكان للميلاتونين تأثيراً وقائياً على السمية العصبية الناتجة عن الكبريزون من خلال تحسين النشاط الحركي للفئران، وزيادة مضادات الأكسدة (CAT)، (SOD)، (GPX)، (GSH)، وخفض كلا من (MDA)، (IL-1)، (TNF-α)، وكذلك عن طريق حماية وسرعة تصنيع خلايا oligodendrocytes وحفظ وسرعة بناء غشاء المايلين حول الألياف العصبية.

نتائجنا - للمرة الأولى - تشير إلى أن الميلاتونين أقل فعالية في الإناث من الفئران الذكور.

الخلاصة: شوهد التأثير الوقائي للميلاتونين بشكل ملحوظ في نموذجنا خلال مرحلتي إزالة المايلين، وإعادة تصنيعه عند الفئران الذكرية بينما كانت هذه الآثار محدودة في الفئران الأنثوية خاصة أثناء مرحلة إعادة التصنيع. لذلك، الميلاتونين هو كاشف واعد لمرض التصلب العصبي المتعدد، ولكن لا تزال هناك حاجة إلى مزيد من البحوث لتوضيح العلاقة بين آثار الميلاتونين على مرض التصلب العصبي المتعدد والجنس.

The Neuroprotective Effects of Melatonin on White Matter of Multiple Sclerosis Induced Animal Model

Hanin Abdulbaset Abo Taleb

Abstract

Background: Multiple sclerosis (MS) is a progressive chronic inflammatory autoimmune disease of the myelin sheath, and melatonin is a powerful antioxidant and anti-inflammatory agent that has been shown to be beneficial in MS treatment. The present study was designed to evaluate its protective effect on the demyelination and remyelination process according to gender in a mouse model of MS. Cuprizone was used widely to induce a model of MS, as cuprizone induces artificial demyelination reaction through oligodendrocyte apoptosis and its withdrawal leads to spontaneous remyelination.

Methods: Male and female SWR/J mice (N = 78) were obtained from King Fahad Medical Research Center and were divided into three main groups (control, cuprizone and cuprizone + melatonin), which were each further subdivided into males and females. Cuprizone was orally administered in group 2 and 3 at a dose of 400 mg/kg/day by oral gavage for 5 weeks. Moreover, melatonin was intraperitoneally administered in group 3 for 9 weeks at a dose of 80 mg/kg/day.

Results: During demyelination stage melatonin exhibited a neuroprotective function through its antagonistic effects on cuprizone-induced neurotoxicity. This was evident through improved locomotor activity, increased antioxidant levels (catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and glutathione), and decreased levels of malondialdehyde and the inflammatory factors interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in male and female mice. Moreover, melatonin shown to reserve the oligodendrocytes structure and protect the myelin sheath around the axons. However, the effect of melatonin during the remyelination stage varied between the two genders; male mice were having protective effects by melatonin while no effect was detected in female mice.

Conclusion: Melatonin exerted significant and determined effects on pathophysiological process of MS during the de- and remyelination stages in male mice, but these effects were limited in female mice.