Archive of SID

Kowsar Medical Journal
Vol. 16, No. 2, Summer 2011
Pages: 95-100

مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۶، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۰
صفحات: ۱۰۰-۹۵

مقایسه اثر پیش‌شرطی‌سازی با انسداد گذرای شریان مرکزی و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید بر کاهش آسیب‌های مغزی در مدل سکته مغزی موش صحرایی

محمدرضا بیگدلی* *PhD*، مهدی رهنما[1] *PhD*

*گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

[1]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

اهداف: مطالعات اخیر بیان‌گر اثر محافظتی ایسکمی زیر کشنده مغز در برابر ایسکمی‌های بعدی است. در این مطالعه، ماهیت تغییرات نفوذپذیری سد خونی- مغزی و اِدِم مغزی در اثر ایسکمی گذرا شریان میانی مغز و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: کارآزمایی حاضر در تابستان ۱۳۸۹ در دانشگاه آزاد زنجان انجام شد. موش‌های صحرایی به ۶ گروه ۲۸تایی تقسیم شدند. گروه اول (مدل پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی)، در روز اول در معرض ایسکمی‌های گذرای ۱۰دقیقه‌ای در شریان مرکزی و در روز دوم تحت ایسکمی ۶۰دقیقه‌ای قرار گرفتند. گروه دوم (گروه کنترل)، تنها در روز دوم ایسکمی ۶۰ دقیقه شریان مرکزی را دریافت کرد. گروه سوم (گروه شم)، تنها تحت ایسکمی ۱۰دقیقه‌ای گذرا را در روز اول قرار گرفت. گروه چهارم (گروه دست‌نخورده)، هیچ مداخله‌ای دریافت نکرد. گروه پنجم به‌عنوان گروه پیش‌شرطی‌سازی با ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید در روز اول این دارو را دریافت کرد. گروه ششم (گروه کنترل) نرمال سالین دریافت کرد. در روز سوم، حجم آسیب مغزی، استحکام سد خونی مغزی، و ادم مغزی در گروه‌ها بررسی شد. آنالیز داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 12 به‌روش LSD انجام شد.

نتایج: پیش‌شرطی‌سازی با ایسکمی گذرا و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید نقص‌های نورولوژیک، حجم آسیب بافتی، نفوذپذیری سد خونی- مغزی و اِدِم مغزی را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: ایسکمی گذرا و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید با کاهش نقص‌های نورولوژیک، حجم آسیب بافتی، استحکام سد خونی- مغزی و اِدِم مغزی مرتبط هستند و به این وسیله نقش فعالی در پیدایش پدیده حفاظت مغزی ایفا می‌کنند.

کلیدواژه‌ها: پیش‌شرطی‌سازی، ایسکمی، سکته مغزی، حفاظت عصبی، ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید

Comparison between preconditioning with temporary middle cerebral artery occlusion and 3-Nitropropionic Acid on reduction of brain injuries in rat stroke model

Bigdeli M. R.* ***PhD*****, Rahnama M.[1]** ***PhD***

*Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
[1]Department of Physiology, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Recent studies suggest that sub-lethal ischemia protects the brain against subsequent ischemic injury. In this study, the nature of changes in the blood brain barrier permeability and brain edema following transient middle cerebral artery ischemia and 3-nitropropionic acid was evaluated.

Materials & Methods: This clinical trial was carried out in Islamic Azad University of Zanjan in summer 2010. Rats were divided into 6 main experimental groups, each containing 28 animals. The first group (model of ischemic preconditioning) was subjected to 10 minutes of transient middle cerebral artery occlusion in the first day and was subjected to 60 minutes of middle cerebral artery occlusion in the second day. The second group (controls) did not receive any intervention except a 60-minute middle cerebral artery occlusion in the second day. The third group (sham) was only subjected to 10 minutes of transient middle cerebral artery occlusion in the first day. The fourth group (intact) was not subjected to any intervention. The fifth group (model of 3-nitropropionic acid preconditioning) received a single dose of 20mg/kg 3-nitropropionic acid in the first day and was subjected to 60 minutes of middle cerebral artery occlusion. The sixth group (control) received normal saline in the first day and a 60-minute middle cerebral artery occlusion in the second day. In the third day, the infarct volume, blood brain barrier permeability and brain edema was evaluated in the groups. Data was analyzed by SPSS 12 software by LSD method.

Results: Preconditioning with transient ischemia and 3-nitropropionic acid decreased neurologic deficit scores, infarct volume, brain barrier permeability and brain edema.

Conclusion: Transient ischemia and 3-nitropropionic acid are associated with decrease in neurologic deficit scores, infarct volume, blood brain barrier's permeability and brain edema; therefore, play active role in ischemic protection.

Keywords: Preconditioning, Ischemia, Cerebro Vascular Accident, Neuroprotection, 3-nitropropionic acid

نویسنده مسئول: محمدرضا بیگدلی. تمام درخواست‌ها باید به نشانی bigdelimohammadreza@yahoo.com فرستاده شوند.

دریافت مقاله: ۸۹/۷/۶ پذیرش مقاله: ۸۹/۱۲/۲۴

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

تحریکات آسیب‌رسان در دوزهای پایین و زیر آستانه آسیب‌رسان، به سلول پاسخ سازشی القا می‌کند که مغز را در برابر استرس‌های دیگر حاصل از همین تحریکات آسیب‌رسان (تحمل) یا دیگر تحریکات آسیب‌رسان (تحمل متقابل) حفاظت می‌نماید [۱]. تحمل به ایسکمی (IT) یکی از مهم‌ترین مکانیزم‌های درون‌زاد مسئول افزایش تحمل بافت مغز در برابر آسیب‌های مغزی بعد از سکته مغزی است [۲]. در بین استرس‌های مختلف، هیپوکسی [۳]، ایسکمی [۴]، تشنج [۱]، آنوکسی [۵]، افسردگی منتشر [۱]، گرما [۶]، استرس اکسیداتیو [۷]، تیمار با اسیدهای چرب اشباع‌نشده [۱] و مهارکننده‌های فسفوریلاسیون اکسیداتیو [۷]، فرآیند تحمل مغز در برابر ایسکمی (کامل یا کانونی) را القا می‌کنند. مطالعات انجام‌شده در زمینه پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی عصبی بسیار گسترده است. پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی عصبی به‌مقدار زیادی از طریق گیرنده‌های NMDA (N- متیل D- آسپارتات) وساطت می‌شود و بدین ترتیب کلسیم داخل‌سلولی افزایش می‌یابد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تحمل به ایسکمی در مغز به‌واسطه افزایش سنتز پروتئین‌های خاص، توان بقای نورون را افزایش می‌دهد. از میان آنها می‌توان به پروتئین شوک گرمایی ۷۰ [۷]، Bcl-2 [۸]، ناقلین گلوتامات [۹]، سوپراکسیددیسموتاز (SOD) [۱۰]، فاکتورهای آنتی‌آپوپتوز [۹]، گونه‌های واکنشی اکسیژن [۱۱]، NF-kB و سایتوکین‌های پیش‌التهابی اشاره کرد [۱۲]. روش‌های مولد تحمل به ایسکمی سبب بروز پدیده تحمل به ایسکمی و سایر عوامل آسیب‌رسان در بافت مغز می‌شود که به آن پیش‌شرطی‌سازی به ایسکمی (IPC) یا عوامل آسیب‌رسان می‌گویند [۱]. IPC یک پدیده دومرحله‌ای است که دارای مرحله اولیه و ثانویه است؛ مرحله اولیه کوتاه‌مدت و مستقل از سنتز پروتئین است، در حالی که مرحله ثانویه بلندمدت است و با تغییر بیان ژن بروز می‌کند [۱۳].

یکی از تظاهرات بالینی آسیب دستگاه عصبی مرکزی (CNS) بعد از ایسکمی مغزی، تشکیل اِدم مغزی ناشی از شکسته‌شدن سد خونی- مغزی (BBB) است. آنزیم سوپراکسیددیسموتاز، اِدم مغزی وازوژنیک بعد از انواع آسیب‌ها را کاهش می‌دهد [۱۴]. این امر بیان می‌کند که اکسیژن رادیکالی نقش مهمی در شکستن سد خونی- مغزی ایفا می‌نماید. تظاهرات دیگر آسیب CNS، آسیب مستقیم به سلول عصبی است که به‌واسطه وقایع تحریکی، آزادسازی گلوتامات بعد از ایسکمی مغزی را القا می‌کند. گلوتامات غلظت کلسیم آزاد [۱۵] را افزایش می‌دهد که آن نیز آنزیم‌های وابسته به کلسیم را افزایش داده و منجر به تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۳]. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که سمیت حاصل از تحریک، باعث مرگ سلولی در برخی از نورون‌ها می‌شود [۹]. اخیراً نشان داده شده است که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان باعث مهار مرگ سلولی می‌شوند. بنابراین، مرگ سلولی نورون ممکن است نقش مهمی در آسیب عصبی حاصل از مدل ایسکمی کانونی مغزی داشته باشد [۲]. مطالعات فوق از جنبه‌های مختلف، اثر ایسکمی گذرا را بررسی کرده است، اما اثر ایسکمی بر اِدم مغزی و سد خونی- مغزی با روش پیش‌شرطی‌سازیِ حاضر هنوز مورد مطالعه قرار نگرفته است. بنابراین در این مطالعه سعی شده است تا این اثر، مورد بررسی قرار گیرد. از طرف دیگر نشان داده شده است که دوزهای زیرکشنده یا سمی ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید، حفاظت عصبی ایجاد می‌کند [۱۶].

هدف از این مطالعه، بررسی اثر ایسکمی‌های گذرا و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید در کاهش حجم آسیب بافتی، نفوذپذیری سد خونی- مغزی و اِدم مغزی در مدل حیوانی سکته مغزی بود.

مواد و روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که در دانشگاه آزاد زنجان در تابستان ۱۳۸۹ روی رت‌های اسپیراگو- دالی (با وزن ۲۵۰ تا ۳۸۰ گرم) صورت گرفت.

گروه‌بندی حیوانات آزمایشگاهی

رت‌ها به‌طور تصادفی به ۶ گروه اصلی حاوی ۲۸ حیوان تقسیم شدند. گروه اول به‌عنوان مدل پیش‌شرطی‌سازی ایسکمی در روز اول در معرض ایسکمی گذرای ۱۰دقیقه‌ای در شریان مرکزی (tMCAO) قرار گرفتند و بعد از ۲۴ ساعت، ایسکمی ۶۰دقیقه‌ای شریان مرکزی (MCAO) را دریافت کردند. گروه دوم به‌عنوان گروه کنترل در روز دوم تنها ایسکمی ۶۰دقیقه‌ای دریافت کردند. گروه سوم به‌عنوان گروه شاهد جراحی تنها ایسکمی ۱۰دقیقه‌ای گذرا را در روز اول دریافت نمودند. گروه چهارم بدون هیچ‌گونه جراحی به‌عنوان گروه فاقد رپرفیوژن انتخاب شدند که هیچ‌کدام از جراحی‌های فوق را دریافت نکردند. گروه پنجم به‌عنوان گروه پیش‌شرطی‌سازی شیمیایی، ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید را با دوز ۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن با کلریدسدیم ۰/۹٪ (که pH آن با سود یک مولار به ۷/۴ می‌رسید)، به‌صورت داخل‌صفاقی دریافت کردند. سپس در روز دوم در معرض ایسکمی ۶۰دقیقه‌ای قرار گرفتند. گروه ششم نیز به‌عنوان گروه کنترلِ پیش‌شرطی‌سازی شیمیایی، به‌جای ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید، سالین دریافت کردند و در روز دوم در معرض ایسکمی ۶۰دقیقه‌ای قرار گرفتند. در روز سوم، هر گروه اصلی به سه زیرگروه (هر کدام ۷ حیوان) تقسیم شد تا نقص‌های نورولوژیک، حجم آسیب بافتی، استحکام سد خونی- مغزی و اِدم مغزی ارزیابی شود.

ایجاد مدل سکته مغزی (انسداد شریان مرکزی مغز)

رت‌ها بعد از توزین، با داروی کلرات‌هیدرات (مرک؛ آلمان) به‌میزان ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن هوش‌بری شدند. جراحی مدل‌سازی MCAO مطابق دستورالعمل *لونگا* و همکاران انجام شد [۱۷]. به‌طور خلاصه، تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون از طریق تنه ECA (شریان کاروتید بیرونی) وارد رگ شد و تا رسیدن به ACA (شریان مغزی قدامی) از میان ICA (شریان کاروتید

www.SID.ir

Archive of SID

داخلی) با پتریگوپالاتین بسته ادامه یافت. در اثر تماس نخ بخیه و ACA جریان خون از هر طرف به MCA (شریان مغزی میانی) بسته شد. این بسته‌شدن از طریق احساس مقاومت و در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنه ECA مشخص شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. دمای بدن از طریق رکتوم اندازه‌گیری شد و میزان دما در حوالی ۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ شد.

ارزیابی رفتاری حاصل از سکته

معاینه‌های نورولوژیک بعد از ۲۴ ساعت انجام شد. در طول ۲۴ ساعت بعد از شروع انسداد تا قربانی‌شدن حیوان، مراقبت‌های ویژه صورت گرفت. یافته‌های نورولوژیکی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شدند: شماره صفر، هیچ‌گونه عارضه نورولوژیک نشان نمی‌داد. شماره یک (نارسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی) نقص نورولوژیک کانونی خفیف در نظر گرفته شد. شماره ۲ (به چپ چرخیدن) نقص نورولوژیک کانونی متوسط و شماره ۳ (افتادن به سمت چپ) نقص کانونی شدید بود و رت‌های شماره ۴ به‌طور خودبه‌خودی نمی‌توانستند راه بروند و سطح هوشیاری پایینی داشتند [۱۸].

ارزیابی حجم سکته مغزی

بعد از قربانی‌کردن رت‌ها با کلرال‌هیدرات (۸۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن)، سر آنها جدا شد و مغزها به‌سرعت خارج شدند و به‌مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در سالین قرار گرفتند. ۸ برش به‌ضخامت ۲ میلی‌متر به‌صورت کرونال توسط دستگاه ماتریکس مغز تهیه شد که شروع آنها از پیاز بویایی بود. برش‌ها به‌مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در محلول ۲، ۳، ۵-تری‌فنیل‌تترازولیوم‌کلراید ۲٪ نگهداری شدند. سپس با دوربین دیجیتال (نوکیا ۶۶۳۰؛ فنلاند) که قابل اتصال به کامپیوتر بود، تصویربرداری شدند. بعد از انتقال تصاویر به کامپیوتر توسط نرم‌افزار Image Tools، مساحت نواحی سفید و قرمز به‌ترتیب به‌عنوان نواحی آسیب‌دیده و سالم اندازه‌گیری شد. حجم نواحی آسیب‌دیده و سالم برش‌ها از طریق حاصل‌ضرب مساحت نواحی مذکور برش‌ها در ضخامت ۲ میلی‌متر برش به‌دست آمد و سپس توسط معادله زیر، حجم اصلاح‌شده ناحیه آسیب‌دیده محاسبه شد [۱۹]:

(حجم ناحیه آسیب‌دیده- حجم نیمکره راست) - حجم نیمکره چپ= حجم اصلاح‌شده ناحیه آسیب‌دیده

روش سنجش اِدم مغزی

بعد از جداسازی سر حیوان، مغز خارج شد. مخچه، پل مغزی و پیازهای بویایی جدا شدند و وزن خالص مغز (WW) اندازه‌گیری شد [۲۰]. سپس وزن خشک (DW) بعد از قرارگرفتن در اتوکلاو خشک به‌مدت ۲۴ ساعت با دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد اندازه‌گیری شد. در نهایت، محتوی آب مغز براساس فرمول [(WW-×۱۰۰ DW)/WW] به‌دست آمد.

اندازه‌گیری نفوذپذیری سد خونی- مغزی

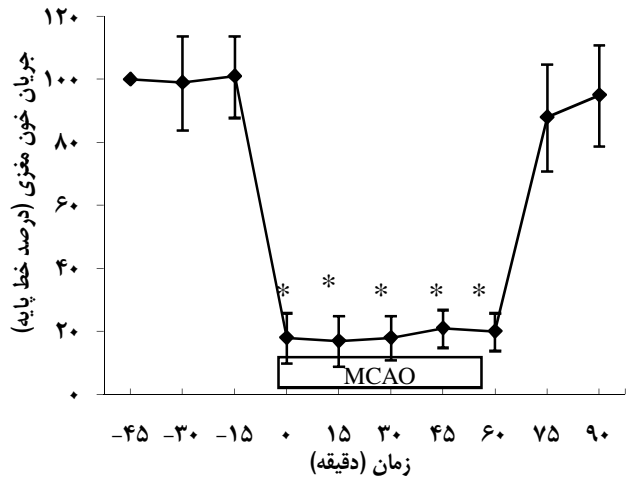
استحکام سد خونی- مغزی توسط اندازه‌گیری میزان خروج اوانس آبی (EB) ارزیابی شد. نخست، رت‌ها از طریق ورید دم، محلول EB ۲٪ را به‌اندازه ۴ میلی‌لیتر در کیلوگرم وزن بدن بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی دریافت کردند. ۲۳ ساعت بعد از جریان مجدد خون، رت‌ها تحت بی‌هوشی، از ناحیه قفسه سینه باز شدند و با ۲۵۰ میلی‌لیتر سالین از طریق بطن چپ از وجود EB داخل‌رگی پاک شدند تا زمانی که مایع پرفیوز بی‌رنگ از دهلیز راست خارج شد. سپس مغز خارج شد و نیمکره‌ها جداگانه وزن شدند. برای اندازه‌گیری میزان خروج EB، بافت مغز در ۲/۵ میلی‌لیتر بافر فسفات هموژن شد و برای رسوب پروتئین به آن ۲/۵ میلی‌لیتر تری‌کلرواستیک‌اسید ۶۰٪ اضافه شد. سپس ۳ دقیقه با ورتکس مخلوط شد و ۳۰ دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد خنک شد. آن‌گاه به‌مدت ۳۰ دقیقه در دور ۱۰۰۰g سانتریفوژ شد. در نهایت، جذب نوری EB در بخش رویی در طول موج ۶۱۰ نانومتر، اندازه‌گیری و غلظت آن مطابق منحنی استاندارد محاسبه شد [۲۰].

اندازه‌گیری جریان خون مغزی

جریان‌سنج لیزداپلر (MBF3D, Moor Instruments؛ انگلستان) برای اندازه‌گیری جریان خون ناحیه‌ای مغز (rCBF) استفاده شد. پروب سنجش لیزداپلر در سطح شریان مرکزی مغز قرار گرفت و ۳۰ دقیقه قبل و بعد از ایسکمی توام با ۶۰ دقیقه ایسکمی را اندازه‌گیری کرد.

آنالیز آماری

استحکام سد خونی- مغزی، اِدم مغزی و حجم سکته مغزی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. امتیازهای نقص نورولوژیک با استفاده از آزمون من- ویتنی U بررسی شد. داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار نمایش داده شدند. آنالیز داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS 12 از طریق روش LSD انجام شد. $p<0/05$ از لحاظ آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱) تغییرات جریان خون مغزی در شرایط قبل، حین و بعد از ایسکمی

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج

بررسی تغییرات جریان خون شریان مرکزی

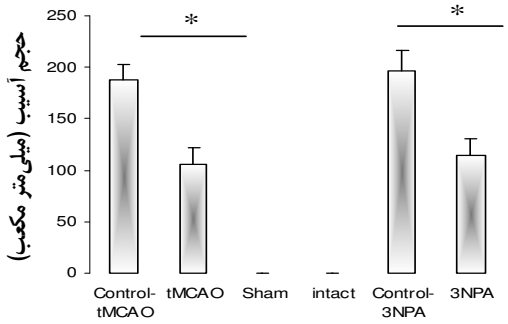
جریان خون مغزی حین ایسکمی به زیر ۲۲٪ خط پایه و طبیعی کاهش یافت (نمودار ۱).

جدول ۱) توزیع امتیازهای نورولوژیک در هر گروه و مقایسه آماری آنها.

گروه‌های آزمایشی	تعداد نقص‌های نورولوژیک در هر گروه					تعداد کل	میانه
	۰	۱	۲	۳	۴		
کنترل- tMCAO	۰	۶	۱۰	۴	۱	۲۱	۲
tMCAO	۹	۸	۴	۰	۰	۲۱	۱
شاهد	۲۱	۰	۰	۰	۰	۲۱	۰
بدون رپرفیون (دست‌نخورده)	۲۱	۰	۰	۰	۰	۲۱	۰
کنترل- ۳-نیتروپروپیونیک اسید	۱	۵	۱۲	۳	۰	۲۱	۲
۳-نیتروپروپیونیک‌اسید	۸	۷	۶	۰	۰	۲۱	۱

بررسی تغییرات میانگین امتیازهای نقص نورولوژیک

میانگین امتیازهای نقص نورولوژیک به‌واسطه انسداد گذرای شریان مرکزی و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. مقایسه گروه انسداد گذرای شریان مرکزی و گروه ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید با گروه‌های کنترلشان از نظر میانه امتیازهای نقص نورولوژیک معنی‌دار بود (جدول ۱). در رت‌هایی که به‌واسطه قرارگرفتن درمعرض انسداد گذرای شریان مرکزی هیچ‌گونه نقص نورولوژیک مشاهده نشده بود، با تزریق EB، این رنگ در ناحیه مرکزیِ سکته مشاهده شد. این مدرک نشان داد که در کلیه رت‌های مذکور انسداد شریان مرکزی مغز صورت گرفته بود، ولی به‌دلیل بروز پدیده تحمل به ایسکمی (القاشده توسط انسداد گذرای شریان مرکزی) به‌ویژه در ناحیه پنومبرا (قشر مغز)، استحکام سد خونی- مغزی افزایش یافته بود.



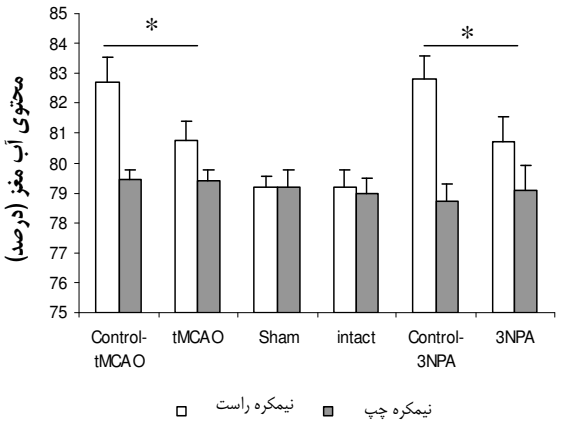
نمودار ۲) تغییرات حجم آسیب بافتی در گروه‌های آزمایشی (*p<۰/۰۵).

بررسی تغییرات حجم آسیب بافتی

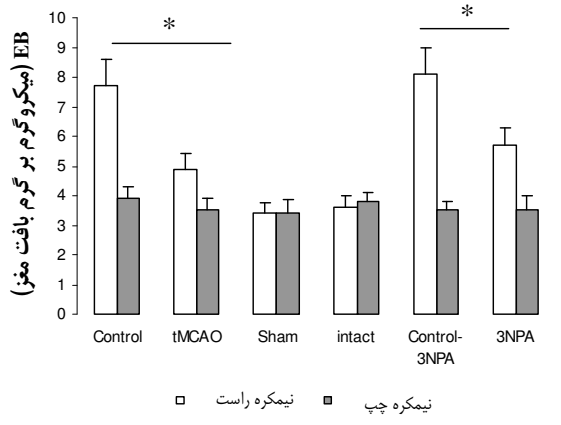
در گروه انسداد گذرای شریان مرکزی و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید در مقایسه با گروه کنترل، حجم آسیب بافتی کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود (نمودار ۲). تفاوت آماری گروه کنترل نسبت به گروه شاهد معنی‌دار نبود. در گروه شاهد که ایسکمی گذرا دریافت کرده بود و گروه فاقد رپرفیوژن، هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در آسیب بافتی ملاحظه نشد.

بررسی تغییرات محتوی آب مغزی

ایسکمی کانونی مغزی، محتوی آب مغزی را در اثر ایجاد اِدم مغزی در نیمکره مبتلا به سکته به‌طور قابل ملاحظه‌ای افزایش داد، در حالی که محتوی آب مغزی در نیمکره راست و چپ در گروه شاهد در مقایسه با یکدیگر تفاوتی نداشت. انسداد گذرای شریان مرکزی و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید افزایش محتوی آب مغزی در نیمکره مبتلا به سکته را به‌مقدار قابل توجهی کاهش داد (نمودار ۳). در گروه شاهد که ایسکمی گذرا دریافت کرده بود و گروه فاقد رپرفیوژن، هیچ‌گونه افزایشی معنی‌داری در محتوی آب مغز مشاهده نشد.



نمودار ۳) تغییرات محتوی آب مغز در گروه‌های آزمایشی (*p<۰/۰۵).



نمودار ٤) تغییرات نفوذپذیری سد خونی- مغزی در گروه‌های آزمایشی (*p<۰/۰۵).

بررسی تغییرات نفوذپذیری سد خونی- مغزی

تشکیل اِدم مغزی با افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی در ۲۴ ساعت مرتبط بود. انسداد گذرای شریان مرکزی مغز و ۳-

www.SID.ir

Archive of SID

نیتروپروپیونیک‌اسید، میزان خروج EB را در بافت مغزی کاهش داد (نمودار ۴). مقایسه غلظت EB در نیمکره مبتلا و فاقد ایسکمی در گروه‌های مزبور معنی‌دار نبود. در گروه انسداد گذرای شریان مرکزی مغز و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید، EB عموماً در ناحیه مرکزی دیده شد و در ناحیه پنومبرا میزان آن معنی‌دار نبود، در حالی که در گروه کنترل، EB به‌صورت یکنواخت در بخش مرکزی و پنومبرا دیده شد. در گروه شاهد و گروه فاقد رپرفیوژن که ایسکمی دریافت نکرده بود، تغییر معنی‌داری در استحکام سد خونی- مغزی ملاحظه نشد.

بحث

براساس نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد که انسداد گذرای شریان مرکزی مغز و ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید می‌تواند امتیاز نقص نورولوژیکی، حجم آسیب مغزی، اِدم مغزی و استحکام سد خونی- مغزی حاصل از سکته مغزی را به‌طور موثری در مدل MCAO کاهش دهد. مدل MCAO به‌واسطه نخ بخیه ایجاد می‌شود که یک مدل مطمئن و قابل تکرار در مدل‌های حیوانی سکته مغزی است [۱۸]. نتایج این پژوهش با سایر مطالعه‌ها در زمینه تحمل به ایسکمی که در مقدمه اشاره شد، مطابقت دارد [۱۵، ۲۱].

مدارک دیگر نشان می‌دهند که پدیده حفاظت قلبی در حیوان‌هایی که در معرض هیپوکسی منقطع (اکسیژن‌رسانی مجدد و مکرر) قرار می‌گیرند، در مقایسه با حیوان‌هایی که هیپوکسی پیوسته را تجربه می‌کنند، قوی‌تر بروز می‌کند [۱۲]. هیپوکسی می‌تواند موجب تجمع نوتروفیل‌ها شود و بر آسیب مغزی بیافزاید. *وادا* و همکاران نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و Bcl-2 که به‌عنوان مهارکننده آپوپتوز عمل می‌کنند، بعد از قرارگرفتن مکرر در معرض هیپوکسی افزایش می‌یابند و باعث افزایش توان زیستی نورونی می‌شوند [۹]. از طرف دیگر، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپراکسیددیسموتاز با کاهش بیان عامل القایی هیپوکسی (HIF-α) ارتباط دارد که گفته می‌شود عملکرد سد خونی- مغزی را از طریق کاهش عامل رشد عروقی بهبود می‌بخشد [۲۲]. علاوه بر این، رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌توانند با افزایش TNF-α از طریق گیرنده TNF-α باعث بروز پدیده تحمل به ایسکمی شوند [۲۳، ۲۴].

اگرچه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هیپوکسی در مغز رت از طریق کاهش حجم آسیب بافتی و امتیاز نقص نورولوژیک، حفاظت عصبی القا می‌کند، اما ایسکمی گذرا در قالب هیپوکسی، آثار دیگری نیز دارد که می‌تواند به‌واسطه آنها تحمل به ایسکمی را در مغز رت تقویت نماید. از جمله این که؛ هیپوکسی می‌تواند باعث رگ‌زایی شده و تراکم عروق در واحد حجم را افزایش دهد [۱۹] و همچنین می‌تواند باعث بلوکه‌شدن مولکول‌های چسبان بین‌سلولی و مهار تجمع نوتروفیل‌ها شود [۲۵، ۲۶]. بنابراین هیپوکسی می‌تواند تجمع نوتروفیل‌ها را کاهش دهد و از آسیب مغزی بکاهد.

پژوهش دیگری نشان داده است که ضریب انتشار ظاهری بعد از ۲/۵ ساعت خون‌رسانی مجدد کاهش می‌یابد و این کاهش با آسیب نورونی مرتبط است که آن نیز با داده‌های نورولوژیکی مطابقت دارد [۲۷]. مطالعات مذکور تا حد زیادی نتایج این پژوهش را پشتیبانی می‌کنند. در مطالعه دیگری که با روش MRI صورت گرفته، نشان داده شده است که تغییرات سد خونی- مغزی با همودینامیک و عواقب همودینامیک و بیوفیزیکیِ برقراری جریان خون مجدد ارتباط دارد [۲۸]. مطالعات دیگری بیان می‌کنند که ۳- نیتروپروپیونیک‌اسید با ایجاد اثر اکسیداتیو می‌تواند آسیب‌های ناشی از ایسکمی را کم کند [۱۶].

نتیجه‌گیری

انسداد گذرای شریان مرکزی و ۳- نیترو پروپیونیک‌اسید، پدیده تحمل به ایسکمی را به‌وجود می‌آورند و باعث کاهش میزان نقص نورولوژیک، حجم آسیب بافتی، اِدم مغزی و نفوذپذیری سد خونی- مغزی می‌شوند. این آثار تا حدی می‌تواند تحمل به ایسکمی را وساطت کند. لذا، طراحی موادی که قادر به تقلید آثار انسداد گذرای شریان مرکزی باشند، روش و استراتژی جدیدی در پیدایش داروها به‌وجود خواهد آورد که در به‌حداقل‌رساندن آسیب‌های نورونی طی ایسکمی مغزی موثر خواهد بود.

منابع

1- Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Rasulian B, Heidarianpour A, Khoshbaten A. Prolonged and intermittent normobaric hyperoxia induce different degrees of ischemic tolerance in rat brain tissue. Brain Res. 2007;1152:228-33.

2- Pradillo J, Hurtado O, Romera C, Cardenas A, Fernandez-Tome P, Alonso-Escolano D, et al. TNF-R1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after in vivo cerebral ischemic preconditioning. Neuroscience. 2006;138(4):1171-8.

3- Gidday JM, Fitzgibbons JC, Shah AR, Park TS. Neuroprotection from ischemic brain injury by hypoxic preconditioning in the neonatal rat. Neurosci Lett. 1994;168(1-2):221-4.

4- Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, Hata R, Ueda H, Niinobe M, et al. Ischemic tolerance phenomenon found in the brain. Brain Res. 1990;528(1):21-4.

5- Perez-Pinzon MA, Mumford PL, Rosenthal M, Sick TJ. Anoxic preconditioning in hippocampal slices: Role of adenosine. Neuroscience. 1996;75(3):687-94.

6- Currie RW, Tanguay RM. Analysis of RNA for transcripts for catalase and HSP71 in rat hearts after in vivo hyperthermia. Biochem Cell Biol. 1991;69(5-6):375-82.

7- Ohtsuki T, Matsumoto M, Kuwabara K, Kitagawa K, Suzuki K, Taniguchi N, et al. Influence of oxidative stress on induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons. Brain Res. 1992;599(2):246-52.

8- Shimazaki K, Ishida A, Kawai N. Increase in bcl-2 oncoprotein and the tolerance to ischemia-induced neuronal death in the gerbil hippocampus. Neurosci Res. 1994;20(1):95-9.

9- Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Heidarianpour A, Rasoulian B, Asgari AR, et al. Normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance and upregulation of glutamate transporters

www.SID.ir

Archive of SID

Fischer 344 rats are altered by food restriction. J Nutr. 1995;125(2):195-201.
20- Namba K, Takeda Y, Sunami K, Hirakawa M. Temporal profiles of the levels of endogenous antioxidants after four-vessel occlusion in rats. J Neurosurg Anesthesiol. 2001;13(2):131-7.
21- Kim Y, Chun Y, Park J, Kim C, Kim M. Involvement of adrenergic pathways in activation of catalase by myocardial ischemia reperfusion. Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. 2002;282(5):R1450-8.
22- Ostrowski R, Colohan A, Zhang J. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induces neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25(5):554-71.
23- Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature. 1970;227:680-5.
24- Leong KG, Karsan A. Signaling pathways mediated by tumor necrosis factor a. Histol Histopathol. 2000;15(4):1303-25.
25- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72:248-54.
26- Genet S, Kale RK, Baquer NZ. Alterations in antioxidant enzymes and oxidative damage in experimental diabetic rat tissues: Effect of vanadate and fenugreek (Trigonellafoenum graecum). Mol Cell Biochem. 2002;236(1-2):7-12.
27- Li F, Silva MD, Liu KF, Helmer KG, Omae T, Fenstermacher JD, et al. Secondary decline in apparent diffusion coefficient and neurological outcomes after a short period of focal brain ischemia in rats. Ann Neurol. 2000;48(2):236-44.
28- Kastrup A, Engelhorn T, Beaulieu C, Crespigny A, Moseley ME. Dynamics of cerebral injury, perfusion and blood-brain barrier changes after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. J Neurol Sci. 1999;166(2):91-9.
in the rat brain and serum TNF-α level. Exp Neurol. 2008;212(2):298-306.
10- Wada K, Kiyazawa T, Nomura N, Yano A, Tsuzuki N, Nawashiro H, et al. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. Acta Neurochir Suppl. 2000;76:285-90.
11- Ravati A, Ahlemeyer B, Becker A, Klumpp S, Krieglstein J. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species and activation of the transcription factor nuclear factor-κB. J Neurochem. 2001;78(4):909-19.
12- Bigdeli MR, Khoshbaten A. In vivo preconditioning with normobaric hyperoxia induces ischemic tolerance partly by triggering tumor necrosis factor-alpha converting enzyme/tumor necrosis factor-alpha/nuclear factor-kappaB. Neuroscience. 2008;153(3):671-8.
13- Al-Motabagani MA. Histological changes in the alveolar structure of the rat lung after exposure to hyperoxia. Ital J Anat Embryol. 2005;110(4):209-23.
14- Warner D, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. J Exp Biol. 2004;207(18):3221-31.
15- Orrenius S, McCabe MJ, Nicotera P. Ca(2+)-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death. Toxicol Lett. 1992;64-65:357-64.
16- Brambrink A, Schneider A, Noga H, Astheimer A, Gotz B, Kogrner F, et al. Tolerance-inducing dose of 3-Nitropropionic acid modulates bcl-2 and bax balance in the rat brain: A potential mechanism of chemical preconditioning. J Cereb Blood Flow and Met. 2000;20(10):1425-36.
17- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989;20(1):84-91.
18- Swanson RA, Morton MT, Tsao-WG, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. J Cereb Blood Flow Metab. 1990;10(2):290-3.
19- Xia E, Rao G, Van Remmen H, Heydari AR, Richardson A. Activities of antioxidant enzymes in various tissues of male

www.SID.ir