

اثر محافظت نوروئی هیستیدین بر سلول های ناحیه CA₁ هیپوکامپ موش صحرایی متعاقب انسداد موقت شریان مغزی میانی

سید حسن افتخار واقفی^۱، وحید شیبانی^۲، عباس محمدی پور^۳، علی ابولی^۱

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

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

چکیده

زمینه و هدف: عوامل متعددی از جمله آزادسازی گلوتامات و واکنش های التهابی به دنبال ایسکمی مغزی منجر به مرگ سلولی می شوند. هیستامین می تواند باعث مهار آزادسازی گلوتامات و واکنش های التهابی شود. هدف این مطالعه بررسی اثر محافظت نوروئی اسید آمینه هیستیدین بر سلول های ناحیه CA₁ 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 میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. ایسکمی مغزی به مدت ۶۰ دقیقه با انسداد موقت شریان مغزی میانی در همه گروه ها به جز کنترل و شاهد جراحی انجام شد. پس از هفت روز میانگین تعداد نوروئین های دژنره و میزان نکروز پان سلولار سلول های ناحیه CA₁ بررسی شد. داده ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: نتایج نشان داد که میانگین تعداد نوروئین های دژنره و میزان نکروز پان سلولار در گروه های دریافت کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم هیستیدین در مقایسه با گروه ایسکمی به طور معنی داری کاهش داشت ($p < 0.001$)، در حالی که این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی دار نبود ($p > 0.05$).

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد، تجویز هیستیدین قبل از ریپرفیوژن اثرات محافظت نوروئی دارد و آسیب نوروئین های ناحیه CA₁ هیپوکامپ را به دنبال ایسکمی موقت، کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: ایسکمی مغزی، هیپوکامپ، هیستیدین

مقدمه

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 مهار 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 (۱۲ و ۱۰). 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 ایسکمی شود، می‌تواند تا حدی آسیب نورون‌ها را کاهش دهد. تحقیقات نشان می‌دهند که هیستیدین به عنوان پیش‌ساز 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 سکت و کاهش تعداد نورون‌های 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 پیش‌ساز هیستامین، از راه‌های مختلفی از جمله با مهار ره‌ایش گلوتامات و

آسیب مغزی به دلیل سکت به عنوان یک مشکل سلامتی عمومی مطرح است. هم‌اکنون در ایالات متحده آمریکا دو میلیون نفر که از سکت 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). سکت هر سنی را درگیر می‌کند، اما شیوع آن در سنین بالای ۴۵ 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 در مورد شریان مغزی میانی^(۱) شایع‌تر است (۴ و ۳). 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 ، هیپار 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

1-Middle Cerebral Artery (MCA)

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 ایسکمی از 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 37 ± 0.5 درجه سانتی‌گراد 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

مهار واکنش‌های التهابی، باعث کاهش حجم و وسعت ناحیه انفارکتوس در مغز می‌شود. همچنین ثابت شده است که تزریق داخل صفاقی هیستیدین دمای بدن را $1/3$ 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 مطالعه‌ای 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.

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 می شدند. سپس با ایجاد یک شکاف کوچک در شریان کاروتید خارجی، نخ نایلون ۳-۰ که نوک آن با استفاده از حرارت گرد شده بود وارد شریان کاروتید داخلی می شد و گره اطراف آن جهت جلوگیری از خونریزی تا حدودی محکم می گردید. 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 می شد تا نوک آن وارد شریان مغزی میانی شود. با این روش همه منابع خون رسانی که شریان مغزی میانی را تغذیه می کنند مسدود می شد تا منطقه ای از مغز که به وسیله این شریان مشروب می گردد، بر اساس برنامه تنظیمی دچار ایسکمی شود و بعد از گذشت یک ساعت از انسداد، نخ خارج شده و کلمپ شریان کاروتید مشترک باز می شد تا مجدداً جریان خون برقرار شود. سپس عضلات را به جای خود برگردانده، محل برش را بخیه زده و اجازه داده می شد تا حیوان به هوش آید (۵ و ۶).

یک هفته بعد از ایسکمی، حیوان با تزریق کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی گرم 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 نمونه گیری آماده شد (۸). حجم ناحیه مورد مطالعه محدود به ناحیه CA₁ هیپوکامپ بود. بنابراین برش های سریال به ضخامت ۵ میکرومتر از ناحیه CA₁ تهیه شد و چون رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین در مطالعه های قبلی مورفولوژی این ناحیه را به خوبی نشان داده بود (۱۳)، برش ها با این رنگ آمیزی 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 نورون های محتوی هسته پیکنوزیس بر تعداد کل نورون ها) مورد توجه قرار گرفته و موارد فوق در ۱۰ میدان میکروسکوپی از هر لام تهیه شده در همه گروه ها مورد بررسی قرار گرفتند (۱۴).

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

داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار SPSS^(۱) و آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه^(۲) و آزمون تعقیبی شفه^(۳) تجزیه و تحلیل شدند.

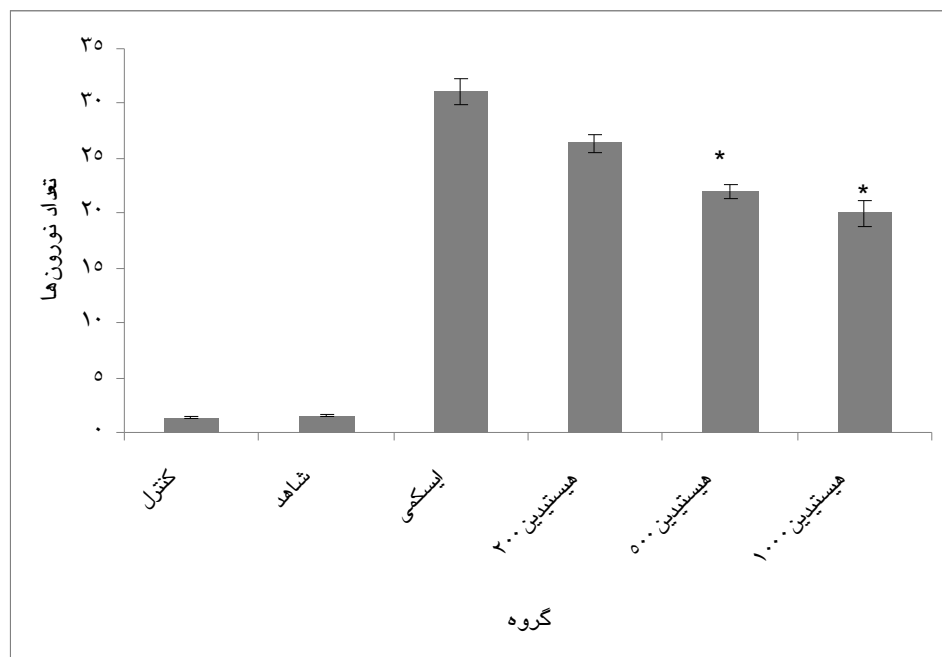
1-Statistical Package for Social Sciences
2-One-Way Analysis of Variance
3-Scheffé

یافته‌ها

بر اساس نتایج حاصله القای یک ساعته ایسکمی سبب آسیب شدید و نکروزه شدن سلول‌های ناحیه CA₁ هیپوکامپ گردید.

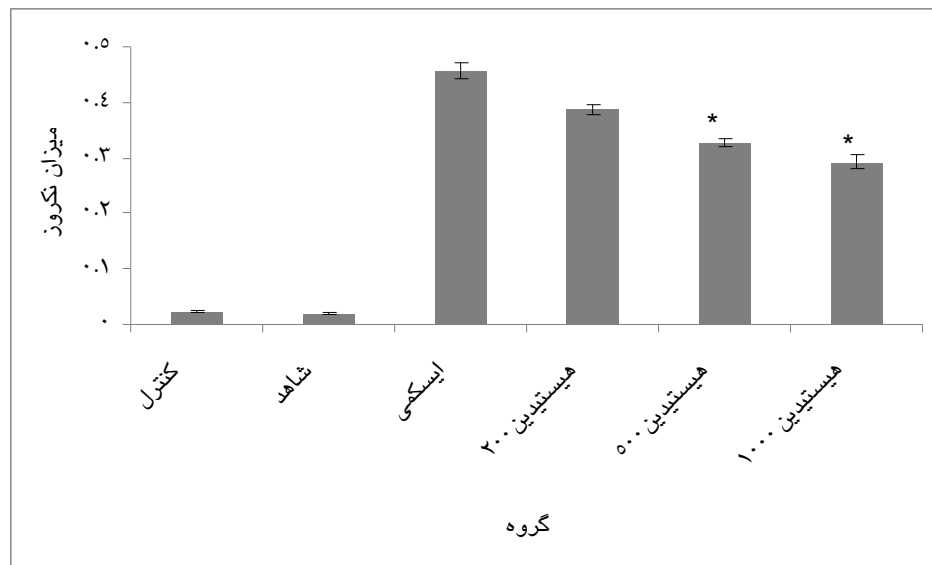
نتایج نشان دادند که تجویز هیستیدین قبل از ایسکمی به صورت وابسته به دوز، آسیب نوروئی را کاهش می‌دهد، به طوری که میانگین تعداد نوروئ‌های دژنره در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین در مقایسه با

گروه ایسکمی به طور معنی‌داری کاهش داشت ($p < 0/001$)، ولی این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی‌دار نبود ($p < 0/05$) (نمودار ۱). 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 ($p < 0/001$)، در حالی که این کاهش در گروه دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیستیدین معنی‌دار نبود ($p > 0/05$) (نمودار ۲).



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

* اختلاف معنی‌دار با گروه ایسکمی ($p < 0/001$)



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

* اختلاف معنی‌دار با گروه ایسکمی ($p < 0.001$)

بحث

تزریق هیستیدین در زمان قبل از ریپرفیوژن می‌تواند بسته به دوز مصرفی تعداد سلول‌های نکرزه 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 مهارری 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؛

با توجه به انسداد شریان مغزی میانی متعاقب ایسکمی و آسیب ناحیه هیپوکامپ به دنبال ایسکمی (۳-۵)، هدف این مطالعه بررسی اثر محافظت نورونی اسید آمینه هیستیدین (پیش‌ساز هیستامین) بر سلول‌های ناحیه CA₁ هیپوکامپ موش صحرایی متعاقب انسداد موقت شریان مغزی میانی بود.

نتایج این مطالعه نشان داد که ایسکمی اثرات شدیدی بر روی سلول‌های پیرامیدال ناحیه CA₁ بر جای گذاشته و موجب تخریب نورون‌ها، چروکیدگی 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 (۳ و ۹). همچنین مطالعه حاضر نشان داد که

اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۱۲ و فاکتور نکروز توموری آلفا را که در واکنش‌های التهابی نقش دارند را مهار می‌کند (۱۴).

هیستامین قادر است از طریق مهار آزاد شدن گلوتامات و دوپامین به هنگام ایسکمی، از تخریب بیشتر نوروئها جلوگیری کند (۱۰ و ۱۲). هیستامین علاوه بر مهار آزادسازی گلوتامات و دوپامین و مهار واکنش‌های التهابی، باعث هیپوترمی یا کاهش دما به هنگام ایسکمی نیز می‌شود. ثابت شده که تزریق داخل بطنی هیستامین، دمای رکتال را ۱/۵ درجه سانتی‌گراد کاهش می‌دهد و از آنجایی که هیپوترمی به هنگام ایسکمی، مغز را تا حد زیادی محافظت می‌کند، هیستامین از این طریق هم آسیب نوروئی را کاهش می‌دهد (۱۱).

با توجه به این که هیستامین در مغز، از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کند (۱۲)، بنابراین تجویز آن مؤثر نخواهد بود. پس اگر عاملی باشد که بتواند باعث افزایش هیستامین در ناحیه ایسکمی شود، می‌تواند تا حدی آسیب نوروئها را کاهش دهد. تحقیقات نشان داده‌اند که هیستیدین به عنوان پیش‌ساز 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 سکتی و کاهش تعداد نوروئهای صدمه دیده می‌گردد (۱۱). هیستیدین قادر است از طریق اعمال اثر بر روی گیرنده‌های H₂ باعث مهار واکنش‌های التهابی شود که این واکنش‌ها یکی از عوامل مهم در آسیب‌های نوروئی به دنبال ایسکمی

محسوب می‌شوند (۱۴). این اسیدآمین 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 از راه‌های مختلفی باعث کاهش حجم و وسعت ناحیه انفارکتوس در مغز می‌شود (۱۴).

آداچی و همکاران^(۱) (۲۰۰۴) اثر هیستیدین با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم را بر جسم مخطط مغز بررسی کردند که نتیجه مطالعه نشان داد تزریق این اسیدآمین در زمان‌های بعد از ایسکمی باعث کاهش آسیب متعاقب ایسکمی می‌شود (۱۲). هم‌چنین طی مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۵ ثابت شد که تزریق بعد از ایسکمی این اسیدآمین با دوزهای ۲۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، حجم سکتی را کاهش می‌دهد. محققان در این مطالعه بیان کردند که چون میزان هیستامینی که متعاقب ایسکمی بالا رفته، 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 نوروئهای ناحیه ایسکمی جلوگیری می‌کند (۱۳).

یکی دیگر از عواملی که می‌تواند آسیب‌های نوروئی متعاقب ایسکمی را کاهش دهد، هایپوترمی یا کاهش دمای بدن می‌باشد که تزریق داخل صفاقی هیستیدین آن را ۱/۳ درجه کاهش می‌دهد (۱۱). بنابراین احتمالاً هیستیدین از این طریق هم اثر محافظت نوروئی خود

1-Adachi et al

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

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تجویز اسیدآمین‌ها هیستیدین در زمان قبل از ایسکمی می‌تواند آسیب نورونی متعاقب ایسکمی موقت مغزی را کاهش دهد. پیشنهاد می‌شود اثر این اسیدآمین‌ها 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 اسیدآمین‌ها 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.

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, DaÁvalos A, Castillo JÁ, 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 posts ischemic 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 posts ischemic 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.

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

Vaghefi Eftekhari H¹, Sheibani V², Mohammadi pour A^{3*}, Aboli A¹

¹Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran,

³Department 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 CA₁ 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 CA₁ damage.

Key words: Brain Ischemia, CA₁, Histidine

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