مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۱۶، شماره۶، بهمن و اسفند۱۳۹۰(شماره پی در پی ۶۶)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

اثر محافظت نورونی هیستیدین بر سلول های ناحیه CA_1 هیپوکامپ موش صحرایی متعاقب انسداد موقت شریان مغزی میانی

سید حسن افتخار واقفی[۱]، وحید شیبانی[۲]، عباس محمدی پور[۳*]، علی ابولی[۱]

[۱]دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، [۲]دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، [۳]دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

تاریخ دریافت: ۱۴/ ۶ /۱۳۹۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: عوامل متعددی از جمله آزادسازی گلوتامات و واکنش‌های التهابی به دنبال ایسکمی‌مغزی منجر به مرگ سلولی می‌شوند. هیستامین می‌تواند باعث مهار آزادسازی گلوتامات و واکنش‌های التهابی شود. هدف این مطالعه بررسی اثر محافظت نورونی اسید آمینه هیستیدین بر سلول‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ موش صحرایی متعاقب انسداد موقت شریان مغزی میانی بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به شش گروه مساوی شامل؛ کنترل، شاهد جراحی، ایسکمی و ۳ گروه دریافت کننده دوزهای ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. ایکسمی مغزی به مدت ۶۰ دقیقه با انسداد موقت شریان مغزی میانی در همه گروه‌ها به جز کنترل و شاهد جراحی انجام شد. پس از هفت روز میانگین تعداد نورون‌های دژنره و میزان نکروز پان‌سلولار سلول‌های ناحیه CA_1 بررسی شد. داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که میانگین تعداد نورون‌های دژنره و میزان نکروز پان سلولار در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین در مقایسه با گروه ایکسمی به طور معنی‌داری کاهش داشت($p<۰/۰۰۱$)، در حالی که این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی‌دار نبود($p>۰/۰۵$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد، تجویز هیستیدین قبل از ریپرفیوژن اثرات محافظت نورونی دارد و آسیب نورون‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ را به دنبال ایکسمی موقت، کاهش می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: ایسکمی مغزی، هیپوکامپ، هیستیدین

[*]**نویسنده مسئول: دکتر عباس محمدی پور**، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی
Email: mohammadia881@mums.ac.ir

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

مقدمه

آسیب مغزی به دلیل سکته به عنوان یک مشکل سلامتی عمومی مطرح است. هم اکنون در ایالات متحده آمریکا دو میلیون نفر که از سکته جان سالم به در برده‌اند، زندگی می‌کنند. اکثر آنها از ناتوانی‌های حرکتی و اختلالات دیگر رنج می‌برند، به طوری که حتی قادر به انجام اعمال شخصی خود نیز نمی‌باشند(۱). سکته هر سنی را درگیر می‌کند، اما شیوع آن در سنین بالای ٤٥ سال دو برابر شده و در سنین ۷۵ به بالا، ۱ تا ۲ درصد به شیوع آن اضافه می‌شود(۲).

ایسکمی به دنبال انسداد عروق مغز ایجاد می‌شود که این انسداد می‌تواند در هر کدام از عروق مغزی رخ دهد، ولی معمولاً درمورد شریان مغزی میانی[1] شایع‌تر است(۴ و۳). با انسداد این شریان، از جمله بخش‌های مهمی که آسیب می‌بیند، ناحیه هیپوکامپ مغز می‌باشد(۵). با توجه به این که ناحیه هیپوکامپ منطقه‌ای کلیدی در فرآیند یادگیری و حافظه است، مطالعه این ناحیه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. ناحیه هیپوکامپ دارای نواحی CA_1، CA_2، CA_3، هیلار و جیروس دنتاتوس می‌باشد که ناحیه CA_1 حساس‌ترین ناحیه هیپوکامپ به ایسکمی می‌باشد(۵). عوامل زیادی متعاقب ایسکمی دست به دست هم داده و منجر به آسیب نورون‌ها می‌شوند که از آن جمله می‌توان به التهاب و آپوپتوز اشاره کرد(۱).

مطالعه‌های قبلی نشان دادند که به هنگام ایسکمی، نورون‌ها به منظور مقابله با این واکنش‌ها هیستامین ترشح می‌کنند و ثابت شده که مهار این هیستامین منجر به آسیب بیشتر نورون‌ها می‌شود. هیستامین یکی از نوروترنسمیترهای مهم در مغز پستانداران می‌باشد که در ایسکمی‌های مغزی، عمل مهاری روی التهاب ناحیه ایسکمی داشته و می‌تواند این واکنش‌های التهابی مخرب را مهار کند(۱۰). هم‌چنین هیستامین قادر است از طریق مهار آزاد شدن گلوتامات و دوپامین به هنگام ایسکمی، از تخریب بیشتر نورون‌ها جلوگیری کند(۱۲و۱۰). با توجه به این که هیستامین در مغز، از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کند، بنابراین تجویز آن مؤثر نخواهد بود. پس اگر عاملی باشد که بتواند باعث افزایش هیستامین در ناحیه ایسکمی‌شود، می‌تواند تا حدی آسیب نورون‌ها را کاهش دهد. تحقیقات نشان می‌دهند که هیستیدین به عنوان پیش ساز هیستامین، قادر به عبور از سد خونی- مغزی بوده و باعث افزایش تولید هیستامین در ناحیه ایسکمی شده و از این طریق منجر به کاهش حجم سکته و کاهش تعداد نورون های صدمه دیده می‌گردد(۱۲).

هیستامین را در دوزهای مختلف و در زمان‌های متفاوت بعد از ایسکمی استفاده کرده‌اند و مطالعه‌های قبلی حاکی از آن است که بسته به دوز مصرفی، می‌تواند ضایعات ناشی از ایسکمی را کاهش دهد. هیستیدین به عنوان پیش ساز هیستامین، از راه‌های مختلفی از جمله با مهار رهایش گلوتامات و

1-Middle Cerebral Artery (MCA)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

مهار واکنش های التهابی، باعث کاهش حجم و وسعت ناحیه انفارکتوس در مغز می‌شود. هم‌چنین ثابت شده است که تزریق داخل صفاقی هیستیدین دمای بدن را ۱/۳ درجه سانتی‌گراد کاهش می‌دهد و از آنجایی که هیپوترمی به هنگام ایسکمی، مغز را تا حد زیادی محافظت می‌کند، هیستیدین از این طریق هم آسیب نورونی را کاهش می‌دهد(۱۱).

با توجه به این که در تمامی مطالعه‌های گذشته اثر هیستیدین در زمان‌های بعد از ریپرفیوژن(برقراری مجدد جریان خون) مطالعه شده بود و مطالعه ای که نشان دهنده بررسی اثرات هیستیدین به صورت تزریق قبل از ریپرفیوژن بر روی مورفولوژی نورون‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ به دنبال انسداد موقت شریان مغزی میانی باشد، یافت نشد، بنابراین در این مطالعه اثرات محافظت نورونی هیستیدین بر سلول‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر، در زمان قبل از ریپرفیوژن بررسی شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۳۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در شرایط آزمایشگاهی در قفس‌های ساده با آب تازه و غذای مناسب تغذیه شده و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات به گروه‌های شش‌تایی شامل؛ کنترل، شاهد جراحی، ایسکمی و هیستیدین با دوزهای ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. انتخاب دوزها بر اساس رفرنس‌ها و مطالعه‌های قبلی بود(۱۳).

گروه کنترل فقط سرم فیزیولوژی به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمود، گروه شاهد جراحی مورد جراحی قرار می‌گرفت، ولی ایسکمی بر روی آنها انجام نمی‌شد، گروه ایسکمی مورد جراحی قرار گرفته و ایسکمی نیز بر روی آنها انجام می‌گرفت، گروه‌های دریافت کننده هیستیدین همانند گروه ایسکمی جراحی شده و ایسکمی بر روی آنها انجام می‌گرفت، ولی ۳ ساعت قبل از القای ایسکمی هیستیدین محلول در سرم فیزیولوژی با دوزهای ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌کردند. هیستیدین به صورت پودر از شرکت سیگما خریداری شده و پس از حل شدن در سرم فیزیولوژی، تجویز می‌شد.

جهت ایجاد ایسکمی‌از مدل انسداد موقت شریان مغزی میانی استفاده شد(۶). موش‌های صحرایی با استفاده از کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) که به صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد بیهوش می‌شدند. در تمام مدت جراحی، درجه حرارت حیوان به کمک دستگاه تنظیم حرارت در محدوده ۳۷±۰/۵ درجه سانتی گراد تنظیم می‌شد(۷). برای القای ایسکمی، با ایجاد یک برش به طول ۲ سانتی‌متر در جلوی گردن و با کنار زدن عضلات این ناحیه در زیر میکروسکوپ جراحی، شریان کاروتید مشترک راست تا محل انشعاب آن به شریان‌های کاروتید خارجی و داخلی از بافت همبند و عصب

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

همراه جدا شد. سپس شریان پس سری و تیروئیدی فوقانی به کمک دستگاه کوتر سوزانده شد. قسمت پروگزیمال شریان کاروتید خارجی به طور دایم به وسیله نخ و شریان های کاروتید مشترک و کاروتید داخلی به طور موقت به وسیله کلمپ عروقی مسدود می‌شدند. سپس با ایجاد یک شکاف کوچک در شریان کاروتید خارجی، نخ نایلون ۰-۳ که نوک آن با استفاده از حرارت گرد شده بود وارد شریان کاروتید داخلی می‌شد و گره اطراف آن جهت جلوگیری از خونریزی تا حدودی محکم می‌گردید. سپس کلمپ اطراف شریان کاروتید داخلی برداشته شده و نخ نایلون با دقت و آهسته به طول ۲۰-۱۸ میلی متر نسبت به محل انشعاب کاروتید مشترک به داخل جمجمه فرستاده می‌شد تا نوک آن وارد شریان مغزی میانی شود. با این روش همه منابع خون‌رسانی که شریان مغزی میانی را تغذیه می‌کنند مسدود می‌شد تا منطقه‌ای از مغز که به وسیله این شریان مشروب می‌گردد، بر اساس برنامه تنظیمی دچار ایسکمی شود و بعد از گذشت یک ساعت از انسداد، نخ خارج شده و کلمپ شریان کاروتید مشترک باز می‌شد تا مجدداً جریان خون برقرار شود. سپس عضلات را به جای خود برگردانده، محل برش را بخیه زده و اجازه داده می‌شد تا حیوان به هوش آید(۶ و۵).

یک هفته بعد از ایسکمی، حیوان با تزریق کلرال هیدرات(۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شد و با تزریق سرم فیزیولوژی و پارافورمالدهید ۴ درصد از طریق پرفیوژ قلبی مغز آن فیکس گردید، سپس مغز، خارج و برای نمونه‌گیری آماده شد(۸). حجم ناحیه مورد مطالعه محدود به ناحیه CA_1 هیپوکامپ بود. بنابراین برش‌های سریال به ضخامت ۵ میکرومتر از ناحیه CA_1 تهیه شد و چون رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین در مطالعه‌های قبلی مورفولوژی این ناحیه را به خوبی نشان داده بود(۱۳)، برش‌ها با این رنگ‌آمیزی رنگ شده و از لحاظ تغییرات مورفولوژی مورد مطالعه قرار گرفتند. در این مطالعه پارامترهای مختلف از جمله چروکیدگی هسته، تراکم سیتوپلاسمی و نیز نکروز پان سلولار(نسبت تعداد نورون‌های محتوی هسته پیکنوزیس بر تعداد کل نورون‌ها) مورد توجه قرار گرفته و موارد فوق در ۱۰ میدان میکروسکوپی از هر لام تهیه شده در همه گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفتند(۱۴).

جهت بررسی نکروز پان سلولار، ابتدا تعداد کل سلول‌ها شمارش و یادداشت شد. سپس تعداد سلول‌های نکروتیک شمرده و یادداشت گردید. نهایتاً هر دو مورد(تعداد سلول های نکروتیک و نکروز پان سلولار) در تمام لام‌ها مقایسه و مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS[1] و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه[2] و آزمون تعقیبی شفه[3] تجزیه و تحلیل شدند.

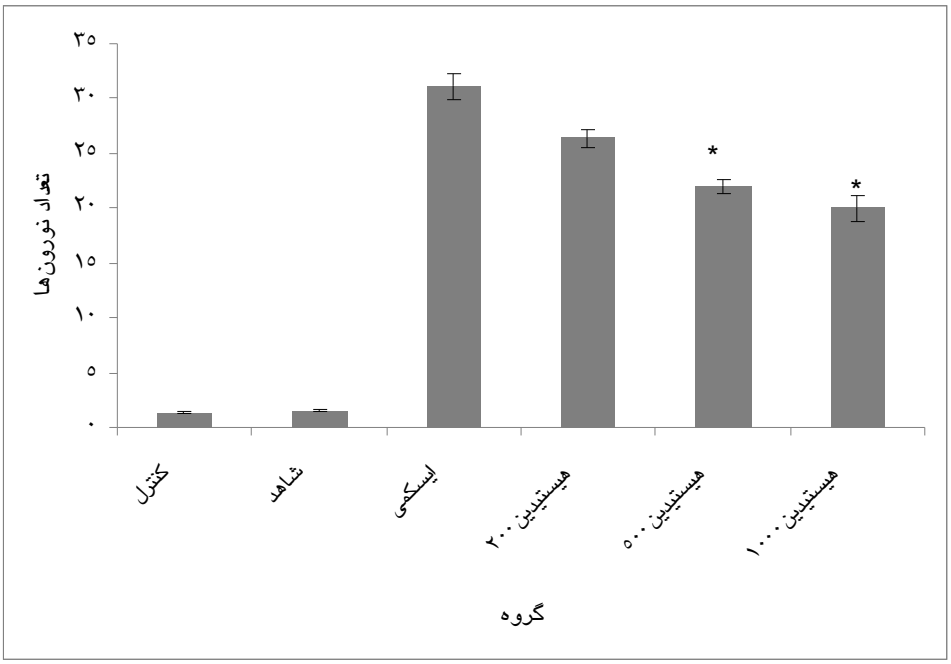
1-Statistical Package for Social Sciences
2-One-Way Analysis of Variance
3-Scheffe

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصله القای یک ساعته ایسکمی‌سبب آسیب شدید و نکروزه شدن سلول‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ گردید.

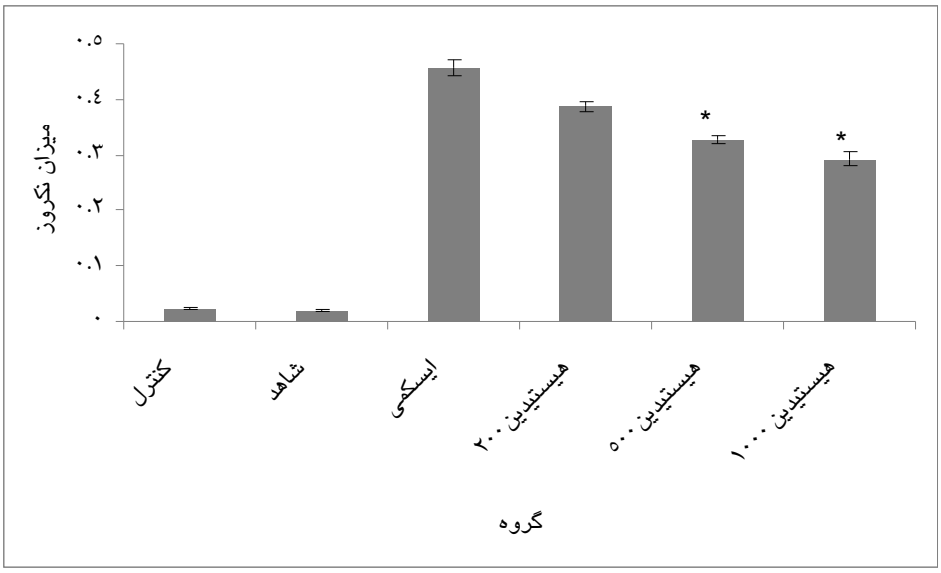
نتایج نشان دادند که تجویز هیستیدین قبل از ایسکمی به صورت وابسته به دوز، آسیب نورونی را کاهش می‌دهد، به طوری که میانگین تعداد نورون‌های دژنره در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین در مقایسه با گروه ایسکمی به طور معنی‌داری کاهش داشت($p<۰/۰۰۱$)، ولی این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی‌دار نبود($p<۰/۰۵$)(نمودار۱). هم‌چنین مقایسه میانگین میزان نکروز پان سلولار نشان دهنده کاهش معنی‌داری در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین نسبت به گروه ایسکمی بود($p<۰/۰۰۱$)، در حالی که این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی‌دار نبود($p>۰/۰۵$)(نمودار۲).



نمودار ۱: مقایسه میانگین تعداد نورون‌های دژنره در گروه‌های مورد مطالعه

* اختلاف معنی‌دار با گروه ایسکمی($p<۰/۰۰۱$)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019



نمودار ۲. مقایسه میانگین میزان نکروز پان سلولار در گروه‌های مورد مطالعه

* اختلاف معنی‌دار با گروه ایسکمی($p<۰/۰۰۱$)

بحث

با توجه به انسداد شریان مغزی میانی متعاقب ایسکمی و آسیب ناحیه هیپوکامپ به دنبال ایسکمی(۵-۳)، هدف این مطالعه بررسی اثر محافظت نورونی اسید آمینه هیستیدین (پیش‌ساز هیستامین) بر سلول‌های ناحیه CA_1 هیپوکامپ موش صحرایی متعاقب انسداد موقت شریان مغزی میانی بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که ایسکمی اثرات شدیدی بر روی سلول‌های پیرامیدال ناحیه CA_1 بر جای گذاشته و موجب تخریب نورون‌ها، چروکیده شدن هسته‌ها و تغییر رنگ سیتوپلاسم می‌شود. این در حالی است که سایر مطالعه‌ها نیز این مسأله را تأیید می‌کنند که ایسکمی موقت مغزی باعث دژنراسیون نورونی در نواحی مختلف مغزی می‌شود(۹و۳). هم‌چنین مطالعه حاضر نشان داد که تزریق هیستیدین در زمان قبل از ریپرفیوژن می‌تواند بسته به دوز مصرفی تعداد سلول‌های نکروزه متعاقب ایسکمی را کاهش دهد.

مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که به هنگام ایسکمی، نورون‌ها به منظور مقابله با این واکنش‌ها هیستامین ترشح می‌کنند(۱۰). هیستامین یکی از نوروترنسمیترهای مهم در مغز پستانداران می‌باشد که در ایسکمی‌های مغزی، عمل مهاری روی التهاب ناحیه ایسکمی‌داشته و می‌تواند این واکنش‌های التهابی مخرب را مهار کند(۱۱). هیستامین از طریق رسپتورهای H1 و H2، واکنش‌های التهابی را مهار می‌کند. به این معنی که از طریق رسپتورهای H1، التهاب آلرژیک و از طریق رسپتورهای H2، عمل نوتروفیل‌ها و سیتوکین‌ها را مهار می‌سازد. فعالیت گیرنده‌های H2 هیستامین، تولید سیتوکین‌هایی مثل؛

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

اینترلـوکین۱، اینترلـوکین۲، اینترلـوکین۱۲ و فـاکتور نکروز توموری آلفا را که در واکنش‌های التهابی نقـش دارند را مهار می‌کند(۱۴).

هیستامین قادر است از طریق مهار آزاد شـدن گلوتامـات و دوپـامین بـه هنگـام ایـسکمی، از تخریـب بیشتر نـورون‌هـا جلـوگیری کنـد(۱۲و۱۰). هیـستامین علاوه بر مهار آزادسازی گلوتامات و دوپامین و مهار واکنش‌های التهابی، باعث هیپوترمی یا کاهش دمـا بـه هنگام ایسکمی نیز می‌شود. ثابت شده که تزریق داخل بطنی هیستامین، دمای رکتال را ۱/۵ درجه سانتی‌گراد کاهش می‌دهد و از آنجـایی کـه هیپـوترمی بـه هنگـام ایـسکمی، مغـز را تـا حـد زیـادی محافظـت مـی‌کنـد، هیستامین از این طریق هم آسـیب نـورونی را کـاهش می‌دهد(۱۱).

با توجه به این که هیـستامین در مغـز، از سـد خونی- مغزی عبور نمی‌کنـد(۱۲)، بنـابراین تجـویز آن مؤثر نخواهد بود. پس اگر عاملی باشد که بتواند باعث افزایش هیستامین در ناحیه ایسکمی شود، می‌تواند تـا حدی آسیب نورون‌ها را کاهش دهـد. تحقیقـات نـشان داده‌اند که هیستیدین به عنـوان پـیش‌سـاز هیـستامین، قادر به عبور از سد خونی- مغـــزی بـــوده و باعـث افزایش تولید هیستامین در ناحیـه ایـسکمی شـده و از این طریق منجر به کاهش حجم سکته و کـاهش تعـداد نورون های صدمه دیده می‌گردد(۱۱). هیستیدین قادر است از طریق اعمال اثر بر روی گیرنده‌هایH2 باعـث مهار واکنش‌های التهابی شود که این واکنش‌ها یکی از عوامل مهم در آسیب‌های نورونی بـه دنبـال ایـسکمی محسوب می‌شوند(۱٤). این اسیدآمینه را در دوزهـای مختلف و در زمان‌های متفاوت بعد از ایسکمی استفاده کرده‌اند و مطالعه‌های قبلی حاکی از آن است که بـسته به دوز مصرفی، می‌تواند ضایعات ناشی از ایسکمی را کاهش دهد. هیستیدین از راه‌های مختلفی باعث کاهش حجم و وسعت ناحیه انفارکتوس در مغز می‌شود(۱٤).

آداچی و همکاران[1](۲۰۰۴) اثـر هیـستیدین بـا دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را بـر جـسم مخطـط مغز بررسی کردند که نتیجه مطالعه نـشان داد تزریـق این اسـیدآمینه در زمـان‌هـای بعـد از ایـسکمی باعـث کاهش آسیب متعاقب ایسکمی می‌شود(۱۲). هـم‌چنـین طی مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ ثابت شد که تزریـق بعد از ایسکمی این اسـید آمینـه بـا دوزهـای۲۰۰،۵۰۰ و۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، حجـم سـکته را کـاهش می‌دهد. محققان در این مطالعه بیـان کردنـد کـه چـون میزان هیستامینی کـه متعاقـب ایـسکمی بـالا رفتـه، در مدت زمان کوتاهی به حالت پایه برمی‌گردد، از این رو تزریق هیستیدین به عنوان پیش‌ساز هیستامین، غلظت این نوروترنسمیتر را در مغز افزایش داده و از آسیب بیشتر نورون‌های ناحیه ایسکمی‌جلوگیری می‌کند(۱۳). یکی دیگر از عواملی که می‌تواند آسیب‌هـای نـورونی متعاقب ایسکمی را کاهش دهد، هـایپوترمی یـا کـاهش دمای بدن می‌باشد که تزریق داخل صفاقی هیـستیدین آن را ۱/۳ درجه کاهش می‌دهد(۱۱). بنـابراین احتمـالاً هیستیدین از این طریق هم اثر محافظت نـورونی خـود

1-Adachi et al

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

را اعمال می‌کند. البته ممکن است این اسدآمینه از طرق دیگر نیز اثرات خود را اعمال نماید که نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویز اسیدآمینه هیستیدین در زمان قبل از ایسکمی‌می‌تواند آسیب نورونی متعاقب ایسکمی موقت مغزی را کاهش دهد. پیشنهاد می‌شود اثر این اسید آمینه در زمان‌های تکرار شونده قبل از ایسکمی نیز مورد مطالعه قرار گرفته و عوارض احتمالی مصرف مداوم آن نیز بررسی شود. در صورت تأیید می‌توان با تجویز این اسیدآمینه در افراد در معرض خطر از جمله افرادی که یکبار سابقه سکته خفیف دارند، عوارض ناشی از سکته‌های احتمالی را تا حدودی کاهش داد.

تقدیر و تشکر

از پرسنل مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان که ما را در انجام این پژوهش یاری نمودند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

REFERENCES

1.Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. J Neuropharmacology 2008; 55(3): 310-8.

2.Liu Y, Belayev L, Zhao W, Busto R, Belayev A, Myron DG. Neuroprotective effect of treatment with human albumin in permanent focal cerebral ischemia: histopathology and cortical perfusion studies. J European Journal of Pharmacology 2001; 428: 193–201.

3.Ozben T, Balkan E, Balkan S, Serteser M, Gümüslü S. Effects of MK-801 on nitrite and cGMP levels during focal cerebral ischemia in rats. J Nitric Oxide 2005; 13(3): 210–5.

4.Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia. J Pharmacology, Biochemistry and Behavior 2007; 87(1): 179–97.

5.Butler TL, Cheryl A, Kassed PR, Alison EW, Keith R. Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. J Brain Research 2002; 929(2): 252–60.

6.Karhunen H, Pitkänen A, Virtanen T, Gureviciene I, Pussinen R, Ylinen M, et al. Long-term functional consequences of transient occlusion of the middle cerebral artery in rats: A 1-year follow-up of the development of epileptogenesis and memory impairment in relation to sensorimotor deficits. J Epilepsy Research 2003; 54(1):1–10.

7.Cristo AJ, Moro MA, DaÂvalos A, Castillo JÂ, Leza JC, Camarero J, et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats. Journal of Neurochemistry 2001; 79(2): 456-459.

8.Belayev A, Saul I, Liu Y, Zhao W, Myron DG, Manuel A, et al. Enriched environment delays the onset of hippocampal damage after global cerebral ischemia in rats. J Brain Research 2003; 964(1): 121–7.

9.Ohyama H, Hosomi N, Takahashi T, Mizushige K, Kohno M. Thrombin inhibition attenuates neurodegeneration and cerebral edema formation following transient forebrain ischemia. J Brain Research 2001; 902(2): 264–71.

10.Adachi N. Cerebral ischemia and brain histamine. J Brain Research Reviews 2005; 50(2): 275 – 86.

11.Motoki A, Adachi N, Semba K, Liu K, Arai T. Reduction in brain infarction by augmentation of central histaminergic activity in rats. J Brain Research 2005; 1066(1): 172 – 8.

12.Adachi N, Liu K, Arai T. Alleviation of ischemic neuronal damage by postischemic loading with histidine in the rat striatum. J Brain Research 2004; 998(1):136–8.

13.Adachi N, Liu K, Arai T. Prevention of brain infarction by postischemic administration of histidine in rats. J Brain Research 2005; 1039(2): 220–3.

14.Eftekhar SH, Aboli Nooghi Zadeh A, Sheibani V, Malek Pour R, Ezat Abadi M, Farazi Fard R. Effect of Aspirin on morphology of CA1 Hippocampal neurons following ischemia induction in male rat. Yakhteh Medical Journal 2005; 25(7): 29-34.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 22:24 +0430 on Friday May 24th 2019

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Histidine Neuroprotective Effect on CA1 Region of Rat Hippocampus Following Transient Brain Ischemia

Vaghefi Eftekhar H[1], Sheibani V[2], Mohammadi pour A[3]*, Aboli A[1]

[1]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, [2]Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran, [3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 05 Sep 2011 Accepted: 05 Nov 2011

Abstract

Background & Aim: There are multiple processes that lead to cell death after brain ischemia, such as glutamate release and inflammatory reactions. Histamine is able to suppress inflammatory reactions and glutamate release. Since histidine is precursor of histamine, this study was conducted to evaluate its neuroprotective effects on CA1 region of rat hippocampus following brain ischemia.

Methods: In the present experimental study, thirty-six male Wistar rats were randomly divided into six groups as the following: control, surgical control, ischemia, and three groups which different doses (200, 500, and 1000 mg/kg) of histidine. Focal cerebral ischemia, for 60 min, was provoked by transient occlusion of the right middle cerebral artery in all groups except the two control groups, and histidine neuro-protective effects on neuronal death was evaluated in CA_1 of hippocampus neurons after 7 days. The gathered data was analyzed using one-way ANOVA.

Results: The results showed that the mean number of neuronal degeneration and pancellular necrosis in groups which received doses of 500 and 1000 mg/kg of histidine have significantly decreased in comparison with the ischemia group ($p=0.001$). This reduction in dose of 200 mg/kg of histidine was not statistically significant ($p=0.05$).

Conclusion: Our present findings show that intraperitoneal administration of histidine before reperfusion alleviated CA_1 damage.

Key words: Brain Ischemia, CA_1, Histidine

***Corresponding Author: Mohammadi pour A,** Department of Anatomy, Faculty of medicine, University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Email: **Mohammadia881@mums.ac.ir**