مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۷، شماره ۳، پاییز ۹۶، صفحات ۱۸۷ تا ۱۹۳

Original Article

بررسی اثر داروی لوزارتان بر اختلالات حافظه فضایی متعاقب ایسکمی/رپرفیوژن فراگیر در موش صحرایی نر ویستار

شیما موثقی[۱]، شبنم موثقی[۲]، علی یوسفی اودرجی[۳]، زهرا نادیا شریفی[۳]

[۱] دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاداسلامی ، تهران ، ایران
[۲] دانشیار ، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاداسلامی ، تهران ، ایران
[۲] استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، واحد علوم پزشکی تهران ، دانشگاه آزاداسلامی ، تهران ، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *سکته مغزی مهم‌ترین دلیل ایسکمی مغزی است و ریپرفیوژن متعاقب آن منجر به مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شود. آسیب به هیپوکامپ موجب اختلال عمده ای در اجرای آزمون های حافظه فعال می‌شود؛ لذا در این مطالعه به بررسی اثر لوزارتان (آنتاگونیست آنژیوتانسین II) بر اختلالات حافظه فضایی ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا در موش صحرایی پرداختیم.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی، حیوانات به ۴ گروه ۸ تایی کنترل ، ایسکمی ، آزمایشی و حامل تقسیم شدند. به حیوانات گروه آزمایشی، ۲۰ دقیقه قبل از ایسکمی، لوزارتان با دوز ۵ mg/kg تزریق شد. ایسکمی با روش انسداد شریان-های کاروتید القا و سپس ریپرفیوژن صورت گرفت. رت‌ها یک هفته بعد با ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفتند و تغییرات بافتی سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ با رنگ آمیزی نیسل و تانل مورد بررسی قرار گرفتند.*

یافته‌ها: *نتایج به دست آمد از ماز آبی موریس، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه کنترل و ایسمی نشان داد، در صورتی که این اختلاف بین دو گروه ایسکمی و دارویی معنی‌دار نبود. همچنین تفاوت معنی‌داری در تعداد نورون‌های هرمی سالم و سلول‌های آپوپتوتیک ناحیه CA1هیپوکامپ میان گروه‌های کنترل و آزمایشی در مقایسه با گروه‌های حامل و ایسکمی دیده شد.*

نتیجه‌گیری: *داروی لوزارتان با دوز ۵mg/kg باعث بهبود سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ و تغییرات بافتی هیپو کامپ ناشی از ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی گذرا می‌شود و می تواند از القای آپوپتوز جلوگیری کند، ولی با این دوز قادر به کاهش اختلالات رفتاری ناشی از ایسکمی مغزی نیست.*

واژگان کلیدی: *ایسکمی مغزی ، لوزارتان ،حافظه فضایی ، نوروپروتکتیو.*

مقدمه

ایسکمی مغزی به عنوان یک معضل بزرگ جهانی شناخته شده است. سکته مغزی مهم‌ترین دلیل ایسکمی مغزی است که سومین عامل مرگ و میر در کشورهای غربی است. از مهم‌ترین دلایل دیگر ایسکمی، می‌توان به ایست قلبی، ترومبوآمبولیت و کاهش شدید فشار خون در جریان اعمال جراحی قلبی – ریوی اشاره کرد. ایسکمی مغزی منجر به اختلالات حرکتی، حسی و بینایی، اختلال تکلم، نقایص عصبی-روانی همچون کاهش ادراک، ناتوانی در انجام تکالیفی که فرد قبلاً فرا گرفته است، اختلالات شناختی،

آدرس نویسنده مسئول: تهران، خیابان شریعتی، خیابان زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، دکتر زهرا نادیا شریفی
(**email**:Zsharifi@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۸/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۱/۲۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

فراموشی آنتروگراد و اختلال یادگیری فضایی می‌شود (۳-۱).

ضایعات ریرفیوژن به آسیب‌هایی گفته می‌شود که در اثر بازگشت جریان خون به بافت بعد از مدتی ایسکمی ایجاد می‌شود. فقدان اکسیژن و مواد غذایی، وضعیت خاصی را ایجاد می‌کند؛ در نتیجه، بازگشت دوباره گردش خون می‌تواند منجر به بروز التهاب و ضایعات اکسیداتیو در اثر ایجاد استرس اکسیداتیو شود. آسیب-هایی که در اثر ریرفیوژن ایجاد می‌شود در نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است. گلبول‌های سفید خون با برقراری مجدد خون باعث آزاد سازی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد در بافت ضایعه دیده می‌شوند. این امر می‌تواند بر روی علامت‌دهی تاثیر گذاشته و باعث مرگ برنامه ریزی شده سلولی شود (۴).

لکوسیت‌ها همچنین ممکن است عروق خونی کوچک را مسدود کرده و باعث ایسکمی بیشتری شوند (۵).

نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها نسبت به ایسکمی مغزی حساس‌تر هستند که نرونهای هرمی ناحیهCA1 هیپوکامپ از آن جمله هستند (۶).

آسیب به هیپوکامپ مغز موجب اختلال عمده‌ای در اجرای آزمون‌های حافظه فعال می‌شود. نواحی حافظه فعال مغز با هیپوکامپ و قسمت های مجاور پاراهیپوکامپی در قشر گیجگاهی داخلی در ارتباط هستند. تخریب دو طرفه هیپوکامپ یا ابتلا به بیماری آلزایمر و فرآیندهای بیماری زایی مشابه که به نورونهای CA1هیپوکامپ صدمه می‌زنند، موجب بروز اختلالات بارزی در حافظه کوتاه مدت می‌شوند (۷).

تاکنون اثر محافظت نورونی بیش از ۱۰۰ ماده بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است (۸)، ولی از نظر بالینی هنوز هیچ راهکار دارویی موثری در برابر آسیب‌های ایسکمیک پیدا نشده است. این امر می‌تواند ناشی از کمبود اثر بخشی و یا اثرات جانبی داروها باشد (۹،۱۰).

استفاده از آنتاگونیست آنژیوتانسین II یکی از استراتژی‌های مناسب و جدید به عنوان حفاظت کننده عصبی مورد ملاحظه قرار گرفته است. اهمیت آنتاگونیست آنژیوتانسین II در پیشرفت و تکامل حفاظت کننده‌های عصبی از آنجا ناشی شد که ملاحظه شد بعضی از گروه های داروهای فوق الذکر مانند لوزارتان دارای خاصیت حفاظتی هستند. نقش‌های عملکردی وسیعی در ارتباط با این دارو شناخته شده است. اثر ضد فشار خون این دارو بیشتر ناشی از بلوک انتخابی گیرنده‌های AT1 و کاهش اثر فشاری آنژیوتانسین II است. اثربخشی بالینی این دارو در بیماری های عروقی محیطی و مغزی نیز به خوبی ثابت شده است و بررسی‌هایی در زمینه اثر حفاظتی این دارو در سیستم عصبی انجام شده است (۱۱،۱۲).

اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که لوزارتان به علت افزایش فعالیت کولینرژیک می‌تواند باعث افزایش حافظه شود (۱۳). ولی تاکنون تحقیق جامعی در ایران و جهان در زمینه تاثیر حفاظتی آن در برابر اختلالات حافظه فضایی متعاقب ایسکمی/رپرفیوژن انجام نشده است.

بر مبنای چنین وضیعتی،برای درک بهتر مکانیسم اثر داروی لوزارتان و امکان کاربرد درمانی این دارو، مطالعه حاضر به بررسی توانایی لوزارتان در جلوگیری از آپوپتوز در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ متعاقب ایسکمی/ریپرفیوژن پرداخته است. همچنین در این طرح ما اثرحفاظتی داروی لوزارتان بر روی اختلالات حافظه فضایی متعاقب ایسکمی/رپرفیوژن فراگیر در موش صحرایی ویستار نر را بررسی کردیم.

مواد و روشها

حیوانات و دارو

تحقیق حاضر به صورت تجربی- پژوهشی در مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران بر روی۳۲ سر موش نر نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه تحقیقات پاستور) با سن ۸ هفته و وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم بندی و در دمای۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد، و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (۱۲ ساعت روشنایی- ۱۲ ساعت تاریکی) با درجه حرارت۲۲-۲۴ درجه سانتی گراد نگهداری

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

شدند. آب و غذا به مقدار کافی در دسترس حیوان قرار گرفت. تمامی مراحل کار در طول یک فصل و بین ساعات ۸ تا ۱۶ انجام پذیرفت.

گروه های ازمایشی

۳۲ رت به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

- گروه کنترل: رت‌ها فقط با تزریق داخل صفاقی (IP) داروی پنتوباربیتال سدیم (۴۰mg/kg) بیهوش شدند.
- گروه ایسکمی: بعد از بیهوش کردن رت‌ها توسط پنتوباربیتال سدیم (۴۰mg/kg)، شریان‌های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند، سپس رپرفیوژن انجام شد.
- گروه آزمایشی: بعد از بیهوش کردن رت‌ها، شریان-های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند و سپس رپرفیوژن انجام شد. تزریق داروی لوزارتان با دوز mg/kg ۵ انتخابی به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از ایسکمی انجام شد.
- گروه حامل: تزریق نرمال سالین (حلال لوزارتان) قبل از القائ ایسکمی، به صورت IP تزریق شد.

تمامی حیوانات یک هفته پس از القائ ایسکمی، به منظور بررسی حافظه فضایی با ماز آبی موریس مورد آزمایش قرار گرفتند و پس از ۴ روز آزمایش توسط ماز آبی موریس، ذبح و مغز آنها پس از آماده سازی بافتی با استفاده از روش رنگ آمیزی نیسل و متد تانل، توسط میکروسکوپ نوری بررسی شدند.

روش جراحی ایسکمی/ریپرفیوژن

حیوانات توسط پنتوباربیتال سدیم (۴۰mg/kg) بیهوش شدند. متعاقب یک برش عمودی در ناحیه گردن، شریان‌های کاروتید مشترک هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت و پس از جدا سازی عصب واگ، توسط کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. در طول زمان ایسکمی درجه حرارت بدن حیوان به طور مرتب بررسی می شد. سپس کلامپ‌ها برداشته و گردش خون دوباره برقرار شد.

ماز آبی موریس

ماز آبی موریس یکی از انواع آزمون‌های رفتاری علوم اعصاب است که به منظور حافظه و یادگیری فضایی توسط تشکیلات هیپوکامپ صورت می‌گیرد (۱۹). این روش منظور بررسی ارزیابی عمومی فعالیت های شناختی به منظور بررسی اثرات داروهای جدید و یا دیگر درمانهای سیستم عصبی به کار می‌رود.

هر موش به مدت چهار روز تحت آموزش قرار می‌گرفت. هر روز شامل یک بلاک و هر بلاک شامل چهار تجربه بود.

حرکات حیوان در ماز توسط دوربین مخصوص تصویر برداری که به یک رایانه متصل بود، ضبط می‌شد. این تصاویر توسط نرم افزار Ethovision 3.1 محصول شرکت Noldusهلند، مورد بررسی و پردازش قرار گرفت.

سه فاکتور مهم زمان سپری شده تا پیدا کردن سکو توسط حیوان (Escape Latency)، طول کل مسیر پیموده شده درهر تجربه (Traveled Distance)، و سرعت شنای حیوان در هر تجربه (Swimming Speed) که مبنای ارزیابی عملکرد موش‌ها در این آزمایش بود، برای هر حیوان محاسبه شد.

روش رنگ آمیزی نیسل

پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع کورونال با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت ۱۰ میکرون در فاصله ۲/۳ الی ۵ میلیمتر از خلف برگما تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل و توسط روش نیسل رنگ آمیزی شدند.

در ابتدا مقاطع پارافینی، پارافین زدایی شده و سپس آب گیری توسط آب مقطر انجام شد. نمونه‌ها به مدت دو دقیقه در کرزیل ویوله ۰/۰۱ ٪ به مدت دو دقیقه باقی مانده و در آب مقطر شسته شدند. در انتها آب گیری و شفاف کردن توسط غوطه ور کردن در گزیلل صورت گرفته و سپس لام‌ها توسط چسب انتلان چسبانده شدند. در لام‌های رنگ شده اجسام نیسل به رنگ آبی پررنگ تا بنفش دیده می‌شوند (۲۰).

نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی۴۰۰× بررسی شدند و فقط نورون‌های هرمی شکل که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به عنوان سلول‌های زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه ۸ فتومیکروگراف تهیه شد که سه فتومیکروگراف با حداقل فاصله ۴۰ میکرون به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

افزار۲ image tools شمارش شدند و میانگین آنها منظور گردید.

رنگ آمیزی تانل

مقاطع کورونال به ضخامت ۳ میکرون در فاصله ۵-۲/۳ میلی‌متری از خلف برگما تهیه و بر روی لام های سیلانه شده منتقل شدند. برای مشخص کردن سلول‌های آپوپتوتیک، رنگ آمیزی تانل با استفاده از کیت تانل (Roche, Mannheim, Germany) و بر اساس پروتکل شرکت سازنده انجام شد. از هر حیوان ۴ برش تهیه شد و به شرح زیر انجام شد (۱۴).

ابتدا برش‌های بافتی مورد نظر همراه با ۲۰ـ۱۰ میکرولیتر محلول پروتئیناز kدر دمای ۳۷ـــ۲۱درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ـ۱۵ دقیقه انکوبه شدند و پس از شستشو باPBS به منظور نفوذپذیر کردن، به مدت دو دقیقه در یخ قرار گرفتند. سپس محلول TUNEL Reaction Mixture به میزان ۵۰ میکرولیتر به برش‌ها افزوده شد و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. بعد از شستشو با PBS و افزودن ۵۰ میکرولیتر محلولConverter-POD ، نمونه‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند و دوباره توسط PBSشستشو داده شدند. ماده DABبه میزان ۱۰۰ـــ۵۰ میکرولیتر به هر نمونه افزوده شد و به مدت۲۰ـ۵ دقیقه در دمای ۲۵ـ۱۵ درجه سانتی گراد انکوبه و در انتها توسط PBS شستشو داده شد. از هر نمونه ۴ فتومیکروگراف با بزرگنمایی ۴۰۰× تهیه شد که سه فتومیکروگراف به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های آپوپتوتیک ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار image tools شمارش شدند.

تحلیل داده‌ها

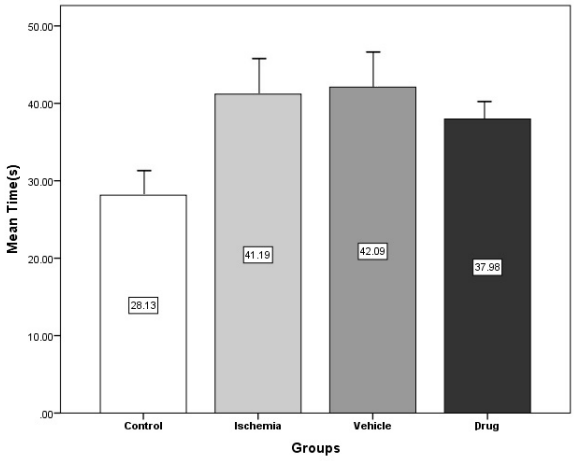
داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ و توسط آزمون آماری ANOVA یکطرفه و تست تعقیبی Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ رسم شدند.

یافته‌ها

بررسی حافظه فضایی توسط ماز آبی موریس

بررسی میانگین زمان لازم برای یافتن سکو

در بررسی زمان لازم برای یافتن سکو در طی ۴ روز، تفاوت زمانی بین گروه کنترل و ایسکمی دیده شد، به طوری که میانگین زمان رسیدن به سکو که در گروه کنترل ۲۸/۱۳ ثانیه بود به ۴۱/۱۹ ثانیه افزایش یافت. همچنین تفاوت زمان رسیدن به سکو در گروهی که دارو گرفته بودند ۳۷/۹۸ ثانیه گزارش شد. مقایسه میانگین زمان طی شده درگروه کنترل با گروه ایسکمی و حامل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). مقایسه بین میانگین زمان طی شده گروه دارو با گروههای حامل و ایسکمی اختلاف‌آماری معنی‌داری را نشان نداد (P=۰/۶۸) (نمودار۱). این یافته ها نشان داد که تزریق لوزارتان به میزان mg/kg ۵ نیم ساعت قبل از ایجاد ایسکمی باعث کاهش زمان لازم برای یافتن سکو نمی‌شود.



نمودار۱. میانگین زمان طی شده در آزمون ماز آبی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه

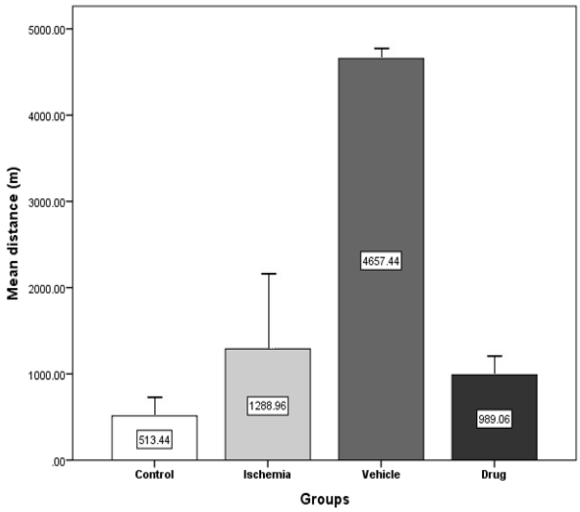
بررسی میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو

بررسی میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در طی ۴ روز، تفاوتی را بین گروه کنترل و ایسکمی نشان داد، به طوری که میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو که در گروه کنترل ۵۱۳/۴۳ سانتی متر بود به ۱۲۲۸/۹۵ سانتی متر افزایش یافت. همچنین تفاوت مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در گروه دارویی و حامل به ترتیب ۹۸۹/۰۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

سانتی مترو ۴۶۵۷/۴۳ سانتی متر گزارش شد. به این ترتیب اختلاف آماری بین میانگین مسافت طی شده گروه کنترل با گروه ایسکمی و حامل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵).

مقایسه بین میانگین مسافت طی شده گروه دارو با گروه‌های حامل و ایسکمی، اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد (p>۰/۹۹) (نمودار ۲). این یافته‌ها نشان داد که تزریق لوزارتان به میزان mg/kg ۵ قبل از ایجاد ایسکمی باعث کاهش مسافت لازم برای یافتن سکو نمی‌شود.



نمودار۲. میانگین مسافت طی شده در آزمون ماز آبی در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه

بررسی میانگین سرعت شنا برای رسیدن به سکو

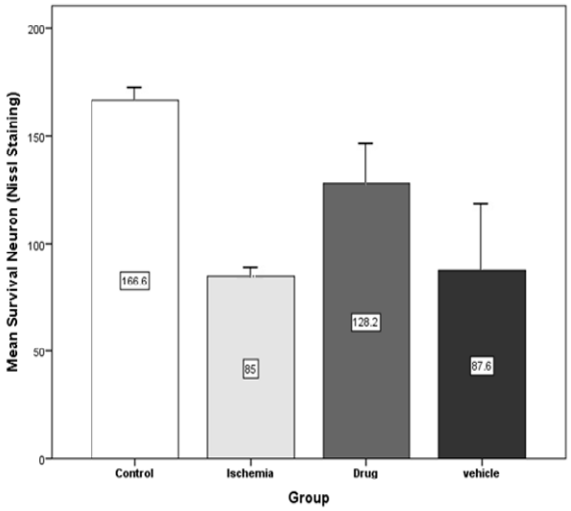
از آن جایی که بر اساس نتایج به دست آمده از سرعت شنای حیوان هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود نداشت، از ذکر نتایج صرف نظر خواهد شد. عدم تغییر در سرعت شنای حیوانات در این گروه‌ها بیانگر آن است که سیستم حرکتی حیوانات تحت تأثیر قرار نگرفته است.

بررسی تعداد سلول‌های هرمی سالم با رنگ آمیزی نیسل در گروه‌های آزمایشی

بستن شریان‌های کاروتید مشترک با زمان ۲۰ دقیقه باعث کاهش شدید تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ شد. به این ترتیب که میانگین تعداد سلول‌های سالم و زنده از ۱۶۶/۶ عدد به ۸۵ عدد کاهش پیدا کرد که با تزریق دارو این تعداد به ۱۲۸/۲ افزایش یافت (نمودار ۳).

مقایسه بین میانگین تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه کنترل با گروه‌های ایسکمی و حامل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). مقایسه بین میانگین تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ گروه ایسکمی با حامل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد (P=۰/۸۲۴).

مقایسه بین میانگین تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA1هیپوکامپ گروه دارو با گروه‌های حامل و ایسکمی اختلاف‌آماری معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵). این نتایج نشان داد که تزریق لوزارتان با دوز mg/kg۵، قبل از ایسکمی تعداد سلول‌های هرمی زنده و سالم را به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد.



نمودار۳. فراوانی تعداد نورون‌های سالم درناحیه CA1 هیپوکامپ در هر یک از گروه‌های مورد مطالعه

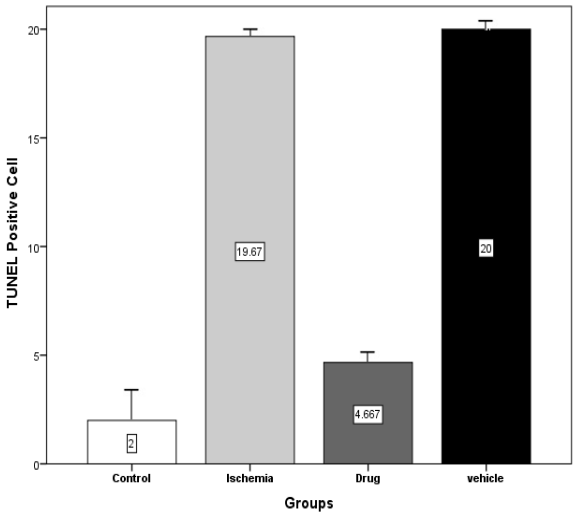
بررسی تعداد سلول‌های آپوپتوتیک با رنگ آمیزی تانل در گروه‌های آزمایشی

در بررسی داده‌های به دست آمده از شمارش تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در روش رنگ آمیزی تانل، تعداد این سلول‌ها در ناحیه CA1 هیپوکامپ بعد از ۲۰ دقیقه ایسکمی/رپرفیوژن اختلاف آماری معنی‌داری را با گروه کنترل نشان داد (P<۰/۰۰۱)، به این صورت که میانگین این اجسام که در گروه کنترل ۲ عدد بود، بعد از ایجاد ایسکمی به ۱۹ عدد افزایش یافت و سپس بعد از دریافت

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

دارو این تعداد کاهش یافت. اختلاف آماری بین گروه کنترل و گروه آزمایشی معنی دار نبود (P=۰/۶۶)، اما این اختلاف بین گروه ایسکمی و گروه حامل با گروه کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۴).

بررسی این داده ها نشان داد که تزریق داروی لوزارتان با دوزmg/kg ۵ قبل از ایسکمی باعث کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوتیک دراین ناحیه خاص از هیپوکامپ می‌شود.



نمودار۴. فراوانی تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه‌های مورد مطالعه

بحث

مرگ تاخیری سلول عصبی بعد از ایسکمی/ریپرفیوژن در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1هیپوکامپ ثابت شده است (۱۵). بررسی های زیادی در ارتباط با علت مرگ سلول ها در اثر ایسکمی انجام شده است، ولی تاکنون عملکرد قطعی که باعث مرگ تاخیری نورون بعد از ایسکمی گردد، یافت نشده است (۱۶). اخیراً استفاده از آنتاگونیست آنژیوتانسین II یکی از استراتژی‌های مناسب و جدید به عنوان حفاظت کننده عصبی مورد ملاحظه قرار گرفته است. اهمیت آنتاگونیست آنژیوتانسین II در پیشرفت و تکامل حفاظت کننده های عصبی از آنجا ناشی شد که مشاهده شد بعضی از گروه‌های داروهای فوق الذکر مانند لوزارتان دارای خاصیت حفاظتی هستند.

گزارش های زیادی در مورد اثر حفاظتی دارو در سطح بافتی وجود دارد. ولی تحقیقات در زمینه بررسی رفتاری دارو اندک است. یافته‌های ما در این بررسی نشان داد که ایسکمی/ رپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تأخیری سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌شود و کاهش قابل ملاحظه‌ای هم درتعداد سلول‌های فوق متعاقب مرگ تأخیری نورون‌ها مشاهده شد.

ضایعات بافتی که در اثر ایسکمی به وقوع می‌پیوندند، نتیجه یک سری وقایع پاتوفیزیولوژی است که افزایش غلظت گلوتامات را به همراه دارد و گیرنده‌های گلوتامات به خصوص NMDA را تحریک کرده که این امر می‌تواند منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجت مرگ سلولی شود.

سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار حساس هستند و به سرعت نسبت به ایسکمی فراگیر عکس العمل نشان می‌دهند. این سلول‌های هرمی در یادگیری و حافظه فضایی نقش کلیدی داشته و تخریب آنها می‌تواند باعث اختلالاتی در این زمینه شود.

برخی از محققین اعلام کرده‌اند که اثر حفاظتی دارو بر روی تغییرات هیستومورفولوژیکی الزاماً باعث حفاظت عملکردی بعد از ضایعه مغزی نمی‌شود. خلاف این مسئله توسط Grotta و Sinson گزارش شده است، به این صورت که بهبود عملکرد شناختی باعث حفاظت هیستومورفولوژیکی بعد از ایسکمی و یا ضربه‌های مغزی نمی‌شود (۱۲،۱۱).

مشاهدات هم زمان یک دارو بر روی ساختار سلولی و اختلالات عملکردی بسیار مهم است. علاوه بر یافته‌های بافتی، نشان دادن این مسئله که یک دارو می‌تواند خاصیت حفاظتی در برابر اختلالات رفتاری ناشی از ایسکمی اعمال کند، بسیار مهم است و این در صورتی امکان پذیر است که بررسی رفتاری در مدل های حیوانی ایسکمی شده انجام گیرد. داده‌های به دست آمده از این بررسی از امکان استفاده درمانی این دارو در درمان ضایعات عملکردی ناشی از ایسکمی مغزی پشتیبانی می‌کند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

اکثر مطالعات به تاثیر داروی لوزارتان بر روی هیپوکامپ متعاقب ایسکمی انجام شده است و مطالعه‌ای که به بررسی رفتاری اختصاص داشته باشد، محدود است.

در بررسی انجام شده توسط Liu Lt در سال ۲۰۱۲، لوزارتان توانست باعث بهبود یافته‌های عصبی و رفتاری شود (۱۸). همچنین در مطالعه انجام شده توسط Srinivasan و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داده شد که موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون کلیوی در مقایسه با موش‌های سالم میزان استیل کولین استراز (مارکر یادگیری و حافظه) در هیپوکامپ و کورتکس آنها کم است و اختلال در یادگیری و حافظه دارند. این مطالعه نشان داد که لوزارتان در فرآیند تثبیت حافظه نقش موثری دارد (۱۷).

مطالعات ما نشان داد که بین اختلالات رفتاری بررسی شده توسط ماز آبی و وسعت تخریب سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ متعاقب ایسکمی/ رپرفیوژن ارتباط مستقیمی وجود ندارد. یافته‌های ما علاوه برتأیید مطالعات گذشته مبنی بر بهبود ساختار بافتی متعاقب استفاده از لوزارتان، نشان می‌دهد که داروی فوق با این دوز نمی‌تواند اختلالات حافظه متعاقب ایسکمی فراگیر گذرا را بهبود بخشد.

مطالعاتی که ارتباط بین اختلالات رفتاری و وسعت تخریب سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ را نشان می‌دهند، ترکیب حداقل سه فاکتور را در این زمینه دخیل می‌دانند که شامل نقش آسیب‌های داخل و خارج هیپوکامپی، ماهیت تمرینی که در ماز ابی به کار گرفته شده و فرایند حافظه مورد بررسی هستند. این امر می‌تواند جوابگوی اختلاف نتایج ما با مطالعاتی باشد که در این زمینه انجام شده است.

تشکروقدردانی

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و سپاس خود را از همکاران مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحدعلوم پزشکی تهران ابراز می‌دارند.

REFERENCES

1. Bokura H, Robinson RG. Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. Stroke 1997;28:970-5.

2. Brådvik B, Sonesson B, Holtås S. Spatial impairment following right hemisphere transient ischaemic attacks in patients without carotid artery stenosis. Acta Neurol Scand 1989;80:411-8.

3. Godefroy O, Rousseaux M, Pruvo JP, Cabaret M, Leys D. Neuropsychological changes related to unilateral lenticulostriate infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:480-5.

4. Elzawahry H, Hernandez-Frau PE, Behrouz R, Clark MW. Reperfusion Injery in Stroke. eMedicine. 2011. Available form : http://emedicine.medscape.com/article/11624337-overview. Accessed Agust 08,2013.

5. Hara H, Friedlander RM, Gagliardini V, Ayata C, Fink K, Huang Z, et al. Inhibition of interleukin 1beta converting enzyme family proteases reduces ischemic and excitotoxic neuronal damage. Proc Natl Acad Sci U S A 1997;94:2007-12.

6. Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg 2004;187:65S-70S.

7. Kesner RP, Adelstein TB, Crutcher KA. Equivalent spatial location memory deficits in rats with medial septum or hippocampal formation lesions and patients with dementia of the Alzheimer's type. Brain Cogn 1989;9:289-300.

8. Hossmann KA. Post-ischemic resuscitation of the brain: selective vulnerability versus global resistance. Prog Brain Res 1985;63:3-17.

9. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. J Neurosci 1986;6:2950-67.

10. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology 1987;37:1281-86.

11. Dalmay F, Mazouz H, Allard J, Pesteil F, Achard JM, Fournier A. Non-AT(1)-receptor-mediated protective effect of angiotensin against acute ischaemic stroke in the gerbil. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2001;2:103-106.

12. Raghavendra V, Chopra K, Kulkarni SK. Involvement of cholinergic system in losartan-induced facilitation of spatial and short-term working memory. Neuropeptides 1998;32:417-21.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]

13. Fernandez LA, Caride VJ, Strömberg C, Näveri L, Wicke JD. Angiotensin AT2 receptor stimulation increases survival in gerbils with abrupt unilateral carotid ligation. J Cardiovasc Pharmacol 1994;24:937-40.

14. Eun BL, Liu XH, Barks JD. Pentoxifylline attenuates hypoxic-ischemic brain injury in immature rats. Pediatr Res 2000;47:73-78.

15. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke 1979;10:267-72.

16. Mori T, Wakabayashi T, Takamori Y, Kitaya K, Yamada H. Phenotype analysis and quantification of proliferating cells in the cortical gray matter of the adult rat. Acta Histochem Cytochem 2009;42:1-8.

17. Srinivasan J, Jayadev S, Kumaran D, Ahamed KF, Suresh B, Ramanathan M. Effect of losartan and enalapril on cognitive deficit caused by Goldblatt induced hypertension. Indian J Exp Biol 2005;43:241-6.

18. 8- Liu H, Liu X, Wei X, Chen L, Xiang Y, Yi F, et al. Losartan, an angiotensin II type 1 receptor blocker, ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury via PI3K/Akt-mediated eNOS phosphorylation. Brain Res Bull 2012;89:65-70.

19. Morris R. Spatial localization does not depend on the presence of local cues. Learn Motiv 1981;12:239-60.

20. Crompton M. Bax, Bid and the permeabilization of the mitochondrial outer membrane in apoptosis. Curr Opin Cell Biol 2000;12:414-9.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1396.27.3.5.9]