پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۱ آذر و دی سال ۱۳۸۶ (۵۳-۴۵)

تاثیر سیمواستاتین بر روند بیماری آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی در موش های نژاد C57BL/6

قاسم مسیبی (.Ph.D)* + علی قضاوتی (.M.Sc)** کیوان قسامی (.M.D)*** محمدعلی پایانی (.M.Bs)****

چکیده

سابقه و هدف : سیمواستاتین (Simvastatin) داروی مهار کننده ۳- هیدروکسی-۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم- آ ردوکتاز است که در کاهش سطح کلسترول کاربرد وسیعی دارد. نشان داده شده این دارو دارای خاصیت ضد التهابی و تعدیل کننده سیستم ایمنی است و از این جهت آینده می‌توان از آن به عنوان یک داروی انتخابی جهت درمان مولتیپل اسکلروزیس استفاده نمود. در این مطالعه اثر سیمواستاتین بر روند بیماری التهاب مغز و نخاع (Encephalomyelitis) آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی، به عنوان یک مدل حیوانی برای مولتیپل اسکلروزیس، بررسی شد.

مواد و روش‌ها : آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی با تجویز زیر جلدی پپتید MOG_{35-55} همراه با افزودنی کامل فروند به موش‌های نژاد C57BL/6 با سن ۸ هفته ایجاد شد. درمان با سیمواستاتین (۱ میلی گرم بر کیلوگرم- هر روز به صورت خوراکی) از سه روز قبل از تجویز آنتی ژن به منظور ایجاد بیماری تا ۲۵ روز پس از ایجاد بیماری انجام شد. روند تغییرات بیماری روزانه ثبت گردید. ظرفیت آنتی اکسیدانی، میزان تولید نیتریک اکساید و سطح اسید اوریک سرمی مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها : نتایج نشان داد، شیوع و شدت علائم بیماری در موش‌های تحت درمان با سیمواستاتین در مقایسه با گروه شاهد به صورت معنی‌داری کم‌تر است (به ترتیب با p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۰۱). همچنین زمان حمله بیماری در گروه تحت درمان با تاخیر بیش‌تری شروع شد. سیمواستاتین به طور معنی داری باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و سطح اسید اوریک سرمی شد (p=۰/۰۰۱)، اما تاثیر چندانی بر غلظت اسید اوریک سرمی نداشت.

استنتاج: نتایج، مشخص ساخت که درمان با سیمواستاتین در پیشگیری از علائم بیماری التهاب مغز و نخاع خود ایمن و کاهش شیوع بیماری موثر است. مقاومت ایجاد شده نسبت به بیماری التهابی مغز و نخاع احتمالا مربوط به مهار استرس اکسیداتیو و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی است.

واژه های کلیدی : سیمواستاتین، آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی، مولتیپل اسکلروز، نیتریک اکساید، اسید اوریک، ظرفیت آنتی اکسیدانی

* متخصص ایمنی شناسی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی اراک
** کارشناس ارشد ایمنی شناسی، عضو هیأت علمی (مربی) انشگاه علوم پزشکی اراک
*** متخصص نورولوژی، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی اراک
**** کارشناس گروه ایمنی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی اراک
+ ✉ **مولف مسئول :** اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی

☜ تاریخ دریافت : ۸۵/۱۰/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۲/۲۲ تاریخ تصویب: ۸۶/۷/۱۶

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

مقدمه

بیماری التهابی مغز ونخاع خود ایمن تجربی (EAE; experimental autoimmune encephalomyelitis) مدل حیوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس است(۱). در بیماری مولتیپل اسکلروزیس به دلایل نامشخصی سیستم ایمنی بر علیه برخی از اجزاء پروتئینی سلول‌های عصبی از جمله میلین تحریک شده و منجر به ضایعات بافتی می‌گردد(۲). تا کنون داروهای مختلف تعدیل کننده پاسخ‌های ایمنی با مکانیسم‌های متفاوت، جهت درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس مورد استفاده قرار گرفته است. این داروها اثرات درمانی کمی داشته و از طرفی مصرف طولانی مدت آن‌ها با عوارض جانبی همراه است. یک راه‌کار جهت درمان بیماری مولتیپل اسکلروزیس، استفاده از داروهای جدید با کارآیی بیش‌تر و عوارض کم‌تر می‌باشد.

سیمواستاتین (مهار کننده ۳- هیدروکسی-۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز) از داروهای جدید خانواده استاتین‌ها است که در مهار ساخت کلسترول موثر است. این دارو جهت کاهش سطح کلسترول و مهار پراکسیداسیون چربی در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس کاربرد دارد(۳). مطالعات محدود کارآزمایی بالینی انجام شده، نشان از اثر مناسب سیمواستاتین در درمان مولتیپل اسکلروزیس دارد. والمر (Vollmer) و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تجویز سیمواستاتین به بیماران مبتلا به شکل عود کننده مولتیپل اسکلروز، در کاهش علائم بیماری موثر است(۴). بررسی‌های جدید نشان می‌دهد که تجویز سیمواستاتین باعث کاهش تعداد و حجم ضایعات مغزی دربیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس می‌شود(۵). درگزارش دیگری مشخص گردید که سیمواستاتین سبب کاهش ترشح عامل مهار کننده سرطان خون توسط سلول‌های CD4+T در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس می‌شود(۶).

مطالعات اخیر حاکی از آن است که در این بیماران میزان تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می یابد که این عوامل نیز در تشدید بیماری موثر هستند. این احتمال مطرح است که افزایش رادیکال‌های آزاد از جمله نیتریک اکساید در این بیماران ناشی از اختلال در سیستم‌های پاکسازی کننده و یا کاهش سطح عوامل آنتی اکسیدان باشد(۸،۷). افزایش نیتریک اکساید باعث تشدید واکنش‌های التهابی و در نتیجه ضایعات بافتی می‌شود(۹). به هر حال، این فرضیه مطرح است که سیمواستاتین با مهار استرس اکسیداتیو و نیتریک اکساید، بتواند در درمان بیماری موثر باشد. بر این اساس در این مطالعه اثر سیمواستاتین به صورت خوراکی با مقادیر انسانی بر روند بیماری التهابی مغز و نخاع خودایمن تجربی و تاثیر آن بر ظرفیت آنتی اکسیدانی و سطح نیتریک اکساید سرم مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع مداخله‌ای- تجربی است که به صورت موردی/ شاهدی انجام شده است. موش‌های نر خالص (inbred) نژاد C57BL/6 با سن ۸ هفته، ازمرکز تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه شدند :

القا EAE:

مقدار ۲۰۰ میکروگرم پپتید MOG35-55 با توالی (M-E-V-G-W-Y-R-S-P-F-S-R-V-V-H-L-Y-R-N-G-K) و درجه خلوص بیش‌تر از ۹۵ درصد (شرکت فارما، روسیه)، در ۱۰۰ میکرولیتر بافر فسفات سالین و ۱۰۰ میکرولیتر افزودنی کامل فروند (سیگما)، مخلوط و

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir

به صورت زیر جلدی در ناحیه پشت به هر موش C57BL/6 تزریق گردید. مقدار ۴۰۰ نانوگرم سم سیاه سرفه (سیگما) در حجم ۴۰۰-۳۰۰ میکرولیتر بافر فسفات در مرحله صفر و ۴۸ ساعت بعد از ایمنی سازی به صورت داخل صفاقی تجویز شد. روند بیماری و تغییرات وزن موش‌ها روزانه مورد بررسی قرار گرفت و شدت بیماری از صفر(عدم ابتلا به بیماری)، یک(اختلال در حرکت دم)، دو(فلج شدن دم)، سه(اختلال در راه رفتن)، چهار(فلجی یک پا)، پنج (فلجی هر دو پا)، شش(فلجی کامل دست و پا) تا هفت (مرگ) درجه‌بندی شد(۱۰، ۱۱).

درمان موشهای مبتلا به EAE با سیمواستاتین

جهت بررسی تاثیر سیمواستاتین بر روند بیماری EAE، از موش‌های نر نژاد C57BL/6 (۸ هفته‌ای) استفاده شد. ۲۰ سر موش سه روز قبل از تزریق آنتی ژن به منظور ایجاد بیماری به ۲ گروه (در هر گروه ۱۰ سر) با شرایط سنی و وزنی یکسان تقسیم شدند و به صورت زیر تا روز بیست و پنجم پس از ایجاد EAE، تحت درمان قرار گرفتند.

گروه مطالعه: موش‌های مبتلا به EAE که روزانه ۱ میلی گرم سیمواستاتین (بر حسب کیلوگرم وزن بدن) به صورت خوراکی دریافت کردند (پودر سیمواستاتین در آب مقطر به صورت سوسپانسیون یکنواخت حل گردید و غلظت مناسب دارو بر اساس وزن حیوان در حجم ۱۰۰ میکرولیتر، از راه لوله معده (Gavage) داده شد).

گروه شاهد: موش‌های مبتلا به EAE که به همان روش و بدون سیمواستاتین، آب مقطر دریافت کردند.

همچنین ۵ سر موش سالم با شرایط وزنی، سنی و غذایی مشابه به منظور بررسی پارامترهای سرمی در حالت غیر بیمار در نظر گرفته شد.

اندازه گیری نیتریک اکساید

جهت سنجش نیتریک اکساید از روش گریس (Griess) استفاده شد(۱۲). از محلول ۰/۱ مولار سدیم نیتریت، یک غلظت ۱۰۰ میکرومولار تهیه و از این غلظت رقت‌های سریال سه تایی (به عنوان غلظت های استاندارد جهت رسم منحنی استاندارد) تهیه گردید. ۱۰۰ میکرولیتر از هر نمونه سرمی به صورت دوتایی در صفحه ۹۶ حفره‌ای ریخته شد. ۱۰۰ میکرولیتر از محلول سولفانیل آمید (یک گرم سولفانیل آمید در ۱۰۰ سی سی اسید فسفوریک ۵ در صد) به تمام حفره‌های حاوی نمونه و استاندارد اضافه گردید. صفحه به مدت ۱۰-۵ دقیقه در تاریکی و درجه حرارت اتاق پرورانده شد. به تمام حفره‌ها ۱۰۰ میکرولیتر محلول NED (N-۱-نفتیل اتیلن دی آمین دی هیدروکلراید) اضافه و مجدد صفحه به مدت ۱۰-۵ دقیقه در تاریکی و درجه حرارت اتاق پرورانده شد.

جذب نوری حداکثر پس از نیم ساعت با استفاده از دستگاه صیف سنج (Biowave, Biochrom, UK) در طول موج ۵۳۰ نانومتر قرائت شد و از روی منحنی استاندارد میزان نیتریت در نمونه‌ها تعیین گردید.

اندازه گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی تام سرم

برای اندازه‌گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی از روش FRAP استفاده شد. ابتدا با استفاده از اسید کلریک ۴۰ میلی مولار، محلول ۱۰ میلی مولار TPTZ (Tri-pyridyl-triazine) تهیه گردید. سپس ۲۵ میلی لیتر بافر استات سدیم ۳۰۰ میلی مولار با pH=۳/۶ و ۲/۵ میلی‌لیتر محلول کلرید فریک($FeCl_3,6H_2O$) ۲۰ میلی مولار و ۲/۵ میلی لیتر محلول TPTZ جهت تهیه معرف FRAP با هم مخلوط گردید. ۱/۵ میلی لیتر از معرف FRAP در لوله آزمایش ریخته و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه پرورانده شد. سپس ۵۰ میکرولیتر از

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir

نمونه‌های سرمی و نمون‌های استاندارد (سولفات آهن با رقت‌های ۱۲۵، ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکرومولار) به طور مجزا به لوله‌های مربوطه اضافه شد. نمونه‌ها ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه پرورانده گردید و شدت رنگ در طول موج ۵۹۳ نانومتر ثبت گردید.

اندازه گیری اسید اوریک در سرم:

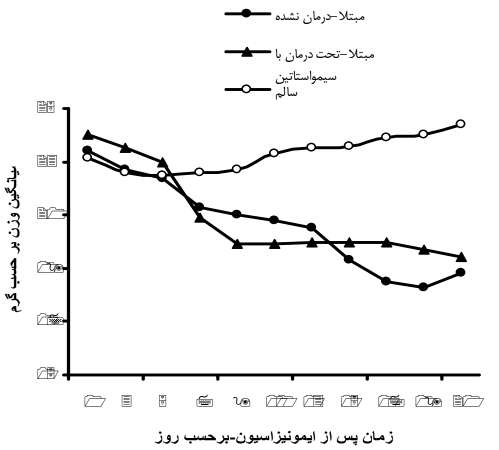
نمونه های سرمی بعد از انتهای دوره درمانی گرفته شد. نمونه‌ها در دمای ۲۰- درجه تا انجام آزمایش منجمد گردید. جهت سنجش اسید اوریک از روش رنگ سنجی مستقیم و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت (زیست شیمی) استفاده گردید.

آنالیز آماری:

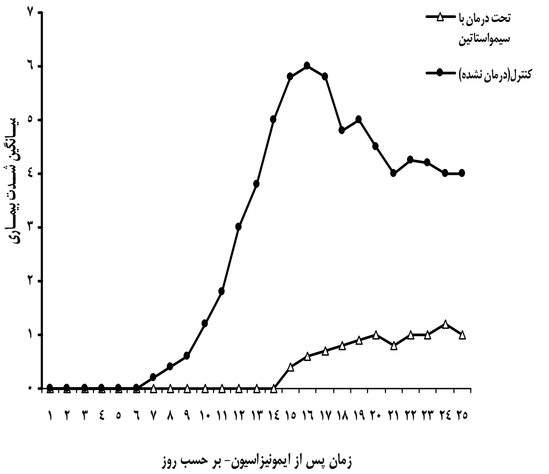
جهت مقایسه میانگین ها (میانگین وزن، نتیریک اکساید و ظرفیت آنتی اکسیدانی) از روش غیر پارامتریک Mann Whitney-U استفاده شد. از آزمون Friedman به منظور بررسی تغییرات شدت بیماری در هر گروه و برای مقایسه وزن در روز های مختلف نیز از روش اندازه‌گیری تکراری(repeated measurement) استفاده گردید. p<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار بودن داده‌ها در نظر گرفته شد.

یافته ها

نتایج نشان داد، موش‌های مبتلا به EAE تحت درمان با سیمواستاتین هر چند در ابتدا کاهش وزن بیش‌تری را در مقایسه با شاهد داشتند ولی از روز هفتم بیماری روند کاهش وزن در مقایسه با گروه شاهد کم‌تر بود (نمودار شماره ۱). با بررسی روند بیماری در هر گروه و مقایسه روز شروع بیماری و شدت بیماری مشخص گردید که بین روز شروع بیماری و میانگین حداکثر شدت بیماری در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد. روز شروع بیماری در موش‌های مبتلا به EAE درمان نشده ۱±۷ روز پس از زمان ایجاد EAE ، بود در حالی که در موش های تحت درمان با سیمواستاتین، زمان شروع علائم ۱±۱۵ روز پس از القا EAE بود. حداکثر شدت بیماری در موش‌های تحت درمان با سیمواستاتین ۲۴ روز و در گروه شاهد ۱۶ روز پس از ایمنی سازی بود(p=۰/۰۰۰۱، نمودار شماره۲).



نمودار شماره ۱: میانگین تغییرات وزن در موش های مبتلای درمان نشده و تحت درمان با سیمواستاتین



نمودار شماره ۲ : میانگین شدت بیماری در روزهای مختلف پس از ایمنی سازی در موش های مبتلای درمان نشده و تحت درمان با سیمواستاتین

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

با مقایسه میانگین حداکثر شدت بیماری مشخص شد که میانگین حداکثر شدت بیماری در موش‌های تحت درمان با سیمواستاتین (۰/۸±۱) در مقایسه با موش‌های مبتلا به EAE درمان نشده (۱±۶) کم‌تر می‌باشد (p=۰/۰۰۰۱). همچنین درصد شیوع بیماری در دو گروه به طور معنی‌داری متفاوت بود(p=۰/۰۰۱، جدول شماره۱).

جدول شماره ۱: شیوع، میانگین شدت و روز شروع بیماری در موش های مبتلا به بیماری التهابی مغز و نخاع خود ایمن تجربی(EAE) در دو گروه درمان شده با سیمواستاتین (گروه مورد) و درمان نشده (گروه شاهد).

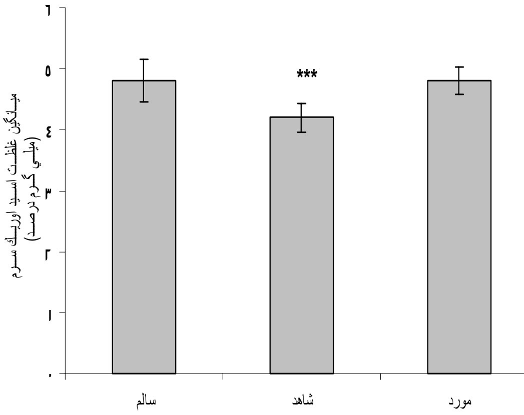
گروه ها	تعداد	شیوع EAE (درصد)	میانگین روز شروع بیماری	میانگین حداکثر شدت بیماری
گروه مورد	۱۰	۴۰*	۱۵±۱**	۱±۰/۸**
گروه شاهد	۱۰	۱۰۰	۷±۱	۶±۱

*:p=۰/۰۰۱ ، **: p=۰/۰۰۰۱

میانگین غلظت نیتریک اکساید در موش‌های مبتلا به EAE درمان نشده (۱۴/۳±۴ میکرومولار در میلی لیتر) در مقایسه با موش‌های تحت درمان با سیمواستاتین (۱۵/۶±۴ میکرومولار در میلی‌لیتر) و موش‌های سالم (۱۷/۶±۳ میکرومولار در میلی‌لیتر) کمتر بود. هر چند سطح نیتریک اکساید در موش‌های تحت درمان با سیمواستاتین بیشر از گروه شاهد(درمان نشده) بود، ولی این تفاوت معنی‌دار نبود.

نتایج حاصل از بررسی فعالیت آنتی‌اکسیدانی تام سرم نشان داد که میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانی سرم موش‌هایی که سیمواستاتین دریافت نموده بودند (۱۰۶±۷۴۲ میکرومولار در لیتر) و موش‌های سالم (۹۶±۷۸۰ میکرومولار در لیتر) در مقایسه با گروه شاهد (۶۱±۳۵۶ میکرومولار در لیتر) به‌طور معنی‌داری بیش‌تر است(p=۰/۰۰۱).

بررسی اسید اوریک سرم در بین گروه‌ها نشان داد میانگین اسید اوریک سرم در موش‌های سالم و موش‌های مبتلا به EAE تحت درمان با سیمواستاتین در مقایسه با گروه درمان نشده بیش‌تر است (p=۰/۰۰۱، نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: میانگین اسید اوریک سرم در موش های مبتلای درمان نشده و تحت درمان با سیمواستاتین و موش های سالم

***: p=۰/۰۰۱

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز سیمواستاتین به موش‌های مبتلا به EAE باعث تاخیر در شروع حمله بیماری شده و همچنین شدت و شیوع بیماری را کاهش می‌دهد. کاهش شدت بیماری و تاخیر در شروع بیماری ممکن است به دلیل تعدیل پاسخ ایمنی یا مهار واکنش التهابی توسط سیمواستاتین باشد(۱۳).

در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس میزان پراکسیداسیون چربی افزایش می‌یابد و سیمواستاتین به عنوان یک داروی مهار کننده پراکسیداسیون چربی ممکن است در بهبود این بیماران موثر باشد(۱۳). از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که سیمواستاتین دارای فعالیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی است. با توجه به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

Archive of SID
www.SID.ir

این که در بیماری زایی مولتیپل اسکلروزیس و EAE عوامل اکسیدان(استرس اکسیداتیو) دخالت دارند، این احتمال مطرح است که این دارو با کاهش استرس اکسیداتیو، باعث کاهش شدت بیماری و تاخیر در زمان حمله بیماری EAE گردد. بر این اساس در این مطالعه اثر سیمواستاتین بر میزان نیتریک اکساید و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام سرم در موش‌های مبتلا به EAE مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که سیمواستاتین میزان فعالیت آنتی اکسیدانی تام سرم را افزایش می دهد. سیمواستاتین ممکن است با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم و در نتیجه پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش ضایعات سلولی در کاهش شدت و شیوع بیماری EAE دخالت داشته باشد. هایاشی (Hayashi) و همکاران (۲۰۰۵) در ژاپن با مطالعه اثر استاتین بر موش‌های مبتلا به ضایعات ایسکمیک مغزی نشان دادند که این دارو از طریق کاهش استرس اکسیداتیو، ضایعات ایسکمیک مغزی می‌شود(۱۴). فرانزونی (Franzoni) و همکاران (۲۰۰۳) با بررسی فعالیت آنتی اکسیدانی استاتین ها نیز نشان دادند که سیمواستاتین در افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی و پاک‌سازی رادیکال‌های اکسیژنی موثر است(۱۵).

در خصوص تاثیر استاتین‌ها بر میزان نیتریک اکساید، نظرات متفاوتی مطرح است. دامبرچی (Dombrecht) و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که سیمواستاتین تولید نیتریک اکساید توسط سلول‌های کندروسیت را مهار می کند(۱۶). گزارش‌هایی نیز وجود دارد که نشان می دهد سیمواستاتین باعث افزایش سطح پلاسمایی نیتریک اکساید می‌شود. سانو (Sano) و همکاران (۲۹۹۸) با تاثیر سیمواستاتین بر سلول‌های رده PC12 اظهار داشتند که این دارو تولید نیتریک اکساید را افزایش می‌دهد(۱۷). همچنین سیمواستاتین باعث افزایش سطح پلاسمای نیتریک اکساید در موش صحرایی مبتلا به پرفشار خون ناشی از نمک و کاهش استرس اکسیداتیو می گردد(۱۸). نتایج این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین تا حدودی میزان نیتریک اکساید را افزایش می‌دهد، هر چند این تفاوت در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار نیست، تناقض در نتایج مطالعات مختلف ممکن است به دلیل تفاوت در روش مطالعه، مقدار دارو یا حیوان مورد مطالعه باشد.

مطالعات همه‌گیری‌شناسی نشان می‌دهد که در بیماران مبتلا به نقرس خطر ابتلا به مولتیپل اسکلروزیس کم‌تر است. این اثر محافظتی را به سطح بالای اسید اوریک در این بیماران نسبت می‌دهند. مطالعات نشان می‌دهد که اسید اوریک به عنوان یک عامل پاکسازی کننده رادیکال‌های آزاد در کاهش استرس اکسیداتیو نقش دارد(۱۹). بنابراین کاهش اسید اوریک در پایین‌تر از حد فیزیولوژیک ممکن است با افزایش سطح رادیکال‌های آزاد در بدن همراه باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد میزان اسید اوریک سرم در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس از افراد سالم کمتر است(۲۰). مطالعات تجربی نیز حاکی از اثر مهاری اسید اوریک و یا مشتقات آن بر روی مدل حیوانی این بیماری است. این فرضیه مطرح است که هر دارویی که بتواند سطح اسید اوریک سرم را در حد فیزیولوژیک حفظ کند، ممکن است در جلوگیری از شدت بیماری موثر باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که سیمواستاتین مانع از کاهش سطح اسید اوریک سرم در موش‌های مبتلا به EAE می‌گردد و از این جهت ممکن است باعث کاهش عوامل اکسیدان و کاهش شدت بیماری گردد. به هر حال در خصوص تاثیر استاتین‌ها بر سطح اسید اوریک سرم نتایج متفاوتی را ذکر نموده‌اند. آیتروس (Athyros) همکاران (۲۰۰۷) با بررسی اثر استاتین (آتورواستاتین) بر عملکرد کلیه و سطح اسید اوریک سرم دربیماران قلبی- عروقی، نشان دادند این دارو باعث

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir

کاهش سطح اسید اوریک سرمی می‌شود(۲۱). میلیونیس (Milionis) و همکاران (۲۰۰۵) اظهار داشتند که تجویز ۱۰ میلی گرم در روز روسوواستاتین(Rosuvastatin) به مدت ۲۰ هفته تاثیری بر پارامترهای کلیوی و غلظت اسید اوریک سرم ندارد(۲۲). در بررسی دیگر همین محققین، با تجویز ۴۰ میلی گرم در روز آتورواستاتین یا سیمواستاتین به بیماران مبتلا به افزایش اولیه چربی خون به مدت ۱۲ هفته، بیان داشتند که سیمواستاتین تاثیری بر سطح اسید اوریک سرم ندارد ولی آتورواستاتین باعث کاهش آن می‌شود(۲۳). عدم کاهش اسید اوریک درگروه تحت درمان باسیمواستاتین دو فرضیه را مطرح می‌کند. ۱- دفع کلیوی اسید اوریک در گروه تحت درمان با سیمواستاتین در مقایسه با گروه شاهد کم‌تر است. ۲- عدم مصرف و استفاده از اسید اوریک به عنوان عامل پاک‌سازی کننده رادیکال‌های آزاد در گروه تحت درمان به علت جایگزین شدن مکانیسم‌های دیگر در کاهش یا پیشگیری از تولید این رادیکال‌ها. با توجه به مطالعات ذکر شد، فرضیه دوم قوی‌تر است.

در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که سیمواستاتین با افزایش قدرت آنتی اکسیدانی سرم و حفظ اسید اوریک سرم در حد طبیعی باعث تاخیر در شروع حمله، کاهش شیوع و شدت علائم بیماری التهابی مغز و نخاع خود ایمن گردید. لازم است جهت شناخت مکانیسم اثر استاتین‌ها از جمله سیمواستاتین در تعدیل پاسخ ایمنی و استفاده از آنها در درمان مولتیپل اسکلروزیس مطالعات بیشتری صورت گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می باشد که بدین‌وسیله از زحمات همه همکاران محترم آن معاونت و شورای محترم پژوهشی تشکر و قدردانی می‌شود.

فهرست منابع

1. Gold R, Hartung HP, Toyka KV. Animal models for autoimmune demyelinating disorders of the nervous system. ***Mol Med Today*** 2000; 6(2): 88-91.
2. Soelberg Sorensen P. Multiple sclerosis: pathophysiology revisited. ***Lancet Neurol*** 2005; 4(1): 9-10.
3. Zamvil SS, Steinman L. Cholesterol-lowering statins possess anti-inflammatory activity that might be useful for treatment of MS. ***Neurology***. 2002; 59(7): 970-1.
4. Vollmer T, Key L, Durkalski V, Tyor W, Corboy J, Markovic-Plese S, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. ***Lancet*** 2004; 363 (9421): 1607-8.
5. Neuhaus O, Hartung HP. Evaluation of atorvastatin and simvastatin for treatment of multiple sclerosis.***Expert Rev Neurother*** 2007; 7(5): 547-56.
6. Vanderlocht J, Hendriks JJ, Venken K, Stinissen P, Hellings N. Effects of IFN-beta,leptin and simvastatin on LIF secretion by T lymphocytes of MS patients and healthy controls. ***J Neuroimmunol*** 2006; 177(1-2): 189-200.
7. Koch M, Ramsaransing GS, Arutjunyan AV, Stepanov M, Teelken A, Heersema DJ, et al. Oxidative stress in serum and

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir

peripheral blood leukocytes in patients with different disease courses of multiple sclerosis. ***J Neurol*** 2006; 253(4):483-7.

8. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. ***J Neurol*** 2004; 251(3): 261-8.
9. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. ***Lancet Neurol*** 2002; 1(4): 232-41.
10. Costa O, Divoux D, Ischenko A, Tron F, Fontaine M. Optimization of an animal model of experimental autoimmune encephalomyelitis achieved with a multiple MOG (35-55) peptide in C57BL6/ J strain of mice. ***J Autoimmun*** 2003; 20(1):51-61.
11. Mosayebi G,Ghazavi A, Salehi H, Payani MA. Effect of sesame oil onleukocyte infiltration into the brain of C57BL/6 mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. ***Rahavard Danesh*** 2007; 10: 108-115.
12. Kayhan B, Aharoni R, Arnon R. Glatiramer acetate (Copaxone) regulates nitric oxide and related cytokine secretion in experimental autoimmune encephalomyelitis. ***Immunol Lett*** 2003; 88(3): 185-92.
13. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. ***Nat Med*** 2000; 6(12): 1399-402.
14. Hayashi T, Hamakawa K, Nagotani S, Jin G, Li F, Deguchi K, Sehara Y, Zhang H, Nagano I, Shoji M, Abe K. HMG CoA reductase inhibitors reduce ischemic brain injury of Wistar rats through decreasing oxidative stress on neurons. ***Brain Res*** 2005; 1037(1-2): 52-8.
15. Franzoni F, Quinones-Galvan A, Regoli F,Ferrannini E, Galetta F. A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. ***Int J Cardiol***. 2003; 90(2-3): 317-21.
16. Dombrecht EJ, De Tollenaere CB, Aerts K, Cos P, Schuerwegh AJ, Bridts CH, Van Offel JF, Ebo DG, Stevens WJ, De Clerck LS. Antioxidant effect of bisphosphonates and simvastatin on chondrocyte lipid peroxidation. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2006; 348(2): 459-64.
17. Sano M, Sato-Suzuki I, Fujita H, Morita I, Nagao M, Murota S. NO is not involved in the simvastatin induced cell division and differentiation in PC12 cells. ***Neurosci Lett*** 1998; 243(1-3):73-6.
18. Bayorh MA, Ganafa AA, Eatman D, Walton M, Feuerstein GZ. Simvastatin and losartan enhance nitric oxide and reduce oxidative stress in salt-induced hypertension. ***Am J Hypertens*** 2005; 18(11): 1496-502.
19. Toncev G. Therapeutic value of serum uric acid levels increasing in the

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir

treatment of multiple sclerosis. ***Vojnosanit Pregl*** 2006; 63(10): 879-82.
20. Constantinescu CS, Freitag P, Kappos L. Increase in serum levels of uric acid, an endogenous antioxidant, under treatment with glatiramer acetate for multiple sclerosis. ***Mult Scler*** 2000; 6(6): 378-81.
21. Athyros VG,Mikhailidis DP,Liberopoulos EN, Kakafika AI, Karagiannis A, Papageorgiou AA, Tziomalos K, Ganotakis ES, Elisaf M. Effect of statin treatment on renal function and serum uric acid levels and their relation to vascular events in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: A subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) Study. ***Nephrol Dial Transplant*** 2007; 22(1): 118-127.
22. Milionis HJ, Gazi IF, Filippatos TD, Tzovaras V, Chasiotis G, Goudevenos J, Seferiadis K, Elisaf MS. Starting with rosuvastatin in primary hyperlipidemia--Is there more than lipid lowering? ***Angiology*** 2005; 56(5): 585-92.
23. Milionis HJ, Kakafika AI, Tsouli SG, Athyros VG, Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Effects of statin treatment on uric acid homeostasis in patients with primary hyperlipidemia. ***Am Heart J*** 2004; 148(4): 635-40.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-13]

www.SID.ir