مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۴، شماره ۱، بهار۹۳، صفحات ۱۴ تا ۲۱

Original Article

بررسی اثر داروی پنتوکسی فیلین بر روی اختلالات حافظه فضایی ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا در فاز استروس موش های صحرایی ویستار ماده

نوشین پناهی خضری[۱]، زهرا نادیا شریفی[۲]، حامد شفارودی[۳]، غزل انصاریان[۱]، شبنم موثقی[۴]

[۱] دانشجو، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
[۲] مربی، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران
[۳] دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
[۴] استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *وقفه در جریان خون مغزی سبب آسیب دائمی مغز و عملکردهای غیر طبیعی رفتاری می‌شود. سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ به این آسیب‌ها بسیار حساس هستند. متاسفانه استراتژی دارویی موثری در جهت بهبود آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی وجود ندارد. ثابت شده پنتوکسی فیلین دارای اثر حفاظتی بر روی نورون‌ها می‌باشد همچنین استروژن سبب بهبود ضایعات مغزی ناشی از انسداد عروقی می‌گردد. این مطالعه به بررسی اثر پنتوکسی فیلین در حضور استروژن بر اختلالات حافظه فضایی و آسیب نورونی ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا در موش صحرایی ماده (در فاز جنسی استروس) می‌پردازد.*

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، *حیوانات (n=۵۶) به چهار گروه کنترل، ایسکمی، حامل و آزمایشی (۲۰۰mg/kg) تقسیم شدند و همگی در فاز استروس قرار داشتند. پنتوکسی فیلین یک ساعت قبل و بعد از ایسکمی/ ریپرفیوژن تزریق شد. ایسکمی به روش انسداد دو طرفه شریان کاروتید مشترک القا شد و سپس ریپرفیوژن صورت گرفت. از ماز آبی موریس و رنگ آمیزی نیسل برای بررسی تمامی گروه‌ها استفاده شد.*

یافته‌ها: *براساس نتایج ماز آبی موریس، ایسکمی/ ریپرفیوژن اثر منفی بر روی حافظه فضایی ندارد و از لحاظ آماری میان گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، در حالی که بررسی‌های بافتی بیانگر تفاوت معنی‌دار تعداد نورون‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ میان گروه‌های کنترل و آزمایشی در مقایسه با گروه‌های حامل و ایسکمی بود (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد پنتوکسی فیلین سبب کاهش آسیب سلول‌های هرمی CA1 گشته و در حضور استروژن مانع اختلال شناختی در موش های صحرایی ماده می‌گردد.*

واژگان کلیدی: *ایسکمی مغزی، پنتوکسی فیلین، حافظه فضایی، استروژن، موش صحرایی.*

مقدمه

ایسکمی مغزی معضلی جهانی است و مهم‌ترین علت آن سکته مغزی است که پس از انفارکتوس میوکارد و سرطان، سومین علت مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته است (۱). بررسی‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که سکته‌های مغزی وابسته به جنس بوده و میزان بروز آن در مردان به مراتب بیشتر از زنان است. البته این میزان در زنان بعد از شروع یائسگی افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد که هورمون‌های جنسی زنانه یکی از علل مهم این اختلاف باشد. بررسی‌های بالینی و آزمایشات تجربی نشان داده که استروژن موجب بهبود ضایعات در محیط‌های *Invivo* و *Invitro* می‌گردد (۳،۲).

ثابت شده است که در طول ایسکمی/ ریپرفیوژن مغزی مقادیر بالایی از RNS /ROS تولید می‌شود که سبب آسیب سلولی

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، شبنم موثقی (**email**: shmovasaghi@iautmu.ac.ir)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۶/۳۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۸/۲۷

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]

می‌گردد. بنابراین برای کمک به بیماران در جهت کاهش آسیب‌های ناشی از سکته مغزی، پیشگیری از مرگ سلولی، رویکردی مهم محسوب می‌شود (۴). برخی از نواحی و نورون‌های مغزی مانند سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ و اجسام مخطط به ایسکمی حساس‌ترند (۵). در این نواحی آسیب اختصاصی به سلول‌های گلیال نیز مشاهده می‌گردد که منجر به تشدید آسیب نورونی می‌شود (۶). یکی از علائم مهم ایسکمی مغزی، اختلال عملکرد شناختی رفتاری است.

تاکنون اثر محافظت نورونی بیش از ۱۰۰ ماده مورد مطالعه قرار گرفته است، 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 (۷).

پنتوکسی فیلین از مشتقات متیل گزانتین و نوع ۴ مهارکننده غیر اختصاصی فسفودی استراز است (۸). از نظر بالینی اثربخشی این دارو از طریق بهبود جریان خون در بافت‌های ایسکمیک و تغییر در عملکردهای سلولی بر بیماری‌های عروق مغزی و محیطی و اختلالات حاد پرفیوژن مغزی به خوبی ثابت شده است (۹). پنتوکسی فیلین دارای ویژگی‌های ضد التهابی و ایمونومدولاتوری(immunomodulatory) است (۱۰) که این ویژگی‌ها ناشی از مکانیسم مهار برخی سیتوکین‌ها و همچنین مهار تولید TNF-α می‌باشد (۱۱). در واقع با مهار ترجمه TNF mRNA، سطوح پروتئین TNF کاهش می‌یابد (۱۲). ثابت شده است که TNF-α در حین وقوع ایسکمی مغزی بیان می‌شود و پس از ایجاد ضایعه به سرعت افزایش می‌یابد (۱۳). بنابراین مهار TNF-α می‌تواند به عنوان یکی از راهکارهای موثر درمانی در سکته مغزی محسوب گردد.

اثر حفاظت نورونی پنتوکسی فیلین در مدل‌های تجربی بر ایسکمی مغزی فراگیر و موضعی به اثبات رسیده است (۱۴). به علاوه پیش درمانی با پنتوکسی فیلین از طریق کاهش بیان ژن‌های IL-1β و TNF-α سبب کاهش وقوع و شدت ضایعات هیپوکسیک- ایسکمیک در مغز تکامل نیافته موش صحرایی می‌گردد (۱۵). پنتوکسی‌فیلین در مدل‌های تجربی ایسکمی مغزی در موش صحرایی مانند انسداد شریان کاروتید مشترک هم‌سو و شریان‌های مغزی میانی از خود اثر حفاظتی بر سیستم عصبی نشان داده است (۱۶). از آن جایی که اختلالات حافظه فضایی یکی از عوارض مهم ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن بوده و هنوز بررسی دقیق بر روی اثر مثبت احتمالی داروی پنتوکسی فیلین در بهبود این اختلال در جنس ماده انجام نشده است، لذا در این مطالعه به بررسی تأثیر این دارو در حضور استروژن اندوژن بر کاهش اختلالات حافظه فضایی و آسیب نورونهای هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ ناشی از ایسکمی فراگیر در جنس ماده، پرداخته شده است.

مواد و روشها

حیوانات و دارو

در این مطالعه تجربی، ۵۶ رأس موش صحرایی ویستار ماده به وزن ۲۵۰ -۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. همه موش‌ها به صورت آزادانه و به مقدار کافی به آب و غذا دسترسی داشتند. حیوانات پس از انتقال از انستیتو پاستور به محل نگهداری تا یک هفته مورد آزمایش قرار نمی‌گرفتند تا با شرایط جدید هماهنگ شوند. نور، دما و رطوبت محیط نیز یکسان بود و حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تمامی مواد شیمیایی مورد استفاده از سیگما خریداری شد، به جز پنتوکسی فیلین که توسط شرکت داروسازی امین (اصفهان-ایران) اهدا شد.

گروه های آزمایشی

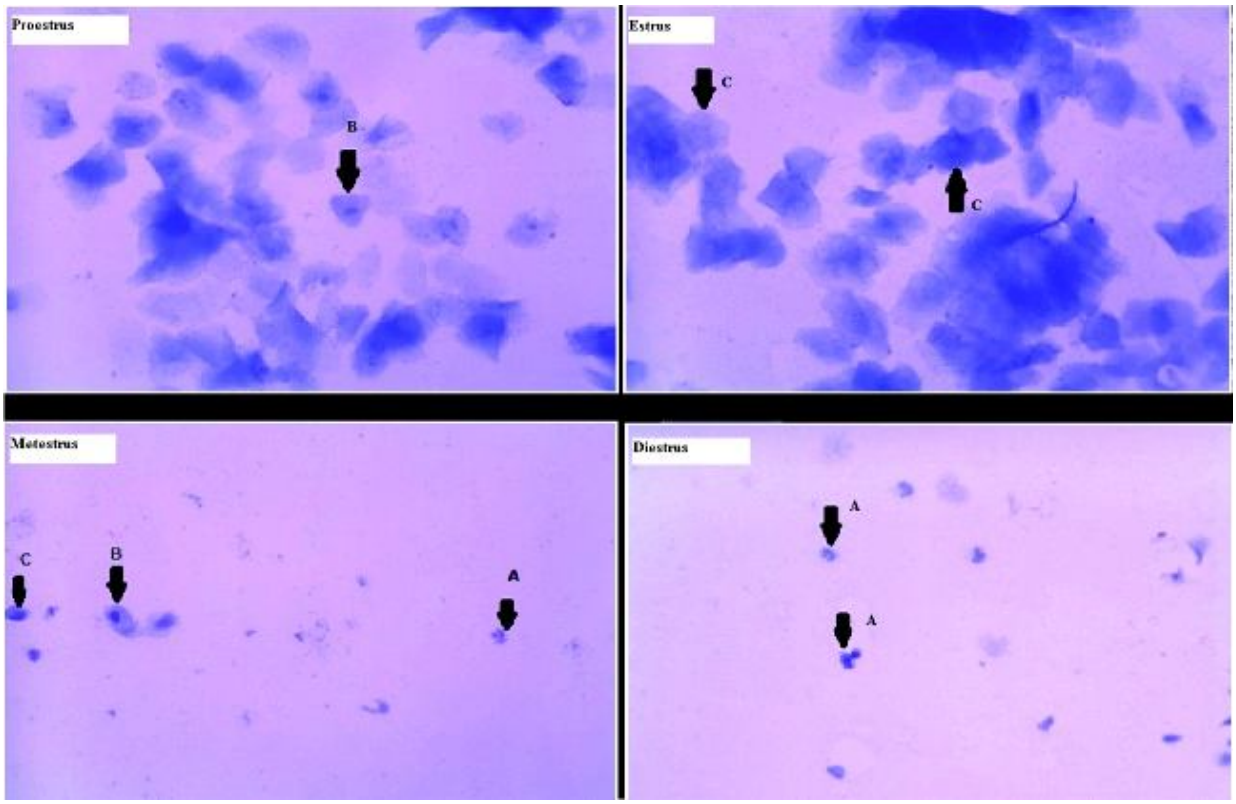
حیوانات (n=۵۶) به شکل تصادفی به دو گروه اصلی تقسیم بندی شدند در حالی که همگی در فاز استروس سیکل جنسی خود قرار داشتند:

گروه A: شامل ۲۴ موش صحرایی که خود به ۴ زیر گروه تقسیم شدند (n=۶):

- گروه کنترل: موش های صحرایی فقط با تزریق داخل صفاقی(IP) پنتوباربیتال سدیم ۴۰ mg/kg بیهوش شدند.
- گروه ایسکمی: پس از بیهوشی، شریان های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه بسته و سپس ریپرفیوژن انجام شد.
- گروه آزمایشی: تزریق داروی پنتوکسی فیلین با دوز انتخابی (۲۰۰ mg/kg) به صورت IP یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی / ریپرفیوژن انجام شد.
- گروه حامل: تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر نرمال سالین یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی / ریپرفیوژن به صورت IP انجام شد.

حیوانات این گروه پس از ۴ روز ذبح شده و به منظور بررسی بافتی با رنگ آمیزی نیسل، مغز تمامی آنها از جمجمه خارج شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]



شکل۱. فازهای مختلف سیکل جنسی موش صحرایی ماده. پیکان A: لکوسیت، پیکان B: سلول اپی تلیال، پیکان C: سلول بدون هسته شاخی. رنگ آمیزی متیلن بلو، بزرگ نمایی ۴۰۰×

گروه B: شامل ۳۲ موش صحرایی که خود به ۴ زیر گروه تقسیم شدند (n=۸):

تمامی زیر گروه ها به شکل بالا تقسیم بندی شده و مورد آزمایش قرار گرفتند. حیوانات این گروه یک هفته بعد به منظور بررسی حافظه فضایی توسط ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفتند.

رنگ آمیزی متیلن بلو

هرروز صبح بین ساعت ۹ تا ۱۰، مراحل سلول شناسی اسمیر واژینال برای تعیین فازهای سیکل استروس موش‌های صحرایی انجام شد. با استفاده از سواب پنبه‌ای ترشحات واژینال موش‌ها جمع آوری شده و بر روی لام شیشه‌ای اسمیر تهیه شد. پس از خشک شدن اسمیر در مجاورت هوا، لام‌ها به مدت ۳ تا ۵ دقیقه با الکل ۷۰ درصد فیکس شدند. سپس با استفاده از محلول آبی ۰/۵٪ متیلن بلو به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه رنگ آمیزی شدند. پس از آن لام‌ها توسط آب جاری به آرامی شستشو داده شده و خشک گردیدند. در نهایت با استفاده از انتلان لامل روی لام چسبانده شد و نمونه‌ها زیر میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۱).

در فاز پرواستروس، بیشتر سلول‌های هسته‌دار اپی‌تلیالی دیده می‌شود. در فاز استروس اکثراً سلول‌های بدون هسته شاخی دیده می‌شود. در فاز متاستروس هر سه نوع سلول اپی‌تلیالی، شاخی و لکوسیت به تعداد برابر دیده می‌شود و در فاز دی‌استروس لکوسیت‌ها جمعیت غالب سلولی را تشکیل می‌دهند (۱۷).

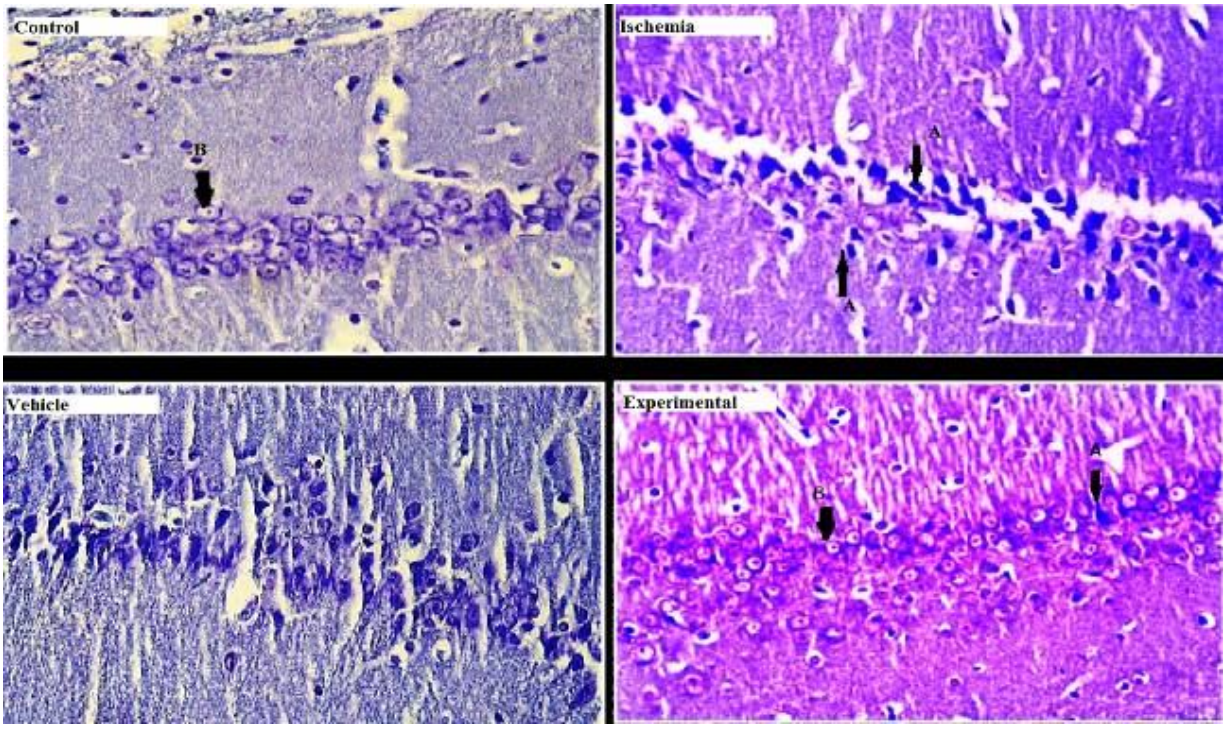
روش جراحی

به منظور ایسکمی مغزی فراگیر گذرا، موش‌های صحرایی توسط پنتوباربیتال سدیم (۴۰ mg/kg, IP) بیهوش شدند. پس از یک برش عمودی در ناحیه گردن، شریان های کاروتید مشترک در هر دو سمت پیدا شده، به دقت از عصب واگ جدا شده و به مدت ۲۰ دقیقه توسط کلامپ میکروسرجری بسته شدند. در طول جراحی درجه حرارت بدن حیوان از طریق دماسنج مقعدی کنترل شد و به وسیله لامپ گرمایی در دمای ۳۷± ۰.۵°C تثبیت شد. پس از ۲۰ دقیقه، کلامپ‌ها باز شده و گردش خون دوباره برقرار شد. پس از جراحی حیوانات در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

بررسی بافتی

۴ روز پس از ایسکمی / ریپرفیوژن، حیوانات توسط پنتوباربیتال سدیم بیهوش شدند و مغز آنها به روش پرفیوژن توسط هپارین (۱۰ U/ml) در سالین ۰/۹٪ و متعاقب آن پارافرمالدهید ۴٪ در بافر فسفات ۱ مولار (pH=۷.۴) از طریق قلب تثبیت بافتی شد. پس از خارج کردن مغز از جمجمه،

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]



شکل۲. فوتومیکروگراف ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی ماده در گروهها. پیکان A: سلول دژنره شده و پیکان B: سلول سالم را نشان می دهد. رنگ امیزی نیسل، بزرگ نمایی ۴۰۰×.

نمونه‌ها به مدت ۳ روز در پارافرمالدهید ۴٪ نگهداری شدند و پس از آماده سازی بافتی بلوک های پارافینی در مقاطع کرونال به منظور رنگ آمیزی نیسل برش داده شدند.

رنگ آمیزی نیسل

مقاطع کرونال به ضخامت ۱۰ میکرومتر در فاصله ۵- ۲/۳ میلی‌متر از خلف برگما برش داده شده و بر روی لام‌های شیشه‌ای ژلاتینی گرفتند و در معرض هوا خشک گردیدند. پس از رنگ‌آمیزی لام‌ها به وسیله کریستال ویوله ۱٪ ، نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری Olympus AX-70 با بزرگ نمایی ۴۰۰ × بررسی شدند و از هر نمونه ۸ فتومیکروگراف تهیه شد که سه فتومیکروگراف به طور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ توسط نرم افزار Image tool2 شمارش شدند. فقط نورون‌هایی که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند مورد شمارش قرار گرفتند.

ماز آبی موریس

۷ روز پس از ایسکمی / ریپرفیوژن حافظه فضایی توسط ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت (۱۸). سکویی از جنس پلکسی گلاس (با قطر ۱۰ سانتی متر) در فاصله ۴۷ سانتی متری دیواره ماز آبی (قطر ۱۷۰ سانتی متر و عمق ۲۵ سانتی متر) و ۲ سانتی متر زیر سطح آب قرار گرفت. موقعیت سکو در تمام روزهای آموزش و روز آزمون ثابت بود.

ماز آبی به چهار ربع دایره فرضی با چهار نقطهٔ به آب اندازی حیوان به نام‌های شمال (N) ، شرق (E) جنوب (S) و غرب (W) تقسیم شد. هر موش به مدت چهار روز تحت آموزش قرار می‌گرفت. هر روز شامل یک بلوک و هر بلوک شامل چهار تجربه بود. در هر تجربه حیوان به طوری که صورتش رو به طرف دیواره حوضچه باشد از یکی از چهار نقطه شروع در آب رها می‌شد. هر یک از چهار نقطه شروع در هر بلاک یک بار استفاده می‌شد و ترتیب آن به صورت تصادفی تعیین می‌شد. به هر یک از موش‌ها ۶۰ ثانیه زمان داده می‌شد که با شنا کردن، محل سکوی پنهان زیر آب را پیدا کنند. موش‌هایی که در کمتر از این زمان موفق به یافتن سکو می‌شدند، اجازه می‌یافتند ۲۰ ثانیه روی سکو بمانند و بعد از حوضچه خارج می‌شدند. اگر موش ها در طی زمان ۶۰ ثانیه محل سکو را پیدا نمی کردند، به آرامی به روی سکو منتقل شده و آنها نیز قبل از خروج از حوضچه، ۲۰ ثانیه روی آن می‌ماندند. به این ترتیب حیوانات می‌فهمیدند تنها راه فرار از آب، پناه بردن به سکو است. فاصله زمانی بین هر تجربه در هر بلوک همواره ۳۰ ثانیه بود. زمان سپری شده تا پیدا کردن سکو توسط حیوان، طول کل مسیر پیموده شده در هر تجربه و سرعت شنای حیوان در هر تجربه گزارش شد و داده‌های رفتاری توسط نرم افزار Ethovision 3.1 مورد ارزیابی قرار گرفت.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]

رعایت اصول اخلاقی

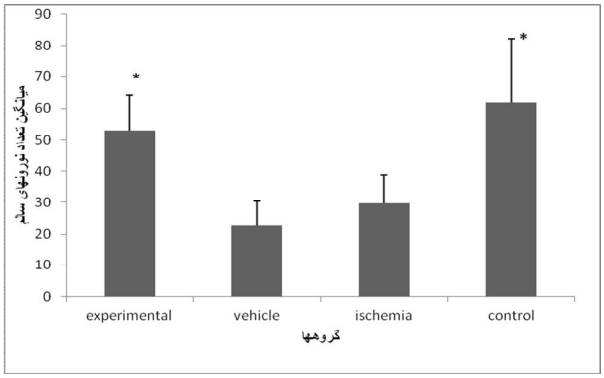
تمامی روش‌های مورد استفاده در این مطالعه بر اساس پروتکل اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی بوده و تمامی حیوانات در بیهوشی کامل و بدون درد ذبح شدند.

روش آماری

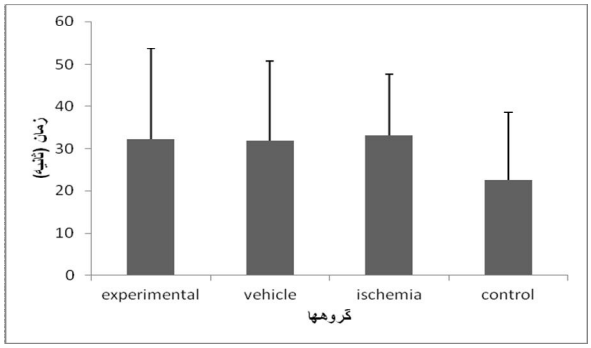
داده‌ها به شکل میانگین ± خطای معیار اندازه گیری گزارش شد. تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار آماری SPSS و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One way Anova) صورت گرفت. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون tukey انجام شد و سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از رنگ آمیزی نیسل نشان داد که بستن شریان‌های کاروتید مشترک با زمان ۲۰ دقیقه سبب کاهش شدید تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌گردد (شکل ۲، نمودار ۱). اختلاف آماری معنی‌داری بین تعداد سلول‌های هرمی سالم گروه کنترل و گروه آزمایشی وجود نداشت (P=۰/۲۷).

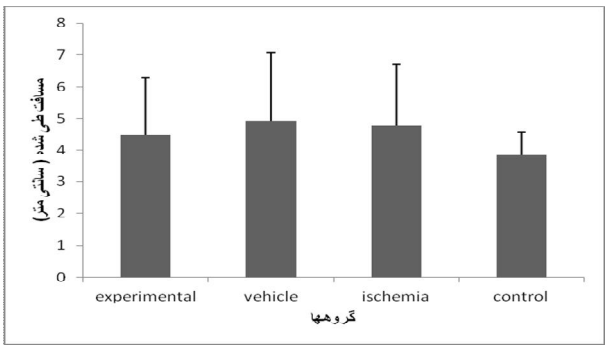


نمودار ۱. اثر پنتوکسی فیلین بر تعداد سلول های هرمی ناحیه CA1 در گروه های مختلف آزمایشی. * اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌ها (P<۰/۰۵)



نمودار ۲. میانگین زمان طی شده برای یافتن سکو در گروه‌های مختلف آزمایشی.

براساس نتایج حاصل از ماز آبی که از زمان سپری شده تا پیدا کردن سکو توسط حیوان (ثانیه) و طول کل مسیر پیموده شده درهر تجربه (سانتی متر) برای ارزیابی تغییرات حافظه فضایی استفاده شد. گرچه این مقادیر در گروه آزمایشی کمتر از گروه‌های ایسکمی و حامل بود، ولی بین هیچ یک از گروه‌ها از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۲ و ۳).



نمودار ۳. میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکو در گروه‌های مختلف آزمایشی

بحث

مرگ تأخیری سلول عصبی بعد از ایسکمی/ ریپرفیوژن در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی مانند ناحیه CA1 هیپوکامپ ثابت شده است (۱۹). بررسی‌های زیادی در ارتباط با علت مرگ سلول‌ها در اثر ایسکمی انجام شده است، ولی تاکنون عملکرد قطعی که باعث مرگ تأخیری نورون بعد از ایسکمی گردد، یافت نشده است. مطالعات متعددی گزارش کرده‌اند که نورون‌زایی پس از وقوع ایسکمی در ناحیه CA1 هیپوکامپ اتفاق می‌افتد (۲۰). در وضعیت عادی هیچ گونه نورون زایی در بافت عصبی مغز اتفاق نمی‌افتد، اما در حیوانات مدل ایسکمی، نورون‌های تازه تولید شده در منطقه ساب اپاندیمال تولید می‌شوند (۲۱). سلول‌های عصبی جدیدی که در منطقه ساب گرانولار هیپوکامپ تولید شده‌اند، به نورون‌های گرانولار تمایز یافته و به سلول‌های بالغ عصبی تغییر می‌یابند (۲۲). سلول‌های عصبی مغز نیاز به مقدار زیادی اکسیژن دارند. بنابراین نورون‌های بالغ نسبت به ایسکمی آسیب‌پذیرتر می‌باشند (۲۳). سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار حساس بوده و به سرعت نسبت به ایسکمی فراگیر عکس العمل نشان می‌دهند (۲۴). این سلول‌های هرمی در یادگیری و حافظه فضایی نقش کلیدی داشته و تخریب آنها می‌تواند باعث اختلالاتی در این زمینه گردد (۲۵). ضایعات بافتی که در اثر ایسکمی به وقوع می‌پیوندند، نتیجه برخی وقایع پاتوفیزیولوژی است که افزایش غلظت گلوتامات را به همراه داشته و به دنبال آن گیرنده‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]

گلوتامات به خصوص NMDA را تحریک کرده که این امر می‌تواند منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه مرگ سلولی گردد (۲۶).

از طرفی دسته‌ای از مطالعات نشان داده که استرادیول فاکتوری نوروتروفیک است که بقاء نورونی را افزایش می‌دهد و وجود این هورمون می‌تواند به کاهش ضایعات ناشی از ایسکمی مغزی در جنس مؤنث کمک کند (۵، ۲۷) و حتی اختلالات شناختی را بهبود بخشد (۲۸). لازم به ذکر است که اثرات فوق وابسته به غلظت‌های فیزیولوژیک استرادیول بوده و در پیک غلظت این هورمون بروز می‌کنند (۲۹).

در تحقیق حاضر به نظر می‌رسد عملکردی مشابه با آنچه که شرح داده شد و نیز سطح پایین هورمون استروژن می‌تواند باعث مرگ سلول‌های هرمی ناحیه CA1 گردد.

مطالعات نشان داده TNF-alpha یک سیتوکین پیش التهابی است که در مراحل اولیه التهاب در بافت آزاد می‌گردد. این فاکتور بعد از بروز ایسکمی مغزی در نورون‌ها بیان شده و طی ۶ الی ۱۲ ساعت به بالاترین حد خود می‌رسد (۳۰). امروزه خواص ضد التهابی بسیاری برای پنتوکسی فیلین، از جمله ممانعت از تولید واسطه‌های التهابی نظیر TNF-alpha، جلوگیری از چسبندگی لکوسیت‌ها به جدار سلول‌های اندوتلیال عروق و جلوگیری از فعالیت نوتروفیل‌ها شناخته شده است (۳۱). بنابراین، این مطالعه با توجه به خاصیت ضد التهابی پنتوکسی فیلین و توانایی کاهش میزان TNF-alpha در بافت عصبی آسیب‌دیده انجام شد. مطالعات قبلی مؤید این نکته است که استفاده از پنتوکسی فیلین بر روی موش صحرایی مدل ایسکمی/ ریپرفیوژن فراگیر گذرا موجب کاهش ضایعات مغزی و حفظ عملکرد نورولوژیک حیوان می‌گردد که با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد (۳۲). پنتوکسی فیلین به صورت وابسته به دوز با کم کردن اثرات التهابی از ضایعات مغزی جلوگیری می‌کند (۳۳). نتایج بررسی‌های pilot نشان داده که دوز ۲۰۰ mg/kg می‌تواند باعث حفظ سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ گردد (۳۴).

مطالعات ما نشان داد سطح پایین استروژن های اندوژن نمی‌تواند سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ را در مقابل ایسکمی مغزی محافظت کند، ولی ارتباط معنی‌داری هم بین اختلالات رفتاری (بررسی شده توسط ماز آبی) و وسعت تخریب سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ یافت نشد. بررسی‌ها در زمینه ارتباط بین تخریب نورونهای هرمی هیپوکامپ و اختلالات شناختی ناشی از ایسکمی مغزی نشان می‌دهد ترکیب حداقل سه فاکتورریال شامل نقش آسیب‌های داخل و خارج هیپوکامپی، ماهیت تمرینی که در ماز آبی به کار گرفته شده و فرایند حافظه مورد بررسی، اهمیت دارند (۳۵). بنابراین به نظر می‌رسد در این مدل تجربی سکته مغزی، حتی سطح پایینی از استروژن برای پیشگیری از اختلالات حافظه فضایی کافی است و تغییرات منفی در هیپوکامپ فقط در سطح بافتی قابل مشاهده است که این میزان بر وضعیت حافظه فضایی تاثیر منفی ندارد. تجویز پنتوکسی فیلین با دوز ۲۰۰ mg/kg مانع از بروز تغییرات نورودژنراتیو سلول های هرمی ناحیه CA1 و بهبود تغییرات بافتی هیپوکامپ ناشی از ایسکمی / ریپرفیوژن مغزی گذرا می‌گردد. براساس نتایج حاصل از ماز آبی موریس، تجویز پنتوکسی فیلین قبل و پس از ایسکمی/ ریپرفیوژن سبب بهبود حافظه فضایی نسبت به دو گروه ایسکمی و حامل می‌شود (کاهش زمان یافتن سکو، کاهش مسافت طی شده برای یافتن سکو)، ولی از لحاظ آماری میان گروه ها تفاوت معنی داری وجود ندارد. این یافته با نتایج سایر تحقیقات که نشان می‌دهد استروژن موجب بهبود اختلالات شناختی می‌شود، همخوانی دارد (۲۸) و نشانگر اثر حفاظتی استروژن بر روی عملکرد حافظه فضایی حتی در غلظت پایین است.

تشکر و قدردانی

تمامی آزمایشات در مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران انجام شد. همچنین از شرکت داروسازی امین (اصفهان-ایران) به منظور اهدای پودر پنتوکسی فیلین تقدیر و تشکر می‌شود.

REFERENCES

1. Bokura H, Robinson RG. Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. Stroke 1997; 28: 970-75.
2. Simpkins JW, Rajakumar G, Zhang YQ, Simpkins CE, Greenwald D, Yu CJ, et al. Estrogens may reduce mortality and ischemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. J Neurosurg 1997;87:724-30.
3. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. J Neurochem 1996; 66: 1836-44.
4. Li RC, Guo SZ, Lee SK, Gozal D**.** Neuroglobin protects neurons against oxidative stress in global ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2010; 30:1874-82.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]

5. Collino M, Aragno M, Mastrocola R, Gallicchio M, Rosa AC, Dianzani C, et al. Modulation of the oxidative stress and inflammatory response by PPAR-gamma agonists in the hippocampus of rats exposed to cerebral ischemia/reperfusion. Eur J Pharmacol 2006;530:70-80.

6. Elzawahry H**,** Hernandez-Frau PE**,** Behrouz R**,** Clark MW. Reperfusion Injury in Stroke. eMedicine, 2011. Available from: URL: http://emedicine.medscape.com/article/1162437-overview. Accessed: August 08, 2013.

7. 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.

8. Windmeier C, Gressner AM. Pharmacological aspects of pentoxifylline with emphasis on its inhibitory actions on hepatic fibrogenesis. Gen Pharmacol 1997; 29: 181–96.

9. Wickersham RM, Novak KK, eds. Drug Facts and Comparisons. 58st ed. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, Inc.; 2004. p. 228.

10. Teixeira MM, Gristwood RW, Cooper N, Hellewell PG. Phosphodiesterase (PDE)4 inhibitors: anti-inflammatory drugs for the future Trends Pharmacol Sci 1997; 18:164–70.

11. Gutierrez M, Diez Tejedor E, Alonso de Leciñana M, Fuentes B, Carceller F, Roda JM. Thrombolysis and neuroprotection in cerebral ischemia. Cerebrovasc Dis 2006; 2:118–26.

12. Lin SL, Chiang WC, Chen YM, Lai CF, Tsai TJ, Hsieh BS. The renoprotective potential of pentoxifylline in chronic kidney disease. J Chin Med Assoc 2004; 68: 99–105.

13. Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, Webb CL, Willette RN, et al. Tumor necrosis factoralpha. A mediator of focal ischemic brain injury. Stroke 1997; 28: 1233–44.

14. Toung TJ, Kirsch JR, Maruki Y, Traystman RJ. Effects of pentoxifylline on cerebral blood flow, metabolism, and evoked response after total cerebral ischemia in dogs. Crit Care Med 1994; 22:273–81.

15. Kim KB, Jeon GH, Kim YR, Lee JH, Lee KH, Eun BL, et al. The effect of pentoxifylline on IL-1 beta and TNF-alpha mRNA gene expression in hypoxic-ischemic brain injury of immature rat. J Korean Child Neurol Soc 1999; 7:181–87.

16. Evans SM, Pinto Pereira LM, Addae JI. Neuroprotection by caffeine and pentoxifylline during cerebral ischaemia. West Indian Med J 1999; 48:23–25.

17. Omar SMM , Abed el samad AA. Modified vaginal smear cytology for the determination of the rat estrous cycle phases, versus ordinary papanicolaou technique, verified by light and scanning electron microscopic examination of the endometrium. The Egyptian Journal of Histology 2007; 30: 397-408.

18. Xu D, Bureau Y, McIntyre DC, Nicholson DW, Liston P, Zhu Y, et al. Attenuation of ischemia-induced cellular and behavioral deficits by X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein overexpression in the rat hippocampus. J Neurosci 1999; 19:5026-33.

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

20. 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.

21. Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, Garcia-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, et al. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. J Neurosci 2006;26:6627-36.

22. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. J Neurosci Methods 1984; 11: 47-60.

23. Bendel O, Bueters T, von Euler M, Ove Ogren S, Sandin J, von Euler G. Reappearance of hippocampal CA1 neurons after ischemia is associated with recovery of learning and memory. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25: 1586-95.

24. Kirino T. Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res 1982; 239: 57-69.

25. Eckenhoff MF, Rakic P. Nature and fate of proliferative cells in the hippocampal dentate gyrus during the life span of the rhesus monkey. J Neurosci 1988; 8: 2729-47

26. Choi DW. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 1992; 23: 1261-76.

27. Weaver CE, Jr., Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17beta-Estradiol protects against NMDA-induced excitotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. Brain Res 1997; 761: 338-41.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]

28. Robinson D, Friedman L, Marcus R, Tinklenberg J, Yesavage J. Estrogen replacement therapy and memory in older women. J Am Geriatr Soc 1994; 42: 919-22.

29. Inagaki T, Etgen AM. Neuroprotective action of acute estrogens: animal models of brain ischemia and clinical implications. Steroids 2013; 78: 597-606.

30. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons. Stroke 1994;25:1481-88.

31. Bruce AJ, Boling W, Kindy MS, Peschon J, Kraemer PJ, Carpenter MK, et al. Altered neuronal and microglial responses to excitotoxic and ischemic brain injury in mice lacking TNF receptors. Nat Med 1996; 2: 788-94.

32. Sirin BH, Yilik L, Coskun E, Ortac R, Sirin H. Pentoxifylline reduces injury of the brain in transient ischaemia. Acta Cardiol 1998; 53: 89-95.

33. Banfi C, Sironi L, De Simoni G, Gelosa P, Barcella S, Perego C, et al. Pentoxifylline prevents spontaneous brain ischemia in stroke-prone rats. J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 890-95.

34. Bachevalier J,Meunier M. Cerebral ischemia: are the memory deficits associated with hippocampal cell loss? Hippocampus 1996; 6: 553-60.

35. Whishaw IQ, Rod MR, Auer RN. Behavioral deficits revealed by multiple tests in rats with ischemic damage limited to half of the CA1 sector of the hippocampus. Brain Res Bull 1994; 34: 283-89.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-05]