

The effect of pre-feeding flaxseed oil (*Linum usitatissimum*) on blood brain barrier permeability in rat stroke model

اثر پیش تغذیه روغن دانه کتان (*Linum usitatissimum*) بر نفوذپذیری سد خونی- مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرائی

S.V. Hosseini¹, M. Rahnema^{2*}, MR. Bigdeli³

1. Former M.Sc. Student, Physiology, Department of Physiology, Zanjan Science and Research Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

2. Associate Professor, Physiology, Department of Physiology, Biology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

3. Associate Professor, Physiology, Department of Biological Science, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

(Received: Jun. 10, 2015 - Accepted: Jan. 19, 2016)

سید وحید حسینی^۱، مهدی رهنما^{۲*}، محمد رضا بیگدلی^۳

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی، پردیس علوم و تحقیقات زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۲. دانشیار فیزیولوژی جانوری، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۳. دانشیار فیزیولوژی پزشکی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۲۰ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۱۰/۲۹)

Abstract

Ischemic Brain Edema is one of the most important complications of a stroke. This study aims to investigate the impact of pre-feeding of flax seed oil on blood-brain barrier in rat stroke model. In this experimental study animals were randomly divided into 3 groups of experiment, sham, and control. Each testing group itself was consisted of 3 subgroups receiving doses of Flaxseed oil with 0.25, 0.5 and 0.75 ml / kg of body weight for 30 days. The control group received distilled water, while therapy and ischemia induction were not done for sham group. In order to conduct ischemia induction and evaluating the permeability of the blood-brain barrier by measuring the optical density level of the Evans Blue MCAO (Middle Cerebral Artery Occlusion) model surgery was conducted on groups two hours after the last feeding dose. The data were analyzed via ANOVA test. The permeability decrease of the blood-brain barrier in groups with doses of 0.5 and 0.75 ml against the control group was statistically significant ($P < 0/05$). There were significant differences between the right and left hemispheres in control groups with dose of 0.25ml ($P < 0/05$). But the differences between the right and left hemispheres in therapy group with doses of 0.5 and 0.75 were insignificant. According to the findings of this study, pre-treatment with flax seed oil can reduce the permeability of the blood-brain barrier in a model of ischemia-reperfusion in rats. But still more works to extend these observations including the investigation of neurological deficits are needed to be done.

Keywords: Flax seed oil, blood-brain barrier, stroke, rats.

چکیده

ادم ایسکمیک مغزی از مهمترین عوارض سکته مغزی می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر پیش تغذیه روغن دانه کتان بر نفوذپذیری سد خونی مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرائی می‌باشد. در این تحقیق تجربی حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه آزمایشی، شام و کنترل تقسیم گردیدند که گروه آزمایشی خود شامل ۳ گروه دریافت‌کننده روغن دانه کتان با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳۰ روز بود. گروه کنترل آب مقطر دریافت می‌کردند. در حالی که برای گروه شام تیمار و القای ایسکمی صورت نمی‌گرفت. دو ساعت بعد از آخرین دوز خوراکی گروهها تحت جراحی مدل MCAO (انسداد شریان میانی مغز) به منظور القای ایسکمی و بررسی میزان نفوذپذیری سد خونی مغزی از طریق اندازه‌گیری میزان جذب نوری اوانس آبی (Evans Blue) قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA تجزیه و تحلیل شدند. کاهش نفوذپذیری سد خونی مغزی در گروه‌های با دوز ۰/۵ و ۰/۷۵، در برابر گروه شاهد از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$). بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های کنترل و دوز ۰/۲۵ اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P < 0/05$). اما بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های تیمار شده با دوزهای ۰/۵ و ۰/۷۵ اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. طبق یافته‌های این تحقیق پیش تیمار با روغن دانه کتان موجب کاهش نفوذپذیری سد خونی-مغزی در مدل ایسکمی-خون‌رسانی مجدد در موش صحرائی می‌گردد. اما کارهای بیشتری از جمله بررسی نقص‌های نورولوژیک نیاز است تا این مشاهدات را گسترش دهد.

واژه‌های کلیدی: روغن دانه کتان، سد خونی- مغزی، سکته مغزی، موش صحرائی.

مقدمه

ایسکمی مغزی عبارت است از کاهش متابولیت‌های مغزی در اثر کاهش جریان خون که به کاهش ذخیره اکسیژن و در نتیجه مرگ بافت مغزی یا سکته مغزی منجر می‌شود (Johansson, 2011). امروزه سکته مغزی سومین علت مرگ‌ومیر بعد از بیماری‌های قلبی و سرطان به حساب می‌آید و سالانه میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا می‌شوند (Selevamani *et al.*, 2010). برخی عواملی که باعث ایجاد ایسکمی می‌شود عبارتند از: آترواسکلروز، لخته خون، انقباض عروق، آمبولیسم، ضربه سر، فشار خون پائین، کم‌خونی داسی شکل، خفگی، تاکی کاردی و برخی از تومورها (Hadjinikolaou L *et al.*, 2004). ادم مغزی یا تجمع غیر طبیعی مایعات در پارانشیم بافت مغز یکی از عوارض مهم سکته مغزی می‌باشد و در تعیین میزان بقای بیمار در ساعات اولیه پس از سکته اهمیت دارد. بروز ادم مغزی سبب تشدید ضایعه ایسکمیک ابتدایی ایجاد شده در مغز می‌شود (Schuier *et al.*, 1980). بنابراین پیشگیری از توسعه ادم می‌تواند در کاهش ضایعه مغزی ایجاد شده و کاهش مرگ و میر ناشی از سکته مغزی نقش داشته باشد. ادم ایسکمیک مغزی بطور عمده از آسیب عروق مغزی ناشی می‌شود (ادم واژوژنیک). به طور کلی ایسکمی مغزی نفوذ پذیری سد خونی-مغزی را افزایش داده و سبب نشت پروتئین‌های پلاسما چون آلبومین به فضای خارج سلولی می‌گردد (Marmarou, 2004; Fishman, 1999). ادم واژوژنیک بسیار خطرناک می‌باشد زیرا خطر خونریزی از رگ‌های آسیب دیده را افزایش داده (Rosenberg, 1999)، و در موارد شدید سبب جابجایی نیمکره‌های مغز می‌گردد (Rosenberg, 1999). بروز ادم مغزی به دنبال وقوع ایسکمی مغزی با تحت فشار قرار دادن عروق مغز و محدود کردن جریان خون منطقه در خطر بافت مغز می‌تواند در تشدید ضایعه مغزی ایجاد شده نقش

داشته باشد (Fishman, 1992). در حال حاضر گزینه‌های رایج درمانی برای سکته مغزی محدود است و بسیاری از داروهای امید بخش در آزمایشات پزشکی به دلیل عوارض جانبی شدید یا محدودیت‌های درمانی شکست خورده است. بنابراین یک استراتژی درمانی ایمن و مؤثر که بتواند بسیاری از اثرات مضر ایسکمی مغزی شامل: التهاب، آپوپتوز، استرس اکسیداتیو، نکروز و اسیدوز را کاهش دهد یا حذف کند مورد نیاز است.

کتان با نام علمی *Linum usitatissimum* گیاهی است یک ساله از تیره *Linaceae* که قادر به رشد در شرایط آب و هوایی گرم و خشک ایران بوده و به صورت بوته‌ای رشد می‌کند. دانه کتان منبع ارزشمندی از ترکیبات فنلی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد. لیگنان موجود در دانه کتان می‌تواند آنتی‌اکسیدانی طبیعی در روغن دانه کتان باشد (Oomah, 2001). همچنین دانه کتان منبع خوب اسیدهای چرب ضروری امگا ۳ از نوع آلفا لینولنیک اسید (ALA) می‌باشد و منبع ارزشمندی از فیبر رژیمی، مواد معدنی و ویتامین‌ها است (Draganes *et al.*, 2015; Otranto *et al.*, 2010).

نشان داده شده است که آلفا لینولنیک (ALA) موجود در روغن دانه کتان به دلیل فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالای خود فرد را در برابر ایسکمی قلبی (Prasad, 2009)، تشکیل کلون‌های سرطانی (Jullie *et al.*, 2010) و دیابت (Mani, 2011) محافظت می‌کند و نقش مهمی در بهبود عملکرد عروقی دارد. هم‌چنین در مطالعه‌ای نشان داده شد رژیم غذایی روغن دانه کتان بعد از ایجاد ایسکمی باعث حفاظت از ریه و همچنین منجر به مهار آپوپتوز و التهاب در موش‌های صحرایی می‌شود (Razi *et al.*, 2011). در مطالعه دیگری اثر عصاره اتانولی دانه کتان و اثرات ضد فشار خونی آن در مدل حیوانی با بستن شریان کلیوی به مدت ۴۵ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفت و مشخص گردید درمان با دوز

نفوذپذیری سد خونی- مغزی از طریق اندازه‌گیری جذب نوری اوانس بلو در بافت مغز به کار رفتند. دوزهای انتخابی بر اساس مطالعات انجام شده قبلی بود (Rabiei et al., 2013).

ایجاد مدل سکنه مغزی (انسداد شریان مرکزی مغز) موش‌های صحرایی بعد از توزین با ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی کلرال هیدرات (مرک، آلمان) بیهوش شدند. جراحی مدل سازی انسداد شریان میانی مغز مطابق دستورالعمل Longa et al. (1989) انجام شد. به‌طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی یک نخ بخیه نایلون ۰-۳ از طریق تنه شریان کاروتیدی خارجی (External Carotid Artery) وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به شریان مغزی قدامی (Anterior Cerebral Artery) از میان شریان کاروتیدی داخلی (Internal Carotid Artery) با پتریگوپالاتین بسته به نخ به سمت جلو ادامه داده می‌شد. در اثر تماس نخ بخیه و شریان مغزی قدامی (ACA)، جریان خون از هر طرف به شریان میانی مغز (Middle Cerebral Artery) بسته می‌شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر از طول نخ از تنه شریان کاروتیدی خارجی (External carotid artery) مشخص می‌شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. در جهت تایید سکنه مغزی، پس از ۲۴ ساعت از ایسکمی- خونرسانی مجدد، حیوان تحت بیهوشی عمیق کشته شده و مغز به سرعت خارج می‌شود و برش‌های مغزی تهیه و با ۲،۳،۵- تری فنیل تترازولیوم کلراید رنگ‌آمیزی می‌شود. ناحیه دچار ایسکمی رنگ را به خود نمی‌گیرد و به صورت بی‌رنگ مشاهده می‌شود (شکل ۱).

اندازه‌گیری نفوذ پذیری سد خونی- مغزی استحکام سد خونی- مغزی توسط اندازه‌گیری میزان

۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث ترمیم سطوح نیتروژن اوره خون، کاهش سطوح فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) و همچنین کاهش فشار خون می‌شود که احتمالاً به دلیل ترکیبات فنلی موجود در دانه کتان مانند سکوایزولاریسیرزینول (SDG) است که موجب مهار گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) شده و در نهایت موجب پیشگیری از التهاب می‌شود (Arvindkumar et al., 2011). تاکنون مطالعات انجام شده در زمینه تأثیر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی موجود در روغن دانه کتان بر سکنه مغزی محدود بوده است. لذا هدف مطالعه حاضر، اثر پیش تغذیه روغن دانه کتان بر نفوذ پذیری سد خونی- مغزی در مدل سکنه مغزی موش صحرایی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این تحقیق به روش تجربی انجام شد. موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد با غذای استاندارد موش‌های صحرایی نگهداری شدند. دانه‌های کتان توسط شرکت ایران کلد پرسینگ تهران با استفاده از دستگاه کلد پرس روغن گیری شده و سپس روغن در ظرفی در بسته در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و بدون نور نگهداری گردید.

موش‌های صحرایی به ۵ گروه اصلی تقسیم شدند که هر کدام شامل ۷ حیوان بود. سه گروه آزمایشی به مدت ۳۰ روز روغن دانه کتان را به صورت خوراکی و از طریق گاواژ، با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه کنترل آب مقطر دریافت کرد، در حالی که در گروه شم تیمار و القای ایسکمی صورت نگرفت. دو ساعت بعد از آخرین تیمار، هر گروه اصلی تحت جراحی مدل (انسداد شریان میانی مغز) قرار گرفت. موش‌های صحرایی برای اندازه‌گیری میزان

چندگانه روش مقایسه میانگین‌ها به روش LSD انجام شد. $P < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

این تحقیق تجربی بر روی ۳۵ سر موش صحرایی نر انجام گرفت. موش‌ها به صورت ۵ گروه که شامل ۷ سر موش صحرایی نر بودند، تقسیم‌بندی شدند. تأثیر دوزهای مختلف روغن دانه کتان در گروه‌های آزمایشی بر نفوذ پذیری سد خونی- مغزی در نمودار ۲ ارائه گردیده و نشان می‌دهد که روغن دانه کتان سبب کاهش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی و در نتیجه کاهش محتوای آب مغزی می‌گردد. غلظت اوانس بلو در نیمکره آسیب دیده (نیمکره راست) در گروه‌های تیمار شده با روغن دانه کتان، در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت و این کاهش در دوزهای ۰/۷۵ و ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در برابر گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود (در هر دو مورد $P < 0.05$). در ضمن بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های شاهد و گروه دوز ۰/۲۵ اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P < 0.05$)، اما بین نیمکره‌های راست و چپ در گروه‌های تیمار شده با دوزهای ۰/۷۵ و ۰/۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ($P > 0.05$). شکل ۲ کاهش میزان اوانس بلو را در مغز رت‌های ایسکمیک در دوزهای ۰/۵، ۰/۷۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم روغن دانه کتان نشان می‌دهد.

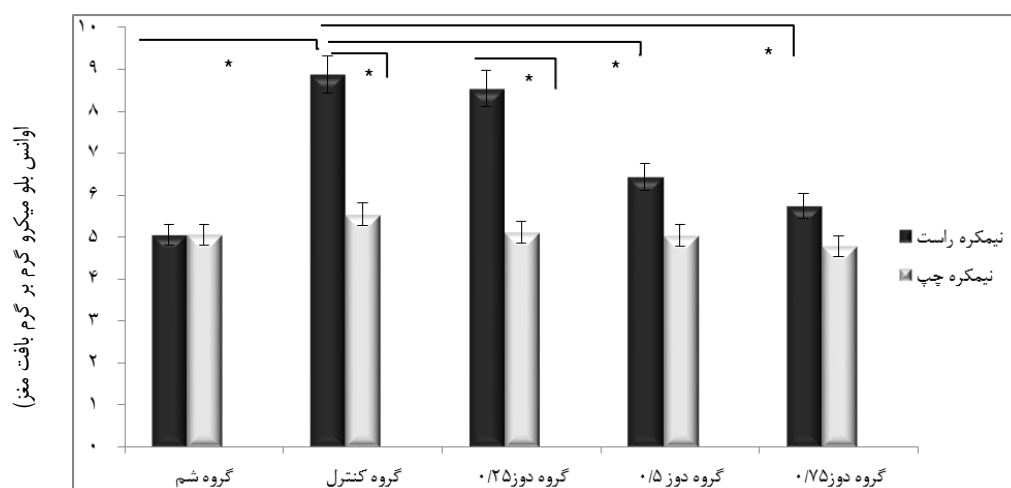
خروج اوانس آبی ارزیابی شد. نخست، موش‌های صحرایی از طریق ورید دم، محلول اوانس بلو ۲ درصد را به اندازه ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از جریان مجدد خون، موش‌های صحرایی تحت بیهوشی از ناحیه قفسه سینه باز شدند و با ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود اوانس بلو داخل رگی پاک شدند (تا زمانی که مایع پرفیوز بی‌رنگی از دهلیز راست خارج شود)، سپس مغز خارج شد. برای اندازه‌گیری میزان خروج اوانس آبی، بافت مغز در ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات هموژن شده و برای رسوب پروتئین به آن ۲/۵ میلی‌لیتر اسید تری کلرواستیک ۶۰ درصد اضافه شد. سپس ۳ دقیقه با همزن برقی (Vortex) هم زده و پس از ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد خنک شد. آنگاه به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ گردید. در نهایت جذب نوری اوانس بلو در بخش رویی توسط اسپکتروفتومتر (UV-VISIBLE AMERICA) در جذب ۶۱۰ نانومتر اندازه‌گیری شد و مطابق منحنی استاندارد غلظت آن محاسبه گردید (Bigdeli et al., 2008).

آنالیزهای آماری

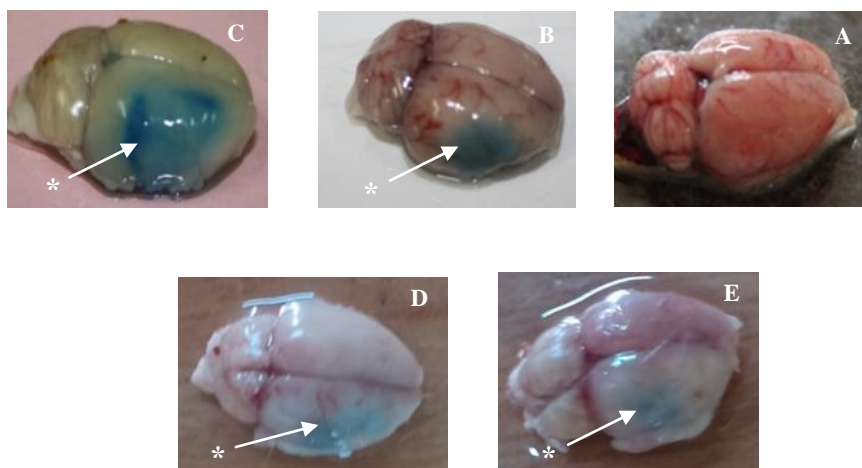
تمام آنالیزها با کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ انجام شد. نفوذ پذیری سد خونی- مغزی با استفاده از آزمون one-way ANOVA و متعاقب آن مقایسات



شکل ۱. برش‌های مغزی از ۵ گروه مورد مطالعه. نواحی بی‌رنگ نشانگر وقوع سکنه بوده و حجم آن را مشخص می‌کند.



نمودار ۱. نمایانگر آثار دوزهای مختلف بر سد خونی- مغزی در گروه های آزمایشی مختلف در نیمکره راست و چپ مغز. $P < 0.05$ * (آزمون آنالیز واریانس یک طرفه)، $n=7$ رت در هر گروه



شکل ۲. نمونه ای از تصاویر تهیه شده از مغز حیوانات مورد مطالعه ۲۴ ساعت پس از اتمام جراحی. A (گروه شام)، B (گروه کنترل)، C (دوز ۰/۲۵)، D (دوز ۰/۵) و E (دوز ۰/۷۵). (توجه: در ناحیه ایسکمیک اوانس بلو خارج شده از عروق به رنگ آبی تیره مشخص شده است.)

طوری که حدود ۵۰ درصد مرگومیر در آسیب‌های شدید مغزی مانند: سکته یا تروما، ناشی از ادم مغزی می‌باشد. ادم مغزی، با افزایش فشار داخل جمجمه و تحت فشار قرار دادن عروق مغزی و کاهش خونرسانی به بافت ایسکمی شده مغز، سبب گسترش ضایعه می‌شود (Sharma et al., 2000). با قطع کامل جریان خون، فعالیت الکتریکی نورون‌ها متوقف و در عرض چند دقیقه سطح انرژی و هموستازی یونی رو به زوال می‌رود. هر چند در این زمان

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد پیش تیمار توسط روغن دانه کتان در گروه‌های آزمایشی سبب کاهش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی می‌شود. این اثر در پائین ترین دوز روغن دانه کتان یعنی دوز ۰/۲۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم دیده نمی‌شود. شکسته شدن سد خونی- مغزی و تشکیل ادم به دنبال ایسکمی- خونرسانی مجدد مغز، نقش اساسی در مرگ نورونی و گسترش ضایعات مغزی دارد (Lundgren et al., 1991). به

جمله محتوای بالای اسید لینولیک به عنوان آنتی‌اکسیدان قوی از افزایش رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند، به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر، پیش‌تغذیه با روغن دانه کتان از تجمع و تولید رایکال‌های آزاد در منطقه ایسکمی شده جلوگیری کرده و بدین صورت، باعث حفظ سلامت سیستم سد خونی- مغزی شده و از تورم و ادم بافتی جلوگیری کرده است. نتایج به دست آمده از این تحقیق با برخی از مطالعات انجام شده اخیر هم خوانی دارد؛ برای مثال Bhatia *et al.* (2006) به بررسی خواص آنتی‌اکسیدانی روغن دانه کتان در پیشگیری از استرس اکسیداتیو ناشی از سیکلوفسفامید در مغز موش پرداختند. آنها بیان داشتند افزایش فعالیت فسفاتاز اسید و آنزیم گلوکوتایون اکسیداز به‌طور قابل توجهی با مصرف روغن دانه کتان مهار می‌شود. این پژوهش مشخص کرد پیشگیری از استرس اکسیداتیو به واسطه آنتی‌اکسیدان‌های روغن دانه کتان مانند لیگنان و آلفالینولیک موجود در آن می‌باشد (Bhatia *et al.*, 2006). در مطالعه دیگری Albishri *et al.* (2013) نشان دادند دانه کتان به علت اسیدهای چرب اشباع نشده از جمله امگا ۳ اثرات نافذی بر فشار خون بالا دارد. همین‌طور یافته‌های ما تا حدودی با نتایج مطالعات دیگران هم‌خوانی دارد؛ که در آن نشان داده شده دانه کتان اثر محافظتی در مقابل آسیب اکسیداتیو در کلیه (Sana Rizwan *et al.*, 2014) و همچنین آسیب میوکارد قلبی ناشی از دوکسورایسین در موش‌های صحرایی دارد (Anand *et al.*, 2013). کاهش گروه تحت درمان با روغن دانه کتان، کاهش نفوذپذیری سد خونی- مغزی در مدل MCAO مشاهده شد که احتمالاً به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی موجود در روغن دانه کتان مانند امگا ۳ و همچنین لیگنان موجود در آن می‌باشد. این ترکیبات بعد از جذب از دستگاه گوارش وارد جریان خون می‌شوند و بخشی از آنها پس از انتقال به مغز به علت خاصیت محلول بودن در چربی، از سد خونی- مغزی گذشته و وارد

متابولیسم‌های بی‌هوازی صورت می‌گیرد، اما برای تولید ATP در حدی که سبب حفظ جامعیت غشای نورونی شود کافی نیست. در نتیجه، خالی شدن سلول‌ها از فسفات‌های پر انرژی، به سرعت سبب تخریب عملکرد پمپ‌های غشایی و ورود یون‌های سدیم و کلر به درون سلول‌ها و در نهایت ادم درون سلولی می‌شود (Rami *et al.*, 2008). مکانیسم‌های زیادی برای چگونگی تخریب سد خونی- مغزی پیشنهاد شده است از جمله به وجود آمدن شکاف بین سلول‌های اندوتلیالی به علت واسطه‌های التهابی مثل ترومبین که سبب انقباض اندوتلیال می‌شود. تنظیم مثبت فاکتور رشد اندوتلیالی (VEGF) در طی ایسکمی سبب افزایش هدایت آبی و شکسته شدن اتصال‌های محکم بین سلول‌های اندوتلیالی می‌شود. در ایسکمی آنزیم‌هایی فعال می‌شوند که با هضم غشای پایه سبب فروپاشی جامعیت سد خونی- مغزی می‌شوند که از جمله آنها می‌توان به متالوپروتئینازهای ماتریکسی (MMP)‌ها اشاره کرد. همچنین افزایش فعالیت آنزیم‌های نیتریک اکساید سنتاز (NOS) (چه iNos چه nNos) می‌تواند به سد خونی- مغزی آسیب بزند (Sharma *et al.*, 2000). تشکیل انواع رایکال‌های آزاد، نقش مهمی در آسیب سد خونی- مغزی و تشکیل ادم مغزی در زمان سکته مغزی دارد و این ادم، سبب تشدید ضایعه ناشی از ایسکمی مغزی می‌شود. رادیکال‌های آزاد به عنوان اکسیدان‌ها در بدن با چربی‌های اشباع واکنش داده و با تولید پراکسیدها، باعث تخریب DNA، لیپیدها و سایر ترکیبات غشایی می‌شوند (Pradillo *et al.*, 2006). همچنین تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد نقش مهمی در سمیت نورونی حاصل از تحریک داشته و باعث مرگ سلولی در برخی از نورون‌ها می‌شود که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قادرند این نوع آسیب نورونی را مهار نمایند (Bigdeli *et al.*, 2008). از آنجایی که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی و فنلی روغن دانه کتان از

مغزی به صورت تنها یا با کمک دارویی برای علم پزشکی می‌باشد.

در مطالعه حاضر اثرات روغن دانه کتان بر میزان نفوذپذیری سدخونی-مغزی در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق تایید کننده نقش آنتی اکسیدانی روغن دانه کتان در محافظت از سد خونی-مغزی می‌باشد. توصیه می‌شود که در تحقیقات آتی اثرات دوزهای مختلف روغن دانه کتان بر سخته مغزی مورد بررسی قرار گیرد و مناسب‌ترین دوز جهت استفاده تعیین گردد.

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی زنجان و همه همکارانی که در اجرای این تحقیق نگارندگان را یاری دادند تشکر و قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

- Arvindkumar, E. G.; Suresh, S. J.; Subhash, L. B.; (2011). Renoprotective effect of linum usitatissimum seeds though haemodynamic changes and conservation of antioxidant enzymes in renal ischemia-reperfusion injury in rats. Arab J Urol; 9(3): 215-221.
- Albishri, WM.; (2013). Favorable effect of flaxseed supplemented diet on liver and kidney function in hypertensive wistar rats. J Oleo Sci; 62(9): 709-715.
- Anand, A. Z.; Mahabaleswar, V. H.; Subhash, L. B.; (2013). protective role of concomitant administration of flax lignan concentrate and omega-3-fatty acid on myocardial damage in doxorubicin-induced cardiotoxicity. Food Science and Human Wellness; 2(1): 29-38.
- Bigdeli, MR.; Hajizadeh, S.; Froozandeh, M.; Heidarianpour, A.; Rasoulilian, B.; Asgari, AR.; Pourkhalili, K.; Khoshbaten, A.; (2008). Normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance and upregulation of glutamate transporters in the rat brain and serum TNF-alpha level. Exp Neurol; 212 (2): 298-306.
- Bhatia, AL.; Manda, K.; Patni, S.; Sharma, AL.; (2006). Prophylactic action of linseed (*linum usitatissimum*) oil against cyclophosphamide-induced oxidative stress in mouse brain. Journal of Medicinal Food; 9(2): 261-4.
- Draganescu, D.; Ibanescu, C.; Tamba, B. I.; Andritoiu, C.V.; Dodi, G.; Popa, M.I.; (2015). Flaxseed lignan wound healing formulation: Characterization and in vivo therapeutic evaluation. International Journal of Biological Macromolecules; 72: 614-623.
- Fishman, RA.; (1992). Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. 2nd ed, W.B. Saunders Co. Philadelphia; 32: 103-155.
- Hadjinikolaou, L.; Kotidis, K.; Galinanes, M.; (2004). Relationship between reduced elasticity of extracardiac vessels and left main stem coronary artery disease. European Heart Journal; 25(6): 508-513.
- Jullie, K.M.; Jianmin, C.; Lilian, U.T.;

- (2010). Flaxseed oil_trastuzumab interaction in breast cancer. *Food Chem Toxicol*; 48(8-9): 2223-2226.
- Johansson, BB.; (2011). Current trends in stroke rehabilitation. A review with focus on brain plasticity. *Acta Neurol Scand*; 123(3): 147-59.
- Longa, EZ.; Weinstein, PR.; Carlson, S.; Cummins, R.; (1989). Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*; 20(1): 84-91.
- Lundgren, J.; Zhang, H.; Agarh, CD.; Smith, ML.; Evans, PJ.; Halliwell, B.; Siesjo, BK.; (1991). Acidosis-induced ischemic brain damage: are free radicals involved? *J Cereb Blood Flow Metab*; 11(4): 587-596.
- Marmarou, A.; (2004). The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*; 71(1): S6-S8.
- Mani, UV.; Mani, I.; Biswas, M.; Kumar, SN.; (2011). An open-label study on the effect of flax seed powder (*linum usitatissimum*) supplementation in the management of diabetes mellitus. *Journal of Dietary Supplements*; 8(3): 257-65.
- Mirmiran, P.; Esmailzadeh, A.; Azizi, F.; (2004). Detection of cardiovascular risk factors by anthropometric measures in tehranian adults: receiver operating characteristic (ROS) curve analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*; 58(8): 1110-8.
- Oomah, BD.; (2001). Flaxseed as functional source. *Journal of the Science of Food and Agriculture*; 81: 889-894.
- Otranto, M.; Do Nascimento, AP.; Monto-Alto-Costa, A.; (2010). Effects of supplementation with different edible oils on cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen*; 18(6): 629-636.
- Prasad, K.; (2009). Flaxseed and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol*; 54(5): 369-377.
- Pradillo JM, Hurtado O, Romera C, Moro MA, Leza JC, Davalos A, Castillo J, Lorenzo P, Lizasoain I. TNFR1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after in vivo cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience* 2006; 138(4): 1171-8.
- Rosenberg, GA.; (1999). Ischemic brain edema. *Prog Cardiovasc Dis*; 42(3): 209-16.
- Razi, SS.; Latif, MJ.; Li, X.; Afthinos, JN.; Ippagunta, N.; Schwartz, G.; Belsley, SJ.; Connery, CP.; Jour, G.; Christofidou-solomidou, M.; (2011). Dietary flaxseed protects against lung ischemia reperfusion injury via inhibition of apoptosis and inflammation in a murine model. *Journal of Surgical Research*; 171(1): 113-21.
- Rabiei, Z.; Bigdeli, MR.; Rasouljan, B.; (2013). Neuroprotection of dietary virgin oil on brain lipidomics during stroke. *Current Neurovascular Research*; 10(3): 231-7.
- Rami, A.; Bechmann, I.; Sthehle, JH.; (2008). Exploiting endogenous anti-apoptotic proteins for novel therapeutic strategies in cerebral ischemia. *Prog Neurobiol*; 85(3): 273-296.
- Selevani, A.; Sohrabji, F.; (2010). The neurotoxic effects of estrogen on ischemic stroke in older female rats is associated with age-dependent loss of insulin-like growth factor-1. *The Journal of Neuroscience*; 30(20): 6852-61.
- Schuijer, FJ.; Hossmann, KA.; (1980). Experimental brain infarcts in cats.II. ischemic brain edema. *Stroke*; 11(6): 593-601.
- Rizwan, S.; Naqshbandi, A.; Farooqui, Z.; Khan, A.A.; Khan, F.; (2014). Protective effect of dietary flaxseed oil on arsenic-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney. *Food and Chemical Toxicology*; 68: 99-107.