Archive of SID

Effect of fenofibrate on brain infarction, brain swelling and edema in focal-transient cerebral ischemia in rat

Hadi Vahidi[1], **Shima Shahyad**[2], **Ali Noroozzadeh**[3], **Mohammad Taghi Mohammadi**[4]

1.MSc Student, Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4197-1420

2.Assistant Professor, Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5483-5367

3.Assistant Professor, Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4320-3273

4.Professor, Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-21-87555419, Email: Mohammadi.mohammadt@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0003-0202-4236

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

ABSTRACT

Background and Aim: Increasing evidence has demonstrated that activation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα), which belongs to the nuclear receptor family of ligand-activated transcription factors, after cerebral ischemia exhibit neuroprotective functions including anti-oxidative, anti-apoptotic and anti-inflammatory effects. The aim of this study was to evaluate the pretreatment effects of PPARα agonist, fenofibrate, on brain infarction, tissue swelling and brain edema in an experimental model of ischemic stroke.

Materials and Methods: The study included three groups of rats (N=36); sham, control ischemic and treated ischemic groups. Brain ischemia was induced by 90 min middle cerebral artery occlusion (MCAO) followed by 24 hours reperfusion. Rats received fenofibrate (200 mg/kg/day) by oral route for 4 days before induction of MCAO. Neurological deficit score (NDS), infarct volume (TTC staining method), tissue swelling and brain edema were assessed 24 hours after termination of MCAO.

Results: MCAO induced neurological dysfunction (2.83±0.16), brain infarction (282±30 mm^3), brain swelling (15.13±2.29 %) and edema (17.23±1.97%) in control ischemic group. Administration of fenofibrate in the treated ischemic rats significantly reduced neurological dysfunction (2.14±0.14), brain infarction (92±28 mm^3), brain swelling (4.35±1.42%) and edema (5.49±1.44) compared to the rats in the control ischemic group.

Conclusion: Our findings indicated that activation of PPARα by specific agonist, fenofibrate, effectively decreased the cerebral ischemia-reperfusion injuries as well as brain swelling and edema in an experimental model of ischemic stroke.

Keywords: Ischemic stroke, Fenofibrate, PPARα, Brain infarction, Brain edema

Received: Dec 18, 2018 **Accepted:** Feb 7, 2021

How to cite the article: Hadi Vahidi, Shima Shahyad, Ali Noroozzadeh, Mohammad Taghi Mohammadi . Effect of Fenofibrate on Brain Infarction, Brain Swelling and Edema in Focal-Transient Cerebral Ischemia in Rat .SJKU. 2021;26(4):1-16.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

www.SID.ir

Archive of SID

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / مهر و آبان ۱۴۰۰/۱۶-۱

تأثیر فنوفیبرات بر میزان ضایعه، تورم مغزی و ادم در مدل ایسکمی موضعی- موقتی مغز در موش صحرایی

هادی وحیدی[۱]، شیما شهیاد[۲]، علی نوروز زاده[۳]، محمدتقی محمدی[۴]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...)، تهران، ایران. کد ارکید: ۱۴۲۰- ۴۱۹۷ – ۰۰۰۳ – ۰۰۰۰

۲. استادیار، مرکز علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...)، تهران، ایران. کد ارکید: ۵۳۶۷- ۵۴۸۳ – ۰۰۰۲ – ۰۰۰۰

۳. استادیار، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...)، تهران، ایران. کد ارکید: ۳۲۷۳- ۴۳۲۰ – ۰۰۰۳ – ۰۰۰۰

۴. استاد، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...)، تهران، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۸۷۵۵۵۴۱۹-۰۲۱، پست الکترونیک: Mohammadi.mohammadt@yahoo.com، کد ارکید: ۴۲۳۶- ۰۲۰۲ – ۰۰۰۳ – ۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: شواهد رو به‌رشدی نشان داده‌اند فعال کردن گیرنده فعال‌کننده پرولیفراسیون پروکسیزوم آلفا (PPARα)، که به خانواده گیرنده هسته‌ای فاکتورهای نسخه‌برداری فعال شده توسط لیگاند تعلق دارند، به‌دنبال ایسکمی مغزی اعمال محافظت نورونی شامل اثرات ضداکسیداتیو، ضدآپوپتوز و ضدالتهابی ایجاد می‌کند؛ بنابراین، هدف تحقیق حاضر بررسی تأثیرات آگونیست PPARα، فنوفیبرات، بر ضایعه، تورم بافتی و ادم مغزی در یک مدل تجربی سکته ایسکمی بود.

مواد و روش‌ها: آزمایش در سه گروه از موش‌های صحرایی انجام شد (N=۳۶): گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی تیمار شده. ایسکمی مغز از طریق انسداد شریان میانی مغز (MCAO) به‌مدت ۹۰ دقیقه و به‌دنبال آن ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد انجام گردید. موش‌های صحرایی فنوفیبرات ۲۰۰ mg/kg/day به‌روش دهانی برای ۴ روز قبل از القای MCAO دریافت کردند. شاخص اختلالات عصبی (NDS)، حجم ضایعه مغز (روش رنگ‌آمیزی TTC)، تورم بافت مغز و ادم مغزی ۲۴ ساعت پس از پایان MCAO بررسی شدند.

یافته‌ها: القای MCAO سبب ایجاد اختلالات عصبی (۰/۱۶±۲/۸۳) و ضایعه مغزی ($۳۰±۲۸۲ mm^3$) در گروه کنترل ایسکمی به همراه تورم (۲/۲۹±۱۵/۱۳٪) و ادم مغزی (۱/۹۷±۱۷/۲۳٪) گردید. دریافت فنوفیبرات در موش‌های ایسکمی تیمار شده اختلالات عصبی (۰/۱۴±۲/۱۴٪)، ضایعه مغزی ($۲۸±۹۲ mm^3$)، تورم (۱/۴۴±۵/۴۹٪) و ادم مغزی (۱/۴۲±۴/۳۵٪) را به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ایسکمی کاهش داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان داد که فعال‌سازی PPARα توسط آگونیست اختصاصی، فنوفیبرات، به‌طور مؤثری آسیب‌های ناشی از ایسکمی- خون‌رسانی مجدد مغزی و همین‌طور تورم و ادم مغزی را در یک مدل تجربی سکته ایسکمی کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: سکته ایسکمی، فنوفیبرات، PPARα، ضایعه مغزی، ادم مغزی

وصول مقاله :۹۷/۹/۲۷ اصلاحیه نهایی:۹۹/۱۱/۱۴ پذیرش:۹۹/۱۱/۱۹

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

مقدمه

ادم (خیز) مغز یکی از عوارض و پیامدهای سکته مغزی است که به دلیل تجمع غیرطبیعی مایع در پارانشیم مغز ایجاد شده و در تعیین میزان بقای بیمار بعد از وقوع سکته اهمیت دارد(۱). طبق مطالعات انجام شده حدود ۵۰٪ مرگ و میر در آسیب‌های شدید مغزی مانند سکته یا ترومای مغزی، ناشی از ادم مغزی است(۲). بروز ادم پس از سکته مغزی به دلیل افزایش فشار بافتی در نواحی آسیب دیده باعث کاهش جریان خون این ناحیه شده و سبب تشدید ضایعه ایسکمی می‌گردد(۳, ۱)؛ بنابراین پیشگیری از گسترش ادم می‌تواند در کاهش ضایعه و میزان مرگ و میر ناشی از سکته مغزی مؤثر باشد(۲).

گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم (PPAR; Peroxisome proliferator-activated receptor) از عوامل تنظیمی نسخه‌برداری از ژن‌های هسته‌ای بوده که توسط لیگاندهای متعددی فعال می‌گردند(۴). این گیرنده‌ها اثرات زیستی و فیزیولوژیکی متعددی در بدن دارند که در این بین می‌توان به رشد، تمایز، مرگ (آپوپتوز)، التهاب، ترمیم و تکثیر سلولی اشاره نمود(۷-۵). تا به حال سه ایزوفرم از این گیرنده‌ها شامل نوع آلفا (PPARα)، بتا/دلتا (PPARβ/δ) و گاما (PPARγ) در سلول‌های مختلف بدن شناسایی شده است(۴). مطالعات گسترده، اثرات محافظت نورونی برای آگونیست‌های PPARγ در حالات مختلف پاتولوژیک مغز مانند آسیب‌های ناشی از ایسکمی را گزارش کرده‌اند(۹, ۸). برای مثال بر پایه نتایج یک تحقیق استفاده از رزیگلیتازون (آگونیست PPARγ) میزان ضایعه و اختلالات عصبی-حرکتی در مدل آمبولیک سکته مغزی در موش صحرایی را به میزان قابل توجهی کاهش داد(۸). ایزوفرم آلفای این گیرنده در قسمت‌های مختلف بافت مغز بیان شده و از طریق مختلف سبب اثرات محافظت نورونی می‌گردد(۱۱, ۱۰). نتایج تحقیقات نشان می‌دهد فعال کردن PPARα از طریق مهار فاکتور نسخه برداری هسته‌ای-κB(NF-κB; Nuclear factor kappa B) و مسیر سیگنالی AP-1 (Activator protein 1) پاسخ‌های التهابی را در بافت مغز سرکوب می‌نماید(۱۲, ۱۰). فعال کردن این گیرنده هسته‌ای همچنین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های درون‌زاد آنتی‌اکسیدانی همچون سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و نهایتاً افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش آسیب اکسیداتیو در بافت مغز می‌گردد(۱۲). از این‌رو، استفاده از آگونیست‌های PPARα باعث حفاظت نورون‌ها و بافت عصبی در شرایط مختلف پاتولوژیک می‌گردد(۷).

بر اساس نتایج مطالعات، فعال‌سازی PPARα در بافت ایسکمی شده مغز شدت ضایعه ایسکمی را کاهش داده و باعث بهبود اختلالات حرکتی می‌گردد(۱۳). در تحقیقی استفاده از فنوفیبرات که یک آگونیست انتخابی PPARα است، به مقدار ۲۰۰ mg/kg و به‌مدت سه یا هفت روز بعد از القای ایسکمی مغز آسیب‌های حرکتی، تغییرات حافظه، تخریب عروق و فرآیند التهاب را کاهش داده و همراه با مهار آبشار آمیلوییدی باعث آغاز فرآیند ترمیم بافت عصبی در ناحیه ضایعه دیده گردید(۱۴). بر اساس نتایج تحقیق دیگر، استفاده از آگونیست PPARα میزان بروز خونریزی مغزی که از عوارض ناشی از سکته مغزی است را کاهش داده و باعث کاهش ضایعه مغزی، نفوذ نوتروفیل‌ها به بافت مغز و فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز شد(۵). همچنین، افزایش بیان ژن PPARα از طریق تغییر عوامل همودینامیک مغز همچون جریان خون باعث ایجاد اثرات محافظت نورونی در زمان ایسکمی مغزی شده و میزان ضایعه مغزی را کاهش داد(۶). در راستای این نتایج، در تحقیقی فنوفیبرات میزان جریان خون را در نیمکره ایسکمی شده مغز بهبود بخشید و بدین طریق میزان ضایعه ناشی از ایسکمی را کاهش داد(۶). اثرات محافظت کننده نورونی آگونیست‌های PPARα مانند فنوفیبرات در بیماری‌های تخریب شونده بافت عصبی نیز گزارش شده است. نتایج تحقیق انجام شده در مدل

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

حیوانی بیماری هانتینگتون نشان داد تیمار با فنوفیبرات قبل از القای بیماری از طریق کاهش آسیب اکسیداتیو و سیتوکاین‌های پیش التهابی در بافت مغز سبب بهبود علائم حرکتی و شناختی می‌گردد(۱۵). نتایج یافته‌های اخیر همچنین نشان می‌دهد آگونیست‌های PPARα از طریق کاهش مهاجرت نوتروفیل‌ها به بافت مغز و جلوگیری از آسیب سد خونی-مغزی در طی بیماری‌هایی نظیر پارکینسون، آلزایمر و مولتیپل اسکلروز جلوگیری کرده و باعث محافظت نورونی می‌شود(۱۸-۱۶). نهایتاً، افزایش بیان PPARα میزان نوروتروفین را در بافت مغز بیشتر کرده و عملکرد حافظه را در موش آلزایمری بهبود می‌بخشد(۱۷).

از آنجایی که اثرات بسیار سودمند آگونیست‌های PPARα در کاهش میزان آسیب‌های نورونی در برخی حالات پاتوفیزیولوژیک مغز مشخص شده؛ اما تأثیر این آگونیست-ها بر میزان تشکیل ادم و تورم مغز بعد از بروز ایسکمی کمتر مورد توجه قرار گرفته است. بر این اساس مطالعه حاضر تأثیر فنوفیبرات بر میزان اختلالات عصبی-حرکتی، ضایعه، ادم و تورم بافت مغزی در مدل ایسکمی موضعی-موقتی مغز در موش صحرایی را مورد ارزیابی قرار داد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط نگه‌داری:

در این تحقیق که یک مطالعه مداخله‌ای ـ تجربی بود، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار تهیه شده از مرکز پژوهشی حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...) در محدوده‌ی وزنی ۳۲۰-۲۷۰ گرم استفاده شد. در تمامی آزمایش‌ها شرایط کار با حیوانات آزمایشگاهی تعیین شده، توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج ا...) رعایت شد. کد کمیته‌ی اخلاق برای مطالعه‌ی حاضر IR.BMSU.REC.1396.477 بود. حیوانات بدون داشتن محدودیتی از نظر مصرف آب و غذا در شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و تاریکی با درجه حرارت ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد) در طی آزمایش نگه‌داری شدند. جهت انجام جراحی مورد نظر برای القای ایسکمی- خون‌رسانی مجدد از گاز بیهوشی ایزوفلوران که بیهوشی مناسبی را القا می‌کرد استفاده گردید. نمونه‌برداری مغز با استفاده از بیهوشی عمیق که توسط تیوپنتال سدیم القا می‌گردید انجام شد.

القای ایسکمی موضعی- موقتی مغزی:

برای آماده‌سازی حیوان جهت ایجاد ایسکمی موقتی-موضعی مغز از روش ارائه شده توسط Longa و همکاران استفاده گردید(۱۹). در ابتدا موش‌های صحرایی توسط ایزوفلوران ۲/۵ درصد (Isoflurane,UK) بی‌هوش شدند. بعد از تثبیت حیوان بر روی میز جراحی، ناحیه گردن از وسط باز شده و بافت همبند و عضلات را کنار زده تا مکان دسترسی آسان به شریان کاروتید مشترک و شاخه‌های آن (خارجی و داخلی) فراهم گردد. در گروه‌های ایسکمی، با بستن موقت شریان کاروتید مشترک طرف راست شکاف ظریفی در شاخه کاروتید خارجی ایجاد نموده و همزمان با بستن قسمت پائین آن نخ نایلون آماده شده (شماره۰-۳) که نوک آن توسط حرارت گرد شده و سطح آن با پلی ال-لیزین پوشانده شده را از راه شکاف وارد شریان داخلی و از آنجا به آرامی به داخل جمجمه و به طرف حلقه ویلیس هدایت کرده تا به ابتدای شریان میانی مغز برسد. با عبور نوک نخ از ابتدای شریان میانی مغز، مقاومت اندکی در هدایت آن ایجاد می‌شد(۲۱, ۲۰). بعد از اطمینان از قرارگیری نخ آماده شده در محل مورد نظر نخ نایلون به مدت ۹۰ دقیقه در محل تثبیت می‌شد. برای خاتمه ایسکمی و خون‌رسانی مجدد نخ نایلون را به آرامی از رگ در آورده و با بستن شریان خارجی زخم‌های ایجاد شده در ناحیه گردن را بخیه زده و حیوان تا به‌هوش آمدن در محل گرم نگه‌داری می‌شد. لازم به ذکر است جهت کاهش میزان درد ناحیه جراحی شده از پماد لیدوکائین به‌صورت موضعی در محل جراحی شده استفاده گردید. در تمام دوره آزمایش تا

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

خاتمه بی‌هوشی درجه حرارت حیوان با کمک لامپ گرم کننده در محدوده ۳۸-۳۷ درجه سانتی‌گراد ثابت نگه داشته می‌شد. بعد از هوشیاری کامل، حیوان به قفس منتقل شده و تا انجام آزمایش‌های بعدی در شرایط مناسب نگه‌داری شد.

داروی مورد استفاده و روش مصرف آن:

داروی مورد استفاده در این تحقیق (فنوفیبرات) از شرکت داروسازی حکیم (ایران) خریداری شد. جهت آماده سازی فنوفیبرات جهت مصرف حیوانات، ابتدا پودر داروی خریداری شده توسط ترازوی دقیق دیجیتالی وزن شده و به‌صورت تازه در محلول کربوکسی متیل سلولز ۰/۵ درصد با کمک ورتکس حل شد. در نهایت محلول تهیه شده به‌صورت تازه و پس از محاسبه مقدار تزریق (۲۰۰ mg/kg) برای هر حیوان به‌صورت دهانی و با کمک لوله مخصوص گاواژ در موش صحرایی به حیوان داده می‌شد. میزان حجم تزریق بین ۰/۵ تا یک میلی لیتر بسته به وزن و محاسبات انجام شده بود که معادل آن محلول کربوکسی متیل سلولز ۰/۵ درصد به حیوانات گروه شاهد و کنترل ایسکمی داده شد.

پروتکل و گروه‌های آزمایشی:

پروتکل و گروه‌های آزمایشی در این تحقیق به‌صورت زیر انجام شد. ابتدا تعداد نمونه برای هر گروه بر اساس تجارب قبلی و زیر نظر متخصص آماری و با استفاده از نرم افزار G-Power به تعداد ۱۲ سر موش صحرایی در هر گروه تعیین شد. ضمناً به‌دلیل درصد تلفات نسبتاً بالا (به طور متوسط ۳۵ درصد) در اجرای طرح حاضر محدودیت تعداد نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد و نتایج مربوط به حیوانات تلف‌شده در طول مطالعه حذف گردید. حیوانات مورد نظر به‌صورت تصادفی در ۳ گروه به شرح زیر قرار گرفتند: ۱- گروه شاهد (Sham, n=۱۲): در حیوانات این گروه بعد از بیهوشی، عمل جراحی جهت انسداد شریان میانی مغز با آشکارسازی شریان کاروتید مشترک و شریان‌های کاروتید خارجی و داخلی در ناحیه گردن انجام شده ولی عمل انسداد شریان میانی مغز صورت نمی‌پذیرفت. با توجه به عدم انسداد شریان میانی مغز، ۲۴ ساعت بعد از پایان جراحی هیچ‌گونه علائم حاکی از ایسکمی مغزی مشاهده نشد. ۲- گروه ایسکمی-خون‌رسانی مجدد (IR, n=۱۲): در حیوانات این گروه کلیه اعمال جراحی تا مرحله القای ایسکمی مشابه گروه شاهد بود. القای ایسکمی به مدت ۹۰ دقیقه دوام پیدا می‌کرد و مرحله خون‌رسانی مجدد با بیرون کشیدن آهسته نخ شروع شده و بعد از ۱۵ دقیقه محل جراحی بخیه زده شده و حیوان در محل مناسب نگه‌داری می‌شد. ارزیابی اختلالات عصبی-حرکتی ۲۴ ساعت بعد از شروع مرحله خون‌رسانی مجدد در حیواناتی که زنده می‌ماندند، انجام می‌گردید. سپس تحت بی‌هوشی عمیق، با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم، حیوان را کشته، سر را جدا کرده و مغز را با احتیاط کامل از جمجمه خارج نموده و جهت بررسی متغیرهای مورد نظر آماده سازی شدند. ۳- گروه ایسکمی-خون‌رسانی مجدد تیمار شده با فنوفیبرات (IR+ F, n=۱۲): در حیوانات این گروه تیمار با داروی فنوفیبرات به میزان ۲۰۰ mg/kg در روز به‌مدت چهار روز انجام شده و سپس در روز چهارم بعد از یک ساعت از دریافت دارو جراحی جهت فیلامان‌گذاری برای القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد همانند گروه کنترل ایسکمی-خون‌رسانی مجدد انجام گردید. ادامه پروتکل‌ها و اندازه‌گیری متغیرهای مد نظر عیناً شبیه به گروه کنترل ایسکمی-خون‌رسانی مجدد انجام گردید.

لازم به ذکر است هر سه گروه مطالعه بر پایه نوع پارامتر اندازه‌گیری شده به دو زیر گروه تقسیم شدند که در یک زیر گروه حجم ضایعه و تورم بافتی و در زیر گروه دیگر میزان ادم مغزی بر اساس پروتکل‌های ارائه شده اندازه‌گیری می‌شد. نتایج ارائه شده برای اختلالات عصبی-حرکتی نیز مربوط به حیوانات زیر گروه اول است؛ بنابراین عملاً در هر زیر گروه نتایج ۶ حیوان گزارش شده است.

ارزیابی اختلالات عصبی-حرکتی:

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

در حیواناتی که تا ۲۴ ساعت بعد از پایان دوره ایسکمی زنده می‌ماندند اختلالات عصبی- حرکتی با به‌کارگیری تست پنج نمره‌ای توسط فردی که نسبت به گروه تیمار شده آگاهی نداشت مورد ارزیابی قرار گرفت(۲۰). در این تست به‌صورت قراردادی اختلالات عصبی- حرکتی حیوان به شرح زیر از نمره ۱ تا ۵ درجه‌بندی شده است. نمره ۱ به حیواناتی داده می‌شد، از جمله حیوانات گروه شاهد، که هیچ‌گونه اختلال حرکتی نشان نمی‌دادند. نمره ۲ برای حیوانی در نظر گرفته می‌شد که دست سمت متقابل نیمکره ایسکمی شده (دست چپ) را موقع آویزان شدن از دم خم می‌نمود (حالت Flexion). نمره ۳ به حیوانی تعلق می‌گرفت که در شروع حرکت در یک سطح صاف به سمت متقابل نیمکره ایسکمی شده (سمت چپ) می‌چرخید و حیوانی که رفلکس ایستادن را از دست داده بود نمره ۴ و در نهایت نمره ۵ به حیواناتی داده می‌شد که فاقد هر گونه حرکت خودبخودی بودند.

اندازه گیری حجم ضایعه مغزی:

بدین منظور، حیوانات گروه شاهد ۲۴ ساعت پس از جراحی و گروه‌های ایسکمی (کنترل ایسکمی و ایسکمی درمان شده) ۲۴ ساعت پس از آغاز خون‌رسانی مجدد توسط کتامین به طور عمیق بی‌هوش گردیدند. جهت اندازه‌گیری حجم ضایعه مغزی در نیمکره ایسکمی شده مغز خارج شده از جمجمه را برای سخت شدن به مدت ۵ دقیقه در نرمال سالین ۴ درجه قرار داده و سپس با استفاده از ماتریکس مغزی شش برش عرضی (Coronal) به قطر ۲ میلی‌متر تهیه و جهت رنگ‌آمیزی به مدت ۲۰ دقیقه در محلول ۲ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) گذاشته شدند. در این روش رنگ آمیزی، ناحیه ایسکمی شده مغز به رنگ سفید و نواحی سالم به رنگ قرمز آجری در می‌آید. برش‌های رنگ شده را جهت تثبیت شدن به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد بافر شده قرار داده و بعد از آماده سازی نهایی، از هر شش برش به‌طور جداگانه توسط دوربین دیجیتال (Cannon, Japan) عکس گرفته و با استفاده از کامپیوتر و نرم افزار مخصوص (NIH image Analyzer) سطح ناحیه ضایعه دیده با روش ارائه شده در مطالعات قبلی حجم ایسکمی مغز محاسبه گردید(۲۲).

اندازه‌گیری درصد تورم بافتی:

برای اندازه‌گیری درصد تورم بافتی (Tissue swelling percent) حجم نیمکره ضایعه دیده راست (RH) و نیمکره سالم چپ (LH) بر حسب mm^3 در برش‌های رنگ‌آمیزی شده تعیین و درصد تورم بافتی با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید(۲۳).

$$\text{Tissue swelling (\%)} = [(RH-LH)/ LH] \times 100$$

اندازه‌گیری میزان ادم مغزی:

بدین منظور، حیوانات گروه شاهد ۲۴ ساعت پس از جراحی و گروه‌های ایسکمی (کنترل ایسکمی و ایسکمی درمان شده) ۲۴ ساعت پس از آغاز خون‌رسانی مجدد توسط

1- $H_2O\ (\%)= [(WW-DW)\ /WW] \times 100$

2- $\text{Edema (\%)}=WC_{RH}\ (\%)-WC_{LH}\ (\%)$

کتامین به طور عمیق بی‌هوش گردیدند. جهت اندازه‌گیری ادم مغزی نیمکره ایسکمی شده ابتدا پیاز بویایی و پل مغزی را جدا نموده و توسط ماتریکس مغزی و با دقت کامل مغز به دو نیمکره راست (ضایعه دیده) و چپ (سالم) تقسیم می‌شد. ابتدا، به‌طور جداگانه وزن مرطوب (WW) دو نیمکره با کمک ترازوی دقیق دیجیتالی اندازه‌گیری شده و سپس با قرار دادن آن‌ها در آون با درجه حرارت ۱۱۰°C، به مدت ۲۴ ساعت، وزن خشک (DW) هر نیمکره مشخص گردیده و با استفاده از فرمول ۱ درصد آب دو نیمکره راست ($\%WC_{RH}$) و چپ ($\%WC_{LH}$) محاسبه کرده و در نهایت درصد ادم مغزی با استفاده از فرمول شماره ۲ در گروه‌های ایسکمی شده تعیین می‌گردید(۲۴).

روش آنالیز آماری:

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

در مطالعه حاضر جهت انجام آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۱) استفاده گردید. ابتدا توسط آزمون کولموگروف اسمیرنف (Kolmogorov-Smirnov) داده‌های مطالعه از نظر توزیع نرمال ارزیابی شدند. بر این اساس، برای مقایسه داده‌هایی که دارای توزیع نرمال بودند از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و از تست تعقیبی Tukey (جدول ۷) استفاده شد که نتایج مربوطه برای پارامترهای حجم ضایعه مغزی (جدول ۱ و ۲)، تورم مغز (جدول ۳ و ۴) و ادم مغزی (جدول ۵ و ۶) در جداول مربوطه ارائه شده است. همچنین برای مقایسه داده‌های اختلالات عصبی-حرکتی به‌دلیل ماهیت نوع داده‌ها (کمی-رتبه‌ای) از روش مقایسه‌ای غیرپارامتریک (Nonparametric) و تست آماری Mann-Whitney U استفاده شد. نتایج به‌دست آمده به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean ± SEM) ارائه شده است. در تمامی مقایسه‌ها $P < ۰/۰۵$ به‌عنوان اختلاف معنی‌دار تلقی گردید.

جدول ۱. داده‌های توصیفی نتایج مربوط به حجم ضایعه مغزی در گروه‌های مطالعه

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار (استاندارد)	خطای استاندارد میانگین
شاهد	۶	۰	۰	۰
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد	۶	۲۸۲/۹۱۶	۷۴/۴۰۱	۳۰/۳۷۴
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد تیمار شده با فنوفیبرات	۶	۹۲/۶۶۶	۶۸/۸۷۲	۲۸/۱۱۷

جدول ۲. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای پارامتر حجم ضایعه مغزی

	مجموع مجذورات	درجه آزادی	مجذور میانگین	F	Sig
بین گروهی	۲۴۹۶۴۸/۰۲۸	۲	۱۲۴۸۲۴/۰۱۴	۳۶/۴۳۱	۰/۰۰۰
درون گروهی	۵۱۳۹۵/۰۷۷	۱۵	۳۴۲۶/۳۳۸		
کل	۳۰۱۰۴۳/۱۰۵	۱۷	–		

جدول ۳. داده‌های توصیفی نتایج مربوط به درصد تورم بافت مغز در گروه‌های مطالعه

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار (استاندارد)	خطای استاندارد میانگین
شاهد	۶	۰/۰۷۶	۱/۵۸۶	۰/۶۴۷
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد	۶	۱۵/۱۳۷	۵/۶۳۱	۲/۲۹۸
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد تیمار شده با فنوفیبرات	۶	۵/۴۹۲	۳/۵۳۸	۱/۴۴۴

جدول ۴. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای پارامتر درصد تورم بافت مغز

	مجموع مجذورات	درجه آزادی	مجذور میانگین	F	Sig
بین گروهی	۶۹۸/۳۷۷	۲	۳۴۹/۱۸۹	۲۲/۴۱۰	۰/۰۰۰
درون گروهی	۲۳۳/۷۲۳	۱۵	۱۵/۵۸۲		
کل	۹۳۲/۱۰۰	۱۷	–		

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

جدول ۵. داده‌های توصیفی نتایج مربوط به تشکیل ادم مغزی در گروه‌های مطالعه

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار (استاندارد)	خطای استاندارد میانگین
شاهد	۶	۰/۰۸۳	۲/۰۸۵	۰/۸۵۱
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد	۶	۱۷/۲۳۹	۴/۸۴۵	۱/۹۷۸
ایسکمی – خون‌رسانی مجدد تیمار شده با فنوفیبرات	۶	۴/۳۵۰	۳/۴۹۳	۱/۴۲۶

جدول ۶. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای پارامتر میزان تشکیل ادم مغزی

	مجموع مجذورات	درجه آزادی	مجذور میانگین	F	Sig
بین گروهی	۹۵۷/۲۸۰	۲	۴۷۸/۶۴۰	۳۵/۸۷۶	۰/۰۰۰
درون گروهی	۲۰۰/۱۲۴	۱۵	۱۳/۳۴۲		
کل	۱۱۵۷/۴۰۴	۱۷	–		

جدول ۷. نتایج آزمون تعقیبی توکی بعد از تحلیل آنالیز واریانس یک‌طرفه همراه با سطح اختلاف‌های معنی‌داری بین گروه‌ها برای پارامترهای حجم ضایعه، تورم بافتی و میزان تشکیل ادم مغزی

متغییرهای وابسته	گروه	گروه	سطح معنی‌داری
حجم ضایعه مغزی (mm^3)	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	۰/۰۰۰
	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۰۳۸
	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۰۰۰
تورم مغزی (٪)	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	۰/۰۰۰
	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۰۷۵
	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۰۰۲
ادم مغزی (٪)	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	۰/۰۰۰
	شاهد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۱۴۱
	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد	ایسکمی– خون‌رسانی مجدد تیمار شده	۰/۰۰۰

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

یافته‌ها

نتایج اختلالات عصبی–حرکتی:

نتایج حاصل از بررسی اختلالات عصبی–حرکتی در گروه-های آزمایشی در شکل ۱ نشان داده شده است. در گروه شاهد جراحی هیچ‌گونه اختلالات عصبی–حرکتی مشاهده نشد و میزان این متغیر در گروه شاهد برابر با یک بود. مقادیر عددی این پارامتر برای گروه کنترل ایسکمی ۰/۱۶۶ ± ۲/۸۳۳ از ۵ بود که نشان می‌داد القای ایسکمی–خون-رسانی مجدد مغزی توانسته به مقدار زیادی اختلالات عصبی–حرکتی را در حیوانات این گروه ایجاد نماید. تیمار با فنوفیبرات به مدت چهار روز قبل از القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده میزان اختلالات عصبی–حرکتی را به مقدار قابل‌ملاحظه‌ای کاهش داد (۰/۱۴۲ ± ۲/۱۴۲) که کاهش آن در مقایسه با گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان نشده از نظر آماری معنی‌داری بود (P<۰/۰۰۱).

نتایج حجم ضایعه مغزی:

شکل شماره ۲ مقادیر کمی حجم ضایعه مغزی بر حسب میلی‌متر مکعب (mm^3) در نیمکره ایسکمی (راست) گروه-های شاهد، ایسکمی–خون‌رسانی مجدد و ایسکمی–خون-رسانی مجدد درمان شده با فنوفیبرات را نشان می‌دهد. در گروه شاهد به‌دلیل اینکه انسداد شریان میانی مغز صورت نگرفته؛ بنابراین میزان حجم ضایعه مغزی در این گروه برابر با صفر بود. القاء ایسکمی–خون‌رسانی مجدد توانسته ضایعه نسبتاً وسیعی در نواحی قشر و زیر قشر نیمکره ایسکمی شده ایجاد نماید به‌طوری که مجموع ضایعه کل نیمکره ایسکمی شده در حیوانات گروه کنترل ایسکمی–خون‌رسانی مجدد mm^3 ۳۰ ± ۲۸۲ بود. تیمار با فنوفیبرات به مدت چهار روز قبل از القای ایسکمی- خون‌رسانی مجدد در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده مقادیر حجم ضایعه کل را در این گروه به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل ایسکمی–خون‌رسانی مجدد کاهش داد (P<۰/۰۰۱) که میزان آن mm^3 ۲۸ ± ۹۲ بود.

نتایج درصد تورم بافتی:

همان طور که نمودار ۳ نشان می‌دهد درصد تشکیل تورم مغزی نیمکره راست گروه شاهد که با استفاده از حجم نیمکره‌ها محاسبه شده بسیار کم و در حد صفر بود که در گروه کنترل ایسکمی این میزان افزایش قابل ملاحظه‌ای (۲/۲۹ ± ۱۵/۱۳ درصد) یافته است. تیمار با فنوفیبرات به مدت چهار روز قبل از القای ایسکمی- خون‌رسانی مجدد در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده مقادیر تورم نیمکره ایسکمی شده مغز را در گروه ایسکمی–خون-رسانی مجدد درمان شده به‌طور معنی‌داری کاهش داد (P<۰/۰۰۱) که میزان آن ۱/۴۴ ± ۵/۴۹ درصد بود.

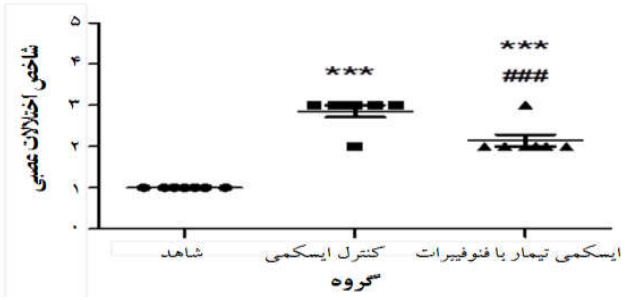
نتایج درصد ادم مغزی:

مقادیر تشکیل ادم مغزی (درصد) نیمکره‌های راست مغز در شکل شماره ۴ برای گروه‌های شاهد، ایسکمی–خون‌رسانی مجدد و ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده با فنوفیبرات را نشان داده شده است. درصد تشکیل ادم مغزی در گروه شاهد در حد صفر بود. در حالی که در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد این میزان افزایش قابل ملاحظه-ای یافت و میزان آن ۱/۹۷ ± ۱۷/۲۳ درصد بود. تیمار با فنوفیبرات به‌مدت چهار روز قبل از القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده مقادیر درصد ادم نیمکره ایسکمی شده مغز را در گروه ایسکمی–خون‌رسانی مجدد درمان شده به‌طور معنی‌داری کاهش داد (P<۰/۰۰۱) که میزان آن ۱/۴۲ ± ۴/۳۵ درصد بود.

www.SID.ir

Archive of SID

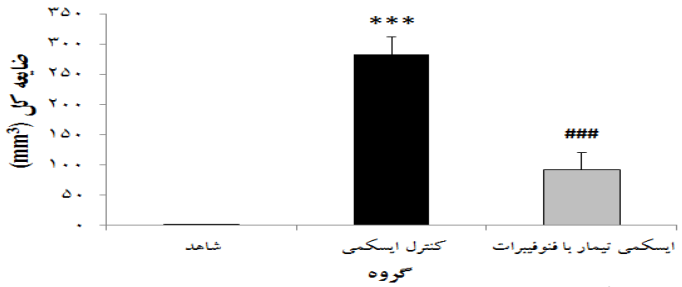
Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021



نمودار ۱. شاخص اختلالات عصبی-حرکتی (۵-۱) در پایان آزمایش در گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی تیمار شده با فنوفیبرات. داده‌ها به صورت means ± SEM نشان داده شده است.

*** نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ به گروه شاهد

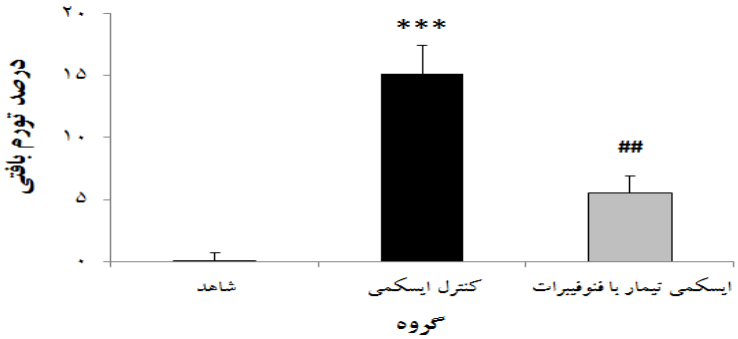
نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل ایسکمی



نمودار ۲. مقادیر حجم ضایعه مغزی (mm^3) در پایان آزمایش در گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی تیمار شده با فنوفیبرات. داده‌ها به صورت means ± SEM نشان داده شده است.

*** نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ به گروه شاهد

نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل ایسکمی



نمودار ۳. مقادیر تشکیل تورم مغزی (درصد) در پایان آزمایش در گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی تیمار شده با فنوفیبرات. داده‌ها به صورت means ± SEM نشان داده شده است.

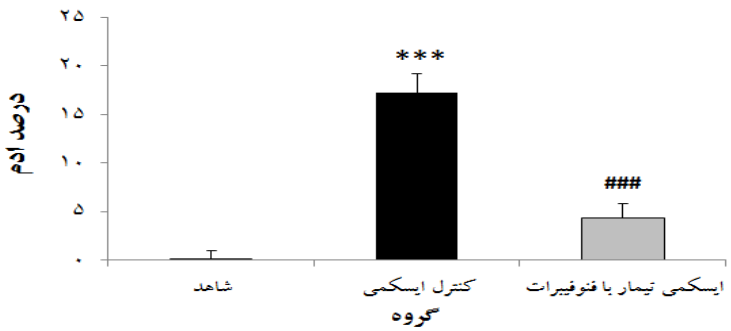
*** نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ به گروه شاهد

نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P=۰/۰۰۲ نسبت به گروه کنترل ایسکمی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021



نمودار ۴. مقادیر محاسبه شده ادم مغزی (درصد) در پایان آزمایش در گروه‌های شاهد، کنترل ایسکمی و ایسکمی تیمار شده با فنوفیبرات. داده‌ها به صورت means ± SEM نشان داده شده است.

*** نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ به گروه شاهد

نشان‌گر تفاوت معنی‌دار با P<۰/۰۰۱ نسبت به گروه کنترل ایسکمی

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار موش‌های صحرایی قبل از القای ایسکمی مغزی با فنوفیبرات که یک آگونیست اختصاصی PPARα است، آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی را به مقدار قابل توجهی کاهش می‌دهد. بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر تیمار با فنوفیبرات قبل از القای ایسکمی به‌مدت ۴ روز و به‌صورت خوراکی ضایعه مغزی را به همراه اختلالات عصبی-حرکتی، در حیواناتی که در آن‌ها ضایعه ایسکمی ایجاد شده بود را به-طور معنی‌داری کاهش داد. همچنین میزان تورم بافتی و تشکیل ادم مغزی در نیمکره ایسکمی شده حیوانات تیمار شده با فنوفیبرات در مقایسه با حیوانات گروه کنترل ایسکمی کاهش معنی‌داری داشت. طبق این نتایج به دست آمده تیمار با آگونیست اختصاصی PPARα مثل فنوفیبرات قادر است میزان ضایعه مغزی و همچنین عوارض ناشی از آن همچون اختلالات عصبی-حرکتی، تورم و ادم مغزی ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد.

در مطالعه حاضر، تیمار با فنوفیبرات قبل از القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغز باعث کاهش اختلالات عصبی-حرکتی در حیوانات ایسکمی تیمار شده گردید. بر پایه نتایج مطالعات انجام شده اخیر، PPARα در قسمت‌های مختلف بافت مغز بیان شده و از طریق مختلف سبب اثرات محافظت نورونی می‌گردد(۱۱, ۱۰). اثرات محافظت کننده نورونی آگونیست‌های PPARα مانند فنوفیبرات و بهبود برخی علائم حرکتی و شناختی در بیماری‌های تخریب شونده بافت عصبی گزارش شده است(۱۸, ۱۵). در مطالعه‌ای که بر روی مدل حیوانی بیماری هانتینگتون انجام شده نتایج به دست آمده نشان داد تیمار با آگونیست PPARα (فنوفیبرات) قبل از القای بیماری باعث بهبود علائم حرکتی و شناختی گردید(۱۵). در تحقیق دیگر که بر روی مدل آزمایشگاهی بیماری آلزایمر انجام شده استفاده از آگونیست PPARα از طریق مهار سیگنال آبشار آمیلوییدی و افزایش پلاستیسیته سیناپسی سبب بهبود حافظه و علائم عصبی-حرکتی شد(۱۰). به نظر می‌رسد فنوفیبرات، به عنوان یک آگونیست PPARα، از طریق مسیرهای مختلف می-تواند اختلال عصبی-حرکتی ناشی از آسیب ایسکمی-خونرسانی مجدد مغزی را کاهش دهد. برای مثال فعال کردن این گیرنده هسته‌ای از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های درون‌زاد آنتی‌اکسیدانی همچون سوپراکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و نهایتاً افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش آسیب اکسیداتیو در بافت مغز می‌گردد(۱۲). گزارش شده، استفاده از فعال کننده‌های

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

PPARα از طریق مهار التهاب به‌واسطه‌ی سیتوکاین‌ها و فاکتورهای پیش التهابی، اثرات محافظت نورونی اعمال می‌کنند (۷). نتایج یافته‌های اخیر همچنین نشان داد افزایش بیان PPARα میزان نوروتروفین را در بافت مغز بیشتر کرده و عملکرد حافظه را در موش آلزایمری بهبود می‌بخشد (۱۷). نهایتاً، طبق نتایج تحقیقات، PPARα در کنترل بیان برخی از پروتئین‌های سیناپسی نقش کلیدی ایفا می‌کند(۲۵).

در مطالعه حاضر تیمار با فنوفیبرات قبل از القای ایسکمی میزان حجم ضایعه ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. در تحقیقی مشابه تیمار با فنوفیبرات با دوزهای مختلف و به‌صورت مزمن قبل از القای ایسکمی در موش کوچک آزمایشگاهی حجم ضایعه مغزی را کاهش داد(۱۲). نتایج تحقیق دیگر نشان داد استفاده از آگونیست PPARα در زمان ایسکمی مغزی در کاهش میزان خونریزی و ضایعه مغزی مؤثر است(۵). مشابه نتایج مطالعه حاضر که در ایسکمی بافت مغز انجام شده در چندین مطالعه دیگر نیز اثرات محافظتی آگونیست‌های PPARα مثل فنوفیبرات در ایسکمی سایر بافت‌های مختلف گزارش شده است. برای نمونه در تحقیقی، استفاده از داروی فنوفیبرات قبل از ایجاد ایسکمی کبد توانست به میزان قابل توجهی آسیب‌های ناشی از ایسکمی را در این بافت کاهش داده و باعث بهبود عملکرد بافت کبد گردد(۱۲). بر اساس یافته‌های اخیر استفاده از آگونیست‌های PPARα در مدل های حیوانی سکته قبل از بروز ایسکمی مغزی از افزایش برخی فاکتورهای مخرب نورنی جلوگیری می‌کند(۱۰). از آنجایی که پاسخ التهابی و آسیب اکسیداتیو به همراه کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت مغز در نواحی دچار آسیب ایسکمی موضعی مغز نقش کلیدی در میزان شدت ضایعه و عوارض ناشی از آن دارد(۲۶, ۲۴, ۲۰)، افزایش فعالیت PPARα در حین ایسکمی موضعی مغز نقش بسیار مهمی در تعدیل پاسخ های التهابی از طریق کاهش بیان سیتوکاین های التهابی مثل اینترلوکین-۶ و اینترلوکین-۱۲ داشته و از طریق افزایش میزان گلوتاتیون ردوکتاز و گلوتاتیون-اس-ترانسفراز سبب تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و در نهایت سبب کاهش میزان ضایعه مغزی می‌گردد(۲۷). استفاده طولانی مدت از فیبرات ها مثل جمفیبروزیل که از دیگر آگونیست‌های PPARα هستند توانسته میزان فعالیت آنزیم سوپراکساید دیسموتاز را در بافت مغز افزایش داده و از بافت مغز در مقابل ضایعه ایسکمی محافظت نماید(۱۲). همچنین استفاده از آگونیست PPARα میزان بروز خونریزی مغزی که از عوارض ناشی از سکته مغزی بوده را کاهش داده و باعث کاهش برخی از عوارض سکته مغزی همچون ضایعه مغزی، نفوذ نوتروفیل ها به بافت مغز، فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز و میزان فاکتورهای چسباننده سلول به عروق می‌گردد(۵). گزارش شده، افزایش فعالیت ژن PPARα از طریق برخی تغییرات همودینامیک همچون جریان خون مغز نیز می‌تواند سبب ایجاد اثرات محافظت نورونی در زمان سکته مغزی گردد و میزان ضایعه مغزی را کاهش دهد(۶). نتایج یافته-های Guo و همکاران (۲۰۱۰) نشان می‌دهد فنوفیبرات میزان جریان خون را در نیمکره ایسکمی شده بهبود بخشیده و از این طریق میزان ضایعه ناشی از ایسکمی مغز را کاهش می-دهد(۶).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد استفاده از فنوفیبرات قبل از القای ایسکمی توانسته به میزان معناداری تورم بافت مغز که نشانگر ادم بافتی است را نسبت به گروه کنترل ایسکمی کاهش دهد. همچنین میزان ادم مغزی که از محاسبه وزن دو نیمکره به دست آمد، در گروه درمان با فنوفیبرات به میزان معناداری کاهش یافت. در تحقیق مشابه که بر روی اثرات محافظتی آگونیست PPARα بر آسیب ناشی از ترومای مغزی انجام شد استفاده از فنوفیبرات به دلیل اثرات ضد التهابی، آسیب‌های ناشی از التهاب و نهایتاً ادم مغزی را کاهش داد(۲۸). در تحقیق دیگر Chen و همکاران (۲۰۰۸)

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

با استفاده هم‌زمان از فنوفیبرات و سیمواستاتین در ترومای مغزی نشان دادند میزان ادم مغزی به مقدار قابل توجهی کاهش یافته و باعث بهبود ضایعات حرکتی می‌گردد(۲۹). همچنین Zhu و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه‌ای که اثر آگونیست PPARα بر روی آسیب بافت ریه توسط ایسکمی روده ایجاد شده بود نشان دادند فنوفیبرات به میزان قابل توجهی ادم ناشی از این ایسکمی که در بافت ریه ایجاد می شود را کاهش می‌دهد(۳۰). بر پایه مطالعات انجام شده به نظر می رسد فعال‌سازی PPARα از طریق مختلف از جمله کاهش التهاب، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت آسیب دیده و مهار مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز سبب کاهش ادم مغزی ناشی از ایسکمی مغز می‌گردد که البته نیاز به انجام تحقیقات جدید در زمینه مورد نظر دارد(۳۲, ۳۱). در راستای نتایج به دست آمده از مطالعات اخیر پیشنهاد می‌گردد استفاده از فنوفیبرات در مطالعه حاضر به عنوان آگونیست PPARα بتواند از طریق بهبود نفوذپذیری سد خونی-مغزی در حین ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی سبب کاهش ادم مغزی گردد که البته نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. در این راستا در تحقیقی Gautier و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند مداخله با فنوفیبرات می‌تواند فاکتورهای التهابی دخیل در آسیب سد خونی-مغزی را کاهش دهد(۳۳). در تحقیق دیگر استفاده از آگونیست‌های PPARα میزان آسیب به سد خونی-مغزی در طی بیماری سرطان ریه را کاهش داد(۳۴). همچنین Sarnelli و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند استفاده از آگونیست PPARα می‌تواند پاسخ التهابی در سلول‌های اندوتلیال عروقی را بهبود ببخشد(۳۵).

نتیجه‌گیری

یافته‌ای مطالعه حاضر نشان داد فعال‌سازی گیرنده فعال‌کننده تکثیر پروکسیزوم نوع آلفا (PPARα) با استفاده از فنوفیبرات که یک آگونیست PPARα به شمار می‌رود آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغز را کاهش داده و باعث محافظت نورونی می‌گردد. به طوری که تیمار با این آگونیست (فنوفیبرات) قبل از القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی میزان ضایعه مغزی را کاهش داده و اختلالات عصبی-حرکتی ناشی از ایسکمی مغزی را به مقدار قابل ملاحظه‌ای بهبود می‌بخشد. بعلاوه استفاده از فنوفیبرات میزان تورم بافت مغز و تشکیل ادم مغزی در حین ایسکمی و سکته مغز را به مقدار زیادی کاهش داده که می‌تواند در کاهش شدت ضایعه مغزی ناشی از القای ایسکمی-خون‌رسانی مجدد مغزی تأثیرگذار باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد است. کد طرح برای مطالعه‌ی حاضر IR.BMSU.REC.1396.477 بود. بدین‌وسیله از اعضای گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج ا...) که مقدمات و وسایل مورد نیاز این تحقیق را فراهم نموده قدردانی می‌شود. همچنین از معاونت پژوهش دانشکده پزشکی جهت تأمین هزینه‌های لازم جهت اجرای این طرح صمیمانه تقدیر و تشکر می‌گردد.

منابع

1.Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. Pediatr Nephrol. 2007;22(6):778-84.

2.Elger B, Seega J, Raschack M. Oedema reduction by levemopamil in focal cerebral ischaemia of spontaneously hypertensive rats studied by magnetic resonance imaging. Eur J Pharmacol. 1994;254(1-2):65-71.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

3.Jha RM, Kochanek PM, Simard JM. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury. Neuropharmacology. 2019;145:230-46.
4.Luo Y, He Q, Kuang G, Jiang Q ,Yang J. PPAR-alpha and PPAR-beta expression changes in the hippocampus of rats undergoing global cerebral ischemia/reperfusion due to PPAR-gamma status. Behav Brain Funct. 2014;10(1):21.
5.Gautier S, Ouk T, Pétrault M, Pétrault O, Bérézowski V, Bordet R. PPAR-Alpha agonist used at the acute phase of experimental ischemic stroke reduces occurrence of thrombolysis-induced hemorrhage in rats. PPAR Res. 2015;2015:246329.
6.Guo Q, Wang G, Namura S. Fenofibrate improves cerebral blood flow after middle cerebral artery occlusion in mice. J Cereb Blood Flow Metab. 2010;30(1):70-8.
7.Villapol S. Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma on Brain and Peripheral Inflammation. Cell Mol Neurobiol. 2018;38(1):121-32.
8.Allahtavakoli M, Moloudi R, Arababadi MK, Shamsizadeh A, Javanmardi K. Delayed post ischemic treatment with Rosiglitazone attenuates infarct volume, neurological deficits and neutrophilia after embolic stroke in rat. Brain Res. 2009;1271:121-7.
9.Ding Y, Kang J, Liu S, Xu Y, Shao B. The Protective Effects of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. Front Neurol. 2020;11:1469.
10.Gelé P, Vingtdeux V, Potey C, Drobecq H ,Ghestem A, Melnyk P, et al. Recovery of brain biomarkers following peroxisome proliferator-activated receptor agonist neuroprotective treatment before ischemic stroke. Proteome Sci. 2014;12(1):24.
11.Chistyakov DV, Aleshin SE, Astakhova AA, Sergeeva MG, Reiser G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) alpha and -gamma of rat brain astrocytes in the course of activation by toll-like receptor agonists. J Neurochem. 2015;134(1):113-24.
12.Wang G, Liu X, Guo Q ,Namura S. Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels. Brain Res. 2010;1359:247-55.
13Li Y, Xu L, Zeng K, Xu Z, Suo D, Peng L, et al. Propane-2-sulfonic acid octadec-9-enyl-amide, a novel PPARalpha/gamma dual agonist, protects against ischemia-induced brain damage in mice by inhibiting inflammatory responses. Brain Behav Immun. 2017;66:289-301.
14.Ouk T, Gautier S, Pétrault M, Montaigne D, Maréchal X, Masse I, et al. Effects of the PPAR-α agonist fenofibrate on acute and short-term consequences of brain ischemia. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(3):542-51.
15.Bhateja DK, Dhull DK, Gill A, Sidhu A, Sharma S, Reddy BK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-α activation attenuates 3-nitropropionic acid induced behavioral and biochemical alterations in rats: possible neuroprotective mechanisms. Eur J Pharmacol. 2012;674(1):33-43.
16.Deplanque D, Gelé P, Pétrault O, Six I, Furman C, Bouly M, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-α activation as a mechanism of preventive neuroprotection induced by chronic fenofibrate treatment. J Neurosci. 2003;23(15):6264-71.
17.Chang KL, Pee HN, Tan WP, Dawe GS, Holmes E, Nicholson JK, et al. Metabolic profiling of CHO-AbetaPP695 cells revealed mitochondrial dysfunction prior to amyloid-beta pathology and potential therapeutic effects of both PPARgamma and PPARalpha Agonisms for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2015;44(1):215-31.
18.Barbiero JK, Santiago RM, Persike DS, da Silva Fernandes MJ, Tonin FS, da Cunha C, et al. Neuroprotective effects of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

agonists in model of parkinsonism induced by intranigral 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahyropyridine. Behav Brain Res. 2014;274:390-9.
19.Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. Stroke. 1989;20(1):84-91.
20.Sarami Foroshani M, Sobhani ZS, Mohammadi MT, Aryafar M. Fullerenol Nanoparticles Decrease Blood-Brain Barrier Interruption and Brain Edema during Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury Probably by Reduction of Interleukin-6 and Matrix Metalloproteinase-9 Transcription. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(11):3053-65.
21.Rasouli Vani J, Taghi Mohammadi M, Sarami Foroshani M, Rezazade E. Evaluation of the neuroprotective and antioxidant effects of Dorema aucheri extract on cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats. Pharm Biol. 2019;57(1):255-62.
22.Mohammadi MT. Overproduction of nitric oxide intensifies brain infarction and cerebrovascular damage through reduction of claudin-5 and ZO-1 expression in striatum of ischemic brain. Pathol Res Pract. 2016;212(11):959-64.
23.Mohammadi MT, Dehghani GA. Nitric oxide as a regulatory factor for aquaporin-1 and 4 gene expression following brain ischemia/reperfusion injury in rat. Pathol Res Pract. 2015;211(1):43–49.
24.Darabi S, Mohammadi MT. Fullerenol nanoparticles decrease ischaemia-induced brain injury and oedema through inhibition of oxidative damage and aquaporin-1 expression in ischaemic stroke. Brain Inj. 2017;31(8):1142-50.
25.Palmer CN, Hsu M-H, Griffin KJ, Raucy JL, Johnson EF. Peroxisome proliferator activated receptor-α expression in human liver. Mol Pharmacol. 1998;53(1):14-22.
26.Vani JR, Mohammadi MT, Foroshani MS, Jafari M. Polyhydroxylated fullerene nanoparticles attenuate brain infarction and oxidative stress in rat model of ischemic stroke. EXCLI J. 2016;15:378-90.
27.Losey P, Ladds E, Laprais M, Geuvel B, Burns L, Bordet R, et al. The role of PPAR activation during the systemic response to brain injury. J neuroinflammation. 2015;12(1):99.
28.Besson VC, Chen XR, Plotkine M, Marchand-Verrecchia C. Fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, exerts neuroprotective effects in traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2005;388(1):7-12.
29.Chen XR, Besson VC, Beziaud T, Plotkine M, Marchand-Leroux C. Combination therapy with fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist, and simvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor, on experimental traumatic brain injury. J Pharmacol Exp Ther. 2008;326(3):966-74.
30.Zhu Q, He G, Wang J, Wang Y, Chen W. Protective effects of fenofibrate against acute lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in mice. Sci Rep. 2016;6:22044.
31.Yaribeygi H, Mohammadi MT, Sahebkar A. PPAR-alpha Agonist Improves Hyperglycemia-Induced Oxidative Stress in Pancreatic Cells by Potentiating Antioxidant Defense System. Drug Res. 2018;68(6):355-60.
32.Zhang Y, Cui Y, Wang XL, Shang X, Qi ZG, Xue J, et al. PPARalpha/gamma agonists and antagonists differently affect hepatic lipid metabolism, oxidative stress and inflammatory cytokine production in steatohepatitic rats. Cytokine. 2015;75(1):127-35.
33.Gautier S, Ouk T, Petrault M. PPAR-Alpha Agonist Used at the Acute Phase of Experimental Ischemic Stroke Reduces Occurrence of Thrombolysis-Induced Hemorrhage in Rats. PPAR Res. 2015;2015:246329.
34.Lakshmi SP, Reddy AT. PPAR Agonists for the Prevention and Treatment of Lung Cancer. PPAR Res. 2017;2017:8252796.

www.SID.ir

Archive of SID

35.Sarnelli G, D'Alessandro A, Iuvone T, Capoccia E, Gigli S, Pesce M, et al. Palmitoylethanolamide modulates inflammation-associated vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling via the Akt/mTOR pathway in a selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-α)-dependent manner. PLoS One. 2016;11(5):e0156198.

Downloaded from sjku.muk.ac.ir at 11:52 +0330 on Wednesday November 10th 2021

www.SID.ir