Physiology and Pharmacology, 11(1), 38 - 48
Spring 2007 [Article in Persian]

Physiology and Pharmacology

Evaluation the protective effect of aminoguanidine on cortex and striatum damage in acute phase of focal cerebral ischemia in rat

Abedin Vakili*, Toctam Sadough, Mahdi Zahedikhorasani

Laboratory of Cerebrovascular Research, Physiological Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran.

Abstract

Introduction: Several studies have indicated that late treatment of aminoguanidine (AG) reduces cerebral ischemic injuries in animal models. However, the effects of early treatment of AG on cerebral ischemic damage are not well understood. This study was designed to evaluate effect of early treatment of AG on cortex and striatum injuries as well as neurological dysfunctions in transient model of focal cerebral ischemia.

Methods: Rats (n=30) were assigned to control or AG treated groups (75 or 150 mg/kg, i.p.,). Ischemia was induced by 60 min middle cerebral artery occlusion, followed by 24h reperfusion. Saline (control) or AG were administered at the onset of the ischemia. Twenty-four hours after the end of ischemia, neurological dysfunction scores were determined and then the infarct volumes of cortex and striatum were measured.

Results: Administration of AG (75 and 150 mg/kg) at the beginning of ischemia, significantly reduced cortical and striatal infarct volumes by 47%, 69% and 42%, 36%, respectively ($p<0.001$). Moreover, AG only at dose 150 mg/kg significantly improves neurological dysfunction ($p<0.01$).

Conclusion: Results of this study indicated that administration of AG in early phase of focal cerebral ischemia reduced cortical and striatal infarct volumes and improve neurological deficits in rat model of transient focal cerebral ischemia.

Keywords: Aminoguanidine; Transient focal cerebral ischemia; Rat

* Corresponding Author Email: abvakili@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۱ (۱)، ۳۸ - ۴۳
بهار ۱۳۸۶

بررسی اثر محافظتی آمینوگوانیدین بر ضایعات کورتکس و استرایتوم در مرحله حاد ایسکمی مغزی – موضعی در موش صحرایی

عابدین وکیلی*، تکتم صدوق، مهدی زاهدی‌خراسانی
مرکز تحقیقات و بخش فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان

دریافت: آذر ۸۵ بازبینی: اسفند ۸۵ پذیرش: خرداد ۸۶

چکیده

مقدمه: مطالعات متعدد نشان داده‌اند آمینوگوانیدین ضایعات دیرس ناشی از ایسکمی مغزی را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهد، ولی اثرات آن در مراحل اولیه ایجاد ایسکمی مغزی روشن نیست. لذا این تحقیق طراحی گردید، تا اثرات درمانی آن در مراحل اولیه ایجاد ایسکمی مغزی موضعی-موقتی بر ضایعات کورتکس، استرایتوم و اختلالات نرولوژیکی ارزیابی شود.

روش‌ها: تعداد ۳۰ سرموش صحرایی بطور تصادفی به گروه‌های مساوی ده تایی، کنترل و درمان با آمینوگوانیدین با دوز ۷۵ و ۱۵۰(mg/kg ip) تقسیم شدند. ایسکمی مغزی موضعی-موقتی با مسدود کردن شریان میانی مغز به مدت ۱ ساعت و سپس برقراری مجدد جریان خون به مدت ۲۴ ساعت ایجاد گردید. آمینوگوانیدین و سالین در شروع ایسکمی بصورت داخل صفاقی تجویز شده و ۲۴ ساعت بعد اختلالات نرولوژیکی ارزیابی و سپس حیوانات کشته و حجم ضایعه مغزی در کورتکس و استرایتوم تعیین می‌شد.

یافته‌ها: تجویز آمینوگوانیدین با دوز ۷۵ و ۱۵۰mg/kg در شروع ایسکمی مغزی موجب کاهش معنی‌دار حجم ضایعات کورتکس (بترتیب ۴۷٪ و ۶۹٪) و استرایتوم (بترتیب ۴۲٪ و۳۶٪) در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P<0.001$). علاوه بر این آمینوگوانیدین فقط در دوز ۱۵۰mg/kg بصورت معنی داری باعث بهبود اختلالات نرولوژیکی شد ($P<0.01$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد، تجویز آمینوگوانیدین در مراحل اولیه ایسکمی، ضایعات کورتکس و استرایتوم را کاهش داده و باعث بهبود اختلالات نرولوژیکی در مدل تجربی ایسکمی مغزی موضعی- موقتی در موش صحرایی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آمینوگوانیدین، ایسکمی مغزی موضعی- موقتی، موش صحرایی.

مقدمه

کاهش یا قطع جریان خون به قسمتی از مغز منجر به ایسکمی مغزی – موضعی می‌شود. در مرکز ایسکمی نورونها در دقایق اول دچار ضایعات برگشت ناپذیر شده و از بین می‌روند، ولی نورونها در ناحیه اطراف ناحیه مرکزی ایسکمی (penumbra) و بتدریج با گذشت زمان احتمالا در اثر فعال شدن مسیرهای نوروتوکسیک متعدد از بین رفته و باعث گسترش ضایعه ایسکمی می‌شود [۲و۱]. مهار مسیرهای نروتوکسیک در این ناحیه و برقراری به موقع جریان خون از استراتژیهای اصلی درمان ایسکمی مغزی است [۳]. با وجود تلاش‌های زیاد صورت گرفته، هنوز روش موثری برای جلوگیری از گسترش ضایعات حاصل از

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: abvakili@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

ایسکمی یافت نشده است. در حال حاضر عمده تحقیقات بر روی پاتوفیزیولوژی ایسکمی و پیدا نمودن داروهای قابل استفاده در انسان با حداقل عوارض که بتوانند از ضایعات ثانویه متعاقب ایسکمی مغزی جلوگیری نمایند متمرکز شده است [۳]. آمینو گوانیدین دارویی با سمیت خیلی کم که امروزه در انسان برای جلوگیری از عوارض مزمن بافتی در دیابت شیرین استفاده می‌شود [۳]. همچنین آمینوگوانیدین در حیوانات آزمایشگاهی از نروپاتی، رتینوپاتی و نروپاتی دیابتی جلوگیری می‌کند [۴،۵و۶]. علاوه بر این اثرات فارماکولوژیکی مختلفی برای آمینوگوانیدین از جمله مهار تولید نیتریک اکساید القایی و رادیکال‌های آزاد و اثرات آنتی اکسیدانی و... گزارش شده است [۷و۸و۹و۱۰]. در چند سال اخیراً اثر درمانی آن بر ضایعات حاصل از ایسکمی مغزی در مدل‌های حیوانی مورد توجه قرار گرفته است. تجویز آمینوگوانیدین حدود ۲۴ ساعت بعد از گذشت ایسکمی, ضایعات مغزی را در مدل ایسکمی مغزی موضعی در موش صحرایی کاهش می‌دهد [۱۲و۱۱]. همچنین اخیرا گزارش شده است که درمان با آمینوگوانیدین در مراحل اولیه ایسکمی گلوبال مغزی ،که با بستن دو شریان کاروتید مشترک ایجاد می‌شود، ضایعات مغزی را کاهش می‌دهد [۱۳]. همینطور Cockroft و همکاران وی نشان دادند تجویز آمینوگوانیدین حدود ۱۵ دقیقه و یا ۲ ساعت بعد از ایسکمی، در مدل تجربی ایسکمی موضعی که با بستن دائمی شریان میانی مغز ایجاد می‌شد, حجم ضایعات کورتکس را بطور معنی داری کاهش می‌دهد [۱۴].

بررسی مقالات منتشر شده نشان می‌دهند که اثر آمینوگوانیدین عمدتا بر روی ضایعات دیررس (۲۴ ساعت پس از ایسکمی) سکته مغزی بررسی گردیده ولی اثر آن در مراحل اولیه ایسکمی مغزی بروی ضایعات کورتکس، استرایتوم و اختلالات نورولوژیکی کمتر بررسی شده است. بنابراین در مطالعه حاضر اثر تجویز آمینوگوانیدین در مراحل اولیه ایسکمی مغزی بر روی ضایعات کورتکس، استرایتوم و اختلالات حرکتی نورولوژیکی در مدل ایسکمی مغزی موضعی- موقتی در موش صحرائی مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روشها

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۳۵۰-۲۸۰ گرم)، تهیه شده از انستیتو پاستور استفاده گردید. حیوانات در شرایط استاندارد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شده و آزمایشات منطبق بر اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید.

تعداد ۳۰ سر موش صحرائی بطور تصادفی به سه گروه مساوی ده تایی تقسیم شدند. گروه اول سالین (بعنوان حلال دارو، کنترل) و دومین و سومین گروه آمینوگوانیدین با دوز ۷۵ و ۱۵۰(mg/kg) در شروع ایسکمی بصورت داخل صفاقی تزریق می‌شد. حدود ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی و نیم ساعت قبل از کشتن حیوان اختلالات حرکتی نرولوژیکی را ارزیابی نموده [۱۵]، سپس حجم ضایعات مغزی تعیین می‌شد.

ابتدا حیوان‌ها با تزریق کلرال هیدرات با دوز (mg/kg ۴۰۰ ip) بیهوش نموده و برروی میز جراحی مخصوص ثابت می‌شدند. سپس شریان میانی مغز را با روش فیلامنت یا انسداد داخل عروقی که قبلا شرح داده شده است، مسدود و ایسکمی ایجاد می‌گردید [۱۶]، بطور خلاصه بعد از جراحی و جدا کردن شریان کاروتید مشترک و شاخه‌های آن (کاروتید خارجی و داخلی)، نخ نایلون شماره ۰-۳ که نوک آن جلو شعله گرد شده بود وارد شریان کاروتید داخلی نموده به آرامی به سمت داخل مغز و حلقه ویلیس هدایت نموده تا یک مقاومت ظریف در مقابل هدایت نخ به سمت جلو احساس شود. این مقاومت ظریف نشانگر آن است که نوک نخ وارد ابتدای شریان قدامی مغز شده و شریان میانی مغز را در محل خروج از حلقه ویلیس مسدود شده است. بدین ترتیب جریان خون در شریان میانی مغز قطع و ناحیه‌ای از مغز که توسط این شریان خون رسانی می‌گردد (کورتکس و استرایتوم) دچار ایسکمی می‌شد. یک ساعت بعد از اتمام دوره ایسکمی نخ نایلون را به آرامی خارج کرده تا جریان خون مجدد در شریان میانی مغز و منطقه ایسکمی برای ۲۴ ساعت برقرار گردد. سپس محل جراحی، بخیه شده و تا بهوش آمدن حیوان در محیط گرم نگهداری می‌شد. در طول جراحی نیز درجه حرارت حیوان در محدوده فیزیولوژیک حفظ می‌شد.

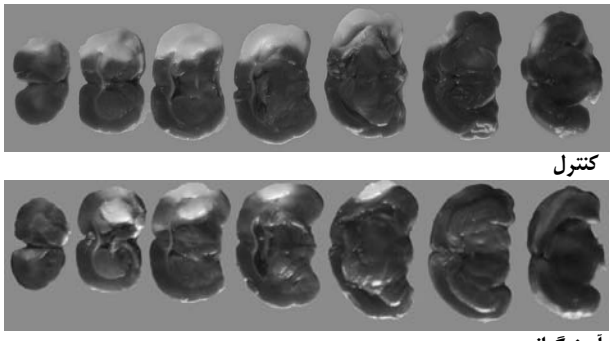
Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۱- اثرات تجویز داخل صفاقی آمینوگوانیدین بر ضایعات کورتکس، استرایتوم و اختلالات نرولوژیکی ۶۰ دقیقه بعد از مسدود شدن شریان میانی مغز و ۲۴ ساعت برقراری مجدد جریان خون در موش صحرایی را نشان میدهد. دادهها بصورت Mean±SEM بیان شده و $P<0.05$ معنی دار تلقی شده است. علامت ستاره (*) نشان دهنده معنی دار بودن در مقایسه با گروه کنترل است.

گروههای آزمایش	نمره قرار دادی از ۰ تا ۴	حجم ضایعه مغز (mm^3)	
	نمره اختلالات نرولوژیکی	کورتکس	استرایتوم
کنترل (سالین ۱ml/kg)	۲/۱۳ ± ۰/۱۲	۱۵۸± ۹	۵۷± ۵
آمینوگوانیدین (۷۵ mg/kg)	۱/۷۴± ۰/۱۶	۸۵± ۱۱*	۳۳± ۵*
آمینوگوانیدین (۱۵۰mg/kg)	۱/۳۶± ۰/۱۸*	۵۱± ۹*	۳۶ ±۴*

حدود۲۴ ساعت بعد از ایسکمی اختلالات حرکتی نرولوژیکی در حیوان بر اساس یک تست استاندارد پنج نمرهای ارزیابی میشد [۱۵]. در این تست بصورت قرار دادی به اختلالات حرکتی حیوان نمره صفر تا چهار داده میشد. نمره صفر: برای حیوانی که هیچ اختلال حرکتی نشان ندهد، نمره یک: برای حیوانی که هنگام آویزان شدن از دم دست مقابل محل ضایعه حالت Flexion پیدا میکند، نمره ۲: برای حیوانی که در حالت هوشیاری در یک سطح صاف شروع به چرخش به سمت مقابل محل ضایعه نماید. نمره ۳: برای حیوانی که رفلکس ایستادن (righting reflex) را از دست بدهد. نمره ۴: برای حیوانی که هیچ فعالیت حرکتی خودبخودی نشان ندهد.

بعد از ارزیابی اختلالات نرولوژیکی، حیوان تحت بیهوشی عمیق کشته و سر حیوان جدا و مغز خارج میشد. برای برش گیری، مغز را به مدت ۵ دقیقه در سالین ۴ درجه قرار داده، سپس به کمک brain matrix هفت برش به قطر ۲ میلیمتر از مغز تهیه میگردید. جهت رنگ آمیزی، برشها را به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۲ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید قرار داده میشد. در این روش رنگآمیزی منطقه ضایعه دیده به رنگ سفید و منطقه نرمال مغز به رنگ قرمز آجری در میآید (شکل ۱). در پایان با دوربین دیجیتالی از برشها عکس گرفته و به کامپیوتر منتقل گشته و سطح ناحیه ضایعه دیده در کورتکس و استرایتوم با استفاده از نرم افزار NIH Image Analyzer اندازهگیری میشد. برای محاسبه حجم, سطح ضایعه مقاطع برش داده شده در ضخامت برش ضرب میشد. حجم کل ضایعه مغزی از حاصل جمع ضایعات در هفت برش مغزی بدست میآمد [۱۶و۱۵].



کنترل

آمینوگوانیدین

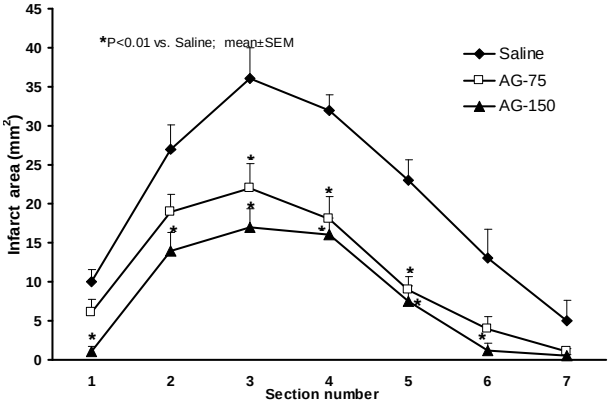
شکل ۱- نمونهای از هفت برش مغزی در گروه کنترل و درمان با آمینوگوانیدین در موش صحرایی نشان میدهد.

نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار نمونه (Mean ± SEM) بیان شده است. برای مقایسه بین گروهها از تست آماری ANOVA و Tukey's یا Dunnets بعنوان post-hoc analysis استفاده گردید. همچنین در گروههایی که آزمون نرمالیتی و برابر بودن واریانسها رد میشد، از آزمونهای غیر پارامتریک استفاده گردید. در صورتی که $P<0.05$ اختلاف بین گروه معنی دار تلقی میگردید. از نرم افزار (SigmaStat 2.0, Jandel Scientific, Erkrath Germany) برای آنالیز نتایج استفاده شد [۱۵].

یافتهها

تجویز داخل صفاقی آمینوگوانیدین در شروع ایسکمی و در دوزهای ۷۵ و ۱۵۰، mg/kg بطور معنی داری باعث کاهش حجم ضایعات کورتکس و استرایتوم مغزی در مقایسه با گروه کنترل شده است (جدول ۱، $P<0.001$). علاوه بر این آمینوگوانیدین با دوز mg/kg150 بطور معنی داری سطح ضایعه را در برشهای ۱ تا ۶ کاهش داده است. در حالیکه آمینوگوانیدین در دوز mg/kg75 سطح ضایعه را فقط در

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۲- اثر آمینوگوانیدین در دوز ۷۵ و ۱۵۰ mg/kg بر سطح ضایعه در ۷ برش مغزی در موش صحرایی را نشان می‌دهد. آمینوگوانیدین در شروع ایسکمی مغزی موضعی داده شده و سطح ضایعات مغزی ۲۴ ساعت بعد ارزیابی گردیده است. داده‌ها بصورت Mean±SEM بیان شده و$P<0.05$ معنی دار تلقی شده است. علامت ستاره (*) نشان دهنده معنی دار بودن در مقایسه با گروه سالین یا کنترل است. AG = آمینوگوانیدین

برش‌های ۳ تا ۵ کاهش داده است (شکل ۱ و ۲).

تجویز داخل صفاقی آمینوگوانیدین در شروع ایسکمی فقط در دوز ۱۵۰ mg/kgبطور معنی داری باعث کاهش معنی دار نمره اختلالت نرولوژیکی در مقایسه با گروه کنترل گردید (جدول ۱، $P<0.01$). این در حالی است که آمینوگوانیدین در دوز ۷۵mg/kg اثر معنی داری بر اختلالات نرولوژیکی نداشت (جدول ۱، $P>0.05$).

بحث

شریان میانی مغز از مهمترین شریانهای تغذیه کننده مغز است و انسداد آن بوسیله ترمبوز یا آمبولی از شایعترین علل اصلی سکته مغزی در انسان است. در این تحقیق شریان میانی مغز با روش فیلامنت مسدود و ایسکمی مغزی موضعی در موش صحرایی ایجاد شد. این روش بطور معمول بوسیله محققان زیادی جهت ایسکمی مغزی موضعی –موقتی در موش صحرایی و سوری بکار گرفته می‌شود [۱۵و۱۱و۱۷و۱۸].

نتایج این تحقیق نشان داد که تجویز آمینوگوانیدین در شروع ایسکمی مغزی موضعی در دوز ۷۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ضایعات کورتکس و استرایتوم مغزی را بترتیب ۴۷ و ۴۲ درصد کاهش داده است. همچنین درمان با آمینوگوانیدین در دوز ۱۵۰ به ازای کیلوگرم وزن بدن ضایعات کورتکس و استرایتوم را ۶۹ و ۳۶ درصد کاهش داد. این یافته با مطالعه Cockroft که نشان داد، تزریق آمینوگوانیدین ۱۵ دقیقه بعد از شروع ایسکمی در مدل ایسکمی مغزی (انسداد دائمی شریان میانی) بطور معنی دار ضایعات مغزی را کاهش می‌دهد [۱۴]، هم خوانی دارد. این در حالی که در مطالعه Cockroft اثر نروپروتکتیو آمینوگوانیدین تا ۲ ساعت بعد از ایسکمی حفظ می‌شد [۱۴]. مطالعات دیگری نشان داده‌اند اگر آمینوگوانیدین وقتی ۱۲ یا ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی داده شود اثر بیشتری در کاهش ضایعات مغزی نسبت به تجویز آن در مراحل اولیه ایسکمی دارد [۱۲]. چنین اختلافاتی ممکن است مربوط به مدل ایسکمی، زمان و دوز آمینوگوانیدین، پروتکل و طرح آزمایش، شدت ایسکمی و یا نژاد حیوان باشد. همچنین تحقیق حاضر نشان داد آمینوگوانیدین در دوز ۱۵۰ میلی گرم بطور معنی دار ضایعات کورتکس را بیشتر از دوز ۷۵ میلی گرم کاهش می‌دهد. که این شاید توجیه کننده اثر درمانی وابسته به دوز آمینوگوانیدین باشد. علاوه بر این آمینوگوانیدین در دوز ۱۵۰ میلی گرم بطور معنی داری و موثری سطح ضایعات در برش‌های یک تا شش مغزی کاهش دادند، در حالیکه در دوز ۷۵ میلی گرم سطح ضایعه را فقط در برش‌های ۳ تا ۵ کم کرده است. بنابراین مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که آمینوگوانیدین در دوز ۱۵۰ میلی گرم اثر بیشتری در کاهش ضایعات کورتکس مغزی (بخش عمده منطقه penumbra شامل می‌گردد) در موش صحرایی دارد.

اثر نروپروتکتیو مشاهده شده بوسیله آمینوگوانیدین در این مطالعه نمی‌تواند مربوط به تغییرات فشار خون ،گازهای خونی و .... باشد. زیرا متوسط طول بیهوشی و جراحی حدود ۱ ساعت بوده و در این مدت درجه حرارت بدن حیوان با استفاده از واحد کنترل دما در محدوده فیزیولوژیک نگهداشته می‌شد و ترشحات دهان و حلق ساکشن میشدند و اگر حیوان مشکل

Archive of SID
www.SID.ir

تنفس پیدا می‌کرد نای از طرق دهان لوله گذاری می‌شد. مطالعات قبلی هم نشان داده‌اند، این متغیرهای فیزیولوژیک تقریباً در محدوده طبیعی باقی میمانند. بعنوان مثال Iadecola و همکاران وی نشان دادند آمینوگوانیدین اثری بر فشار خون و سایر متغیرها ندارد [۱۰]. بنابراین پارامترهای فوق در عملکرد ایسکمی و یا اثر محافظتی مشاهده شده بوسیله آمینوگوانیدین به احتمال زیاد دخالتی ندارند.

آمینوگوانیدین یک مهار کننده تولید نیتریک اکساید القایی (iNOS) می‌باشد [۸]، بنابراین احتمال دارد نروپروتکشن اعمال شده مربوط به این اثر باشد. مطالعات قبلی نشان می‌دهد بیان ژن آنزیم iNOS (تولید کننده نتریک اکساید القایی) حدود ۲۴ تا ۴۸ ساعت بعد از شروع ایسکمی افزایش می‌یابد [۸]. در حالیکه در این تحقیق آمینوگوانیدین در شروع ایسکمی مغزی تجویز شده و ضایعات مغزی ۲۴ ساعت قبل از آنکه میزان پروتئین iNOS افزایش یابد مورد ارزیابی قرار گرفت. بنابراین اثر نروپروتکتیو به نظر نمی‌آید به مهار نیتریک اکساید القایی مربوط باشد.

آمینوگوانیدین اثرات متنوعی مثل اثرات آنتی اکسیدان و از بین برنده رادیکال‌های آزاد و... دارد [۱۰و۷]. مطالعات نشان می‌دهد آمینوگوانیدین در محیط‌های in vitro و in vivo رادیکالهای آزاد مثل پراکسید هیدروژن و پری اکسید نیتریت را از بین برده و از تشکیل رادیکال هیدروکسیل و اکسیده شدن چربی‌های غشای سلولی جلوگیری می‌کند [۱۰و۷]. رادیکال‌های آزاد نقش مهمی در گسترش ضایعات پس از سکته مغزی دارند [۱۹و۲۰]. بنابراین بنظر می‌رسد بخشی از اثرات نروپروتکتیو آمینوگوانیدین مربوط به این اثرها باشد. علاوه بر این اثر نروپروتکتیو ممکن است مربوط به توانایی آن در مهار آنزیم د-آمین اکسیداز باشد [۱۹و۱۷و۲]. این آنزیم در تخریب هیستامین و پلی آمین‌ها نقش دارد. این آنزیم از طریق اکسید کردن پلی آمین‌ها، الدئیدهای سمی تولید کرده ،و باعث گسترش آسیب‌های مغزی پس از سکته می‌گردد [۱۹و۲] بدلیل اینکه سنتز پلی آمین‌ها و تخریب آنها در مراحل اولیه ایسکمی به شدت افزایش می‌یابد. بر همین اساس بنظر می‌آید بخشی اثرات نروپروتکتیو مشاهده شده مربوط به این اثر آمینوگوانیدین باشد. مکانیسم دیگر نروپروتکتیو آمینوگوانیدین ممکن است مربوط به اثر آن در مهار آنزیم polyamine oxidase باشد [۲۲و۲۱]. زیرا مطالعات نشان داده‌اند مهار این آنزیم باعث کاهش تولید محصولات سمی در منطقه ضایعه دیده و نهایتا کاهش ضایعات مغزی پس از ایسکمی مغزی باشد [۲۲و۲۱].

تجویز آمینوگوانیدین علاوه بر کاهش حجم ضایعه، باعث کاهش اختلالات حرکتی پس از ایسکمی مغزی می‌شود. این نکته از این لحاظ حائز اهمیت است که کاهش ضایعات مغزی همراه با بهبود اختلالات حرکتی بوده که می‌تواند تاکید بیشتری بر اثر نروپروتکتیو آمینوگوانیدین باشد. اگرچه تقریبا اطلاعاتی در ارتباط با اثر درمانی زود هنگام آمینوگوانیدین بر اختلالات حرکتی یا نرولوژیکی وجود ندارد، اما گزارشاتی مبنی بر بهبود اختلالات نرولوژیکی و کاهش ضایعات مغزی توسط آمینوگوانیدین هنگامی که ۲۴ ساعت بعد از ایسکمی تجویز شده‌اند وجود دارد [۱۲]، که با نتایج این تحقیق تا حدودی همخوانی دارد.

بطور کلی نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد تجویز آمینوگوانیدین در مراحل اولیه ایسکمی مغزی می‌تواند بطور موثری ضایعات مغزی را کاهش داده و باعث بهبود اختلالات نرولوزیکی در مدل تجربی ایسکمی مغزی موضعی –موقتی در موش صحرایی گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان که هزینه‌های مالی این تحقیق را تقبل نمودند (طرح شماره ۱۷۱) تشکر و قدر دانی می‌گردد. همچنین از پروفسور دکتر غلام‌عباس دهقانی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز بخاطر کمک‌ها و توصیه‌های علمی ارزشمندشان تشکر و قدر دانی می‌شود.

Archive of SID
www.SID.ir

منابع

[1] Hossmann KA, Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. ***Ann Neurol*** 36 (1994) 557-65.

[2] Sessa A, Perin A, Diamine oxidase in relation to diamine and polyamine metabolism. ***Agents and Actions*** 43 (1994) 69-77.

[3] De Keyser J, Sulter G, Luiten PG, Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? ***Trends Neurosci*** 22 (1999) 535-40.

[4] Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K, Brownlee M, Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. ***Proc Natl Acad Sci USA*** 88 (1991) 1555-8.

[5] Taguchi T, Miyoshi H, Sugiura M, Takeuchi M, Yanagisawa K, Watanabe Y, Miwa I, Makita Z, A glycation inhibitor, aminoguanidine and pyridoxal adduct, suppresses the development of diabetic nephropathy. ***Intl Cong Ser*** 1245 (2002) 435-437.

[6] Yagihashi S, Kamijo M, Baba M, Yagihashi N, Nagai K, Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerve of STZ-induced diabetic rats. ***Diabetes*** 41 (1992) 47-52.

[7] Giardino I, Fard AK, Hatchell DL, Brownlee M, Aminoguanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation, and oxidant-induced apoptosis. ***Diabetes*** 47 (1998) 1114-20.

[8] Iadecola C, Zhang F, Xu X, Casey R, Ross ME, Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following focal cerebral ischemia. ***J Cerebr Blood F Met*** 15 (1995) 378-384.

[9] Nilsson BO, Biological effects of aminoguanidine: an update. ***Inflamm Res*** 48 (1999) 509-15.

[10] Zhang F, Iadecola C, Temporal characteristics of the protective effect of aminoguanidine on cerebral ischemic damage. ***Brain Res*** 17 (1998) 104-10.

[11] Cash D, Beech JS, Rayne RC, Bath PM, Meldrum BS, Williams SC, Neuroprotective effect of aminoguanidine on transient focal ischaemia in the rat brain. ***Brain Res*** 29 (2001) 91-103.

[12] Nagayama M, Zhang F, Iadecola C, Delayed treatment with aminoguanidine decreases focal cerebral ischemic damage and enhances neurologic recovery in rats. ***J Cerebr Blood F Met*** 18 (1998) 1107-13.

[13] Danielisova V, Nemethova M, Burda J, The protective effect of aminoguanidine on cerebral ischemic damage in the rat brain. ***Physiol Res*** 53 (2004) 533-40.

[14] Cockroft KM, Meistrell M, Zimmerman GA, Risucci D, Bloom O, Cerami A, Tracey KJ, Cerebroprotective effects of aminoguanidine in a rodent model of stroke. ***Stroke*** 27 (1996) 1393-8.

[15] Vakili A, Kataoka H, Plesnila N, Role of arginine vasopressin V1 and V2 receptors for brain damage after transient focal cerebral ischemia. ***J Cerebr Blood F Met*** 25 (2005) 1012-1019.

[16] Vakili A, Nekoeian AA, Dehghani GA, Aminoguanidine reduces infarct volume and improve neurological dysfunction in rat model focal cerebral ischemia. ***DARU*** 14 (2006) 31-36.

[17] Belayev L, Alonso OF, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD, Middle cerebral artery occlusion in the rat by intraluminal suture. Neurological and pathological evaluation of an improved model. ***Stroke*** 27 (1996) 1616-22.

[18] Alonso de Leciñana M, Díez-Tejedor E, Carceller F, Roda JM, Cerebral ischemia: From animal studies to clinical practice. ***Cerebrovasc Dis*** 11 (2001) 20-30.

[19] Chan PH, Oxygen radical in focal cerebral ischemia. ***Brain Pathol*** 4 (1994) 59–65.

[20] Toyoda T, Kassell NF, Lee KS, Attenuation of ischemia-reperfusion injury in the rat neocortex by the hydroxyl radical scavenger nicaraven. ***Neurosurgery*** 40 (1997) 372-7.

[21] Ivanova S, Botchkina GI, Al-Abed Y, Meistrell M, Batliwalla F, Dubinsky JM, Iadecola C, Wang H, Gregersen PK, Eaton JW, Tracey KJ, Cerebral ischemia enhances polyamine oxidation: identification of enzymatically formed 3-aminopropanal as an endogenous mediator of neuronal and glial cell death. ***J Exp Med*** 188 (1998) 327-40.

[22] Paschen W, Cleef M, Rohn G, Muller M, Pajunen AE, Ischemia-induced disturbances of polyamine synthesis. ***Prog Brain Res*** 96 (1993) 147-60.

Archive of SID

www.SID.ir