مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۵، شماره ۱، بهار ۹۴، صفحات ۳۳ تا ۳۸

Original Article

بررسی اثر داروی وراپامیل بر سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ رت‌های نر بالغ نژاد ویستار به دنبال ایسکمی- ریپرفیوژن

معصومه فغانی[۱]، زهرا جعفری[۲]، حسن مولادوست [۳]، زهرا نادیا شریفی[۴]

[۱] دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
[۳] استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان
[۴] استادیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاداسلامی واحد علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: *ایسکمی مغزی یک معضل بزرگ جهانی است که سبب آسیب‌های شدید به ویژه به ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌گردد. از این رو داروهای بلوک کننده های کانال کلسیمی نظیر وراپامیل از نظر محافظت بافت عصبی مهم هستند. در این تحقیق، اثر حفاظتی وراپامیل بر روی سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ رت نر مورد بررسی قرار گرفت.*

روش بررسی: *این مطالعه تجربی، بر روی ۲۴ رت نر بالغ نژاد ویستار به وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم در چهار گروه شاهد، ایسکمی، حامل و درمان انجام شد. القاء ایسکمی توسط بستن شریان کاروتید مشترک دو سمت به مدت ۲۰ دقیقه و ریپرفیوژن متعاقب آن انجام شد. گروه درمان یک ساعت قبل و یک ساعت بعد از ایسکمی ۱۰mg/kg وراپامیل به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. پس از مقطع گیری از مغز موش‌ها رنگ آمیزی با روش نیسل انجام شد. یافته ها با استفاده آزمونANOVA و تست توکی ارزیابی شدند.*

یافته‌ها: *تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه درمان نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت، در حالی که تعداد سلول‌های هرمی سالم در گروه ایسکمی و حامل کاهش یافته و نسبت به گروه شاهد معنی‌دار بود. تزریق ۱۰mg/kg وراپامیل توانست از آسیب سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ رت متعاقب ایسکمی/ ریپرفیوژن گذرا جلوگیری کند.*

نتیجه‌گیری: *به نظر می‌رسد استفاده از وراپامیل با دوز ۱۰ mg/kg بتواند از شدت ضایعات ناحیه CA1 هیپوکامپ به دنبال ایسکمی/ ریپرفیوژن گذرای مغزی موش صحرایی بکاهد.*

واژگان کلیدی: *ایسکمی ریپرفیوژن، هیپوکامپ، وراپامیل، نیسل.*

مقدمه

امروزه ایسکمی مغزی به عنوان یک معضل جهانی مطرح است و یکی از مهم‌ترین دلایل وقوع ایسکمی سکته مغزی است (۳-۱) که به دنبال آن ری‌پرفیوژن یا بازگشت جریان خون به بافت رخ می‌دهد که خود به تشدید صدمات می‌انجامد. آسیب‌هایی که بر اثر ری‌پرفیوژن ایجاد می‌شود، نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است که با بازگشت مجدد جریان خون گلبول‌های سفید فاکتورهای التهابی نظیر اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد را در بافت ضایعه دیده رها کرده و باعث بروز استرس اکسیداتیو می‌شوند (۴). نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نورون‌ها از جمله نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ و اجسام مخطط (۵) به ایسکمی مغزی حساس‌ترند (۹-۶).

اخیرا استفاده از گشاد کننده‌های عروقی یکی از استراتژی‌های مناسب و جدید به عنوان نروپروتکتور مورد ملاحظه قرار گرفته

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، دکتر زهرا نادیا شریفی (**email**: nadiasharifi@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۶/۳۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۸/۲۱

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

است. اهمیت گشاد کننده های عروقی در پیشرفت و تکامل نروپروتکتورها از آنجا ناشی شد که ملاحظه گردید بعضی از گروه‌های دارو های فوق الذکر مانند وراپامیل دارای خاصیت حفاظتی می‌باشد. نقش‌های عملکردی وسیعی در ارتباط با این دارو از جمله مهار TNF-α (tumor necrosis factor) و خاصیت ضد التهابی آن شناخته شده است (۱۰). اثر گشادکنندگی این دارو در نتیجه مهار ورود کلسیم به داخل سلول‌های عضله صاف دیواره عروق خونی است. اثربخشی بالینی این دارو در بیماری‌های عروقی محیطی و مغزی نیز به خوبی ثابت شده است و بررسی‌هایی در زمینه اثر حفاظتی این دارو در سیستم عصبی انجام شده است (۱۰) که از آن جمله می‌توان به مهار تولید و بیان ژن گیرنده IL-2 در لنفوسیت‌ها (۱۱)، جلوگیری از مهاجرت لنفوسیت‌های تحریک شده توسط IL-8 و IL-1 به جایگاه التهاب (۱۲)، مهار آزاد سازی PDGF و ترومبوکسان (۱۳)، مهار آزادسازی PAF و چسبندگی گلبول‌های سفید و افزایش نفوذپذیری عروق ناشی از LTB4 (۱۴)، مهار آزاد سازی کلسیم از نوتروفیل‌ها و به دنبال آن مهار PLA2 و فاگوسیتوز (۱۵) اشاره کرد.

اعمال زیادی از سلول‌ها وابسته به کلسیم است که از جمله می‌توان به انقباض عضله صاف، آزاد سازی میانجی‌های شیمیایی، شروع و تداوم ایمپالس عصبی، حرکت عوامل التهابی، ترشح مواد شیمیایی از ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال شده اشاره نمود. با توجه به این مسایل احتمالاً کلسیم یک یون موثر دخیل در فرایند التهاب می‌باشد (۱۶). کلسیم با افزایش LTB4 می‌تواند باعث چسبندگی گلبول‌های سفید به اندوتلیال عروق و افزایش مهاجرت گلبول‌های سفید به مکان التهاب شود (۱۴). اسید آراشیدونیک می‌تواند با ایجاد تغییرات کانال‌های کلسیمی و تغییر در مقدار کلسیم داخل سلولی اثرات خود را اعمال کند (۱۷). همچنین کلسیم باعث فعال شدن آنزیم سازنده NO (۱۸) و فعال شدن آنزیم‌های PLA2 و PLC و به دنبال آن افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها و ترومبوکسان‌ها شود (۱۳،۱۲). با توجه به نقشهای عملکردی وسیع وراپامیل و تایید اثرات مثبت آن در ایسکمی مغزی، در این تحقیق اثر محافظتی وراپامیل بر روی سلول‌های هرمی CA1 هیپوکامپ رت نر بالغ بررسی شد.

مواد و روشها

دراین مطالعه تجربی، ۲۴ سر رت نر بالغ نژاد ویستار به وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم به طور تصادفی انتخاب شدند. آنها از حیوان خانه دانشکده پزشکی رشت تهیه شده و تحت شرایط استاندارد با دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۳±۲۱ درجه سانتی گراد نگهداری و دسترسی کامل به آب آشامیدنی و غذای کافی قرار گرفتند. پودر وراپامیل اهدایی شرکت داروسازی سبحان رشت به مقدار ۱۰mg/kg برای گروه درمان استفاده شد. پودر توزین شده در ۰/۵ میلی‌لیتر نرمال سالین حل گردید و ۱ ساعت قبل و بعد از ایسکمی- ریپرفیوژن به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۹).

رت‌ها بطور تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند:

۱. گروه شاهد: در این گروه فقط محلول کتامین (۱۰۰mg/kg) و گزیلازین (۱۰ mg/kg) جهت بیهوشی استفاده گردید و هیچ مداخله‌ای روی حیوانات انجام نشد.

۲. گروه ایسکمی: بعد از بیهوشی، شریان کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه کلامپ شده و سپس ریپرفیوژن در آنها صورت گرفت.

۳. گروه درمان: بعد از بیهوشی و ایسکمی- ریپرفیوژن، داروی وراپامیل (۱۰mg/kg) را ۱ ساعت قبل و بعد از ایسکمی- ریپرفیوژن بصورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

۴.گروه حامل یا vehicle: بعد از بیهوشی و ایسکمی- ریپرفیوژن تزریق داخل صفاقی ماده حامل نرمال سالین (Nacl ٪ ۰/۹ به عنوان حلال وراپامیل) در آنها صورت گرفت.

تمامی روش‌های مورد استفاده در این پژوهش مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی گیلان برای استفاده از حیوانات آزمایشگاهی بود و حیوانات در بیهوشی کامل و بدون درد ذبح شدند.

حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۱۰۰mg/kg) و گزیلازین (۱۰mg/kg) بیهوش شدند و سپس تحت شرایط استریل برشی در ناحیه قدامی گردن به اندازه ۲cm ایجاد شد تا هر دو شریان کاروتید مشترک در معرض دید قرار گیرند. با ایجاد برش در غلاف کاروتید عصب واگ شناسایی و جدا گردید و دقت شد تا هنگام کلامپ شریان دچار تحریک و آسیب نگردد. سپس هر دو شریان کاروتید مشترک توسط میکروکلامپ مخصوص به مدت ۲۰ دقیقه مسدود شدند و جهت ایجاد ریپرفیوژن، کلامپ‌ها برداشته شدند تا جریان خون به طور طبیعی در عروق مغز برقرار شود. حیوانات ۴ روز پس از شروع ایسکمی ذبح و مغز آنها از طریق کرانیوتومی از جمجمه خارج گردید و برای فیکساسیون داخل محلول فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. بعد از انجام مراحل پاساژ بافتی و تهیه لام، جهت بررسی میزان مرگ و میر سلولی از رنگ آمیزی نیسل استفاده گردید. سپس مقاطع بافتی رنگ آمیزی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

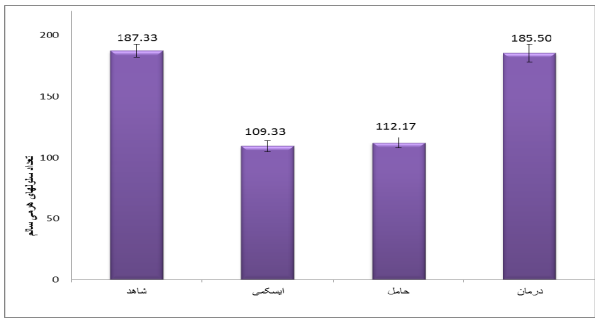
شده را با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار دادیم.

از رنگ آمیزی نیسل برای شناسایی اجسام نیسل در سیتوپلاسم نورون‌ها به کار رفت. در این روش اجسام نیسل به رنگ بنفش-آبی دیده می‌شوند. این رنگ آمیزی معمولا برای شناسایی ساختار پایه‌ای نورون‌های سالم از نورون‌های تخریب شده در بافت مغز و طناب نخاعی استفاده می‌شود (۲۰). پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع کرونال با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت ۱۰µ در فاصله ۵-۲/۳ میلی متری از خلف برگما (Bregma) تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل گردیدند و توسط روش نیسل رنگ آمیزی شدند. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی و فقط نورون‌های هرمی شکلی 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 و ۳ فتومیگروگراف با فاصله حداقل ۴۰ میکرون بصورت تصادفی انتخاب و سلول های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ آنها توسط نرم افزار image tools شمارش شدند و میانگین آنها محاسبه گردید.

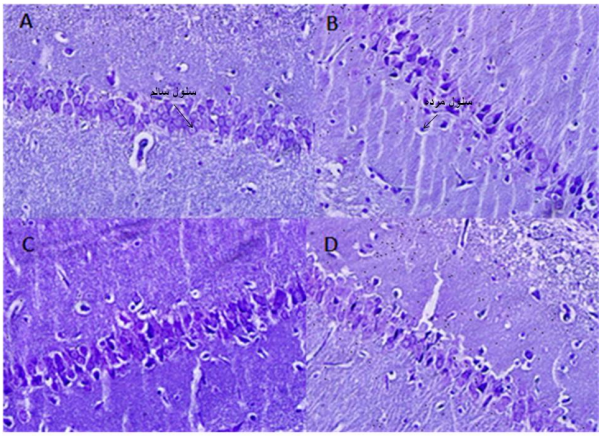
پس از وارد کردن داده‌ها در نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰، نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk مورد بررسی قرار گرفت. نتایج توصیفی گروه‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه و گزارش گردید و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت معنی‌دار بودن تفاوت‌ها، مقایسه دو به دوی گروه‌ها با استفاده از آزمون توکی Tukey انجام شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

انسداد شریان‌های کاروتید مشترک راست و چپ به مدت ۲۰ دقیقه باعث کاهش تعداد قابل ملاحظه‌ای در سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ شد، به طوری که اختلاف آماری بین گروه شاهد و ایسکمی معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در این تحقیق رنگ آمیزی کرزیل ویوله (نیسل) وضعیت سلول‌های سالم و دژنره شده را در ناحیه تحت بررسی نشان داد. میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم درناحیه CA1 هیپوکامپ به ترتیب در گروه شاهد ۱۳/۸۵±۱۸۷/۳۳، در گروه ایسکمی ۹/۷۱±۱۰۹/۳۳، در گروه حامل یا Vehicle ۱۰/۸۳±۱۱۲/۱۷ و در گروه درمان ۱۰/۵۴±۱۸۵/۵۰ بود (شکل و نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه های شاهد، ایسکمی، حامل(نرمال سالین)ودرمان. * میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم گروه درمان (دریافت کننده ۱۰mg/kg داروی وراپامیل) به طور معنی‌داری از سایر گروه‌ها (به جز گروه شاهد) بیشتر است (p<۰/۰۵).



شکل ۱- فتومیکروگراف از مقاطع کرونال(کرزیل ویوله) از ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی. A: گروه شاهد، B: گروه ایسکمی، C: گروه حامل، D: گروه درمان (دریافت کننده 10mg/kg داروی وراپامیل). رنگ آمیزی نیسل، بزرگنمایی ۴۰۰×

اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه ایسکمی و گروه شاهد مشاهده شد (P<۰/۰۵). حیوانات درمان شده با وراپامیل مرگ سلولی کمتر و تراکم سلولی بیشتری در مقایسه با گروه ایسکمی داشتند. کمترین تعداد سلول‌های دژنره شده بعد از گروه شاهد در گروه درمان (دریافت کننده ۱۰mg/kg داروی واپامیل) بود. تعداد سلول‌های هرمی سالم در ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه درمان (دریافت کننده ۱۰mg/kg داروی وراپامیل) با گروه شاهد تفاوت یا کاهش معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵)، در حالی که تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA1 هیپوکامپ در گروه ایسکمی نسبت به گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵). اختلاف بین گروه حامل و شاهد نیز معنی‌دار بود که این موضوع نشان می‌دهد که ماده حامل نرمال سالین ۰/۹٪ که به عنوان حلال وراپامیل در پژوهش حاضر استفاده شده، فاقد اثر محافظتی بر روی

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

سلولهای هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌باشد. اختلاف آماری بین گروه درمان (دریافت کننده ۱۰mg/kg داروی وراپامیل) و گروه‌های ایسکمی و حامل نیز معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم در ناحیه CA1 گروه درمان، بعد از گروه شاهد از سایر گروه‌ها بیشتر بود (شکل ۱ و نمودار ۱). مقایسه مقاطع بافتی تهیه شده در گروه‌های ایسکمی و حامل نشان دهنده افزایش تعداد سلولهای آسیب دیده در ناحیه CA1 بود، در حالی که این تعداد در گروه‌های شاهد و درمان بسیار کم بود. از نظر تعداد سلول‌های هرمی سالم، بین گروه‌های ایسکمی و حامل تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).

بحث

این بررسی نشان داد که با استفاده از دوز mg/kg ۱۰ وراپامیل می‌توان از مرگ سلول‌های عصبی ناحیه CA1 هیپوکامپ طی ایسکمی/ ریپرفیوژن گذرا جلوگیری کرد. بررسی‌های انجام شده حاکی از این می‌باشد که فاکتور TNFα که به عنوان سیتوکین پیش التهابی می‌باشد، در مراحل اولیه التهاب در بافت‌ها رها می‌شود (۲۱). این فاکتور بعد از ایجاد ایسکمی مغزی در سلول‌های عصبی آزاد می‌شود و بعد از ۶ تا ۱۲ ساعت به بیشترین میزان خود می‌رسد (۲۳،۲۲) که می‌تواند به همراه گلوتامات در بافت عصبی موجب مرگ سلول عصبی شود (۲۴). انواع زیادی از مکانیسم‌های محافظتی و ضد التهابی بلوک کننده‌های کانال کلسیمی طی بررسی‌های مختلف توسط بسیاری از محققین مورد بررسی قرار گرفته است، به طوری که این دسته دارویی می‌تواند با مهار تولید یا فعال شدن NO از طریق مهار کننده‌های کانال کلسیم (۱۸)، مهار تولید و بیان ژن گیرنده IL-2 در لنفوسیت‌ها (۱۱)، عملکرد مشابه با عملکرد ضد التهابی گلوکوکورتیکوییدها (۲۵)، مهار مهاجرت لنفوسیت‌ها به موضع التهاب (۱۲)، مهار رهایش PAF و چسبندگی گلبول‌های سفید و همچنین مهار افزایش نفوذ پذیری ناشی از LTB4 (۱۴)، مهار انقباض سلول‌های پری‌سیت عروق (۲۶،۱۴)، مهار افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی به دنبال تولید سوپراکسید و همچنین مهار افزایش ویسکوزیته خون (۲۶) اثرات محافظتی خود را انجام دهد. بررسی داده‌های حاصل از این مطالعه نیز یافته‌های فوق را تایید می‌کند و اشاره به این دارد که داروی وراپامیل به طور چشمگیری از تخریب سلول‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ می‌کاهد. توافق هایی نیز وجود دارد که اثرات ضدالتهابی این ترکیبات ممکن است از طریق فعالیت‌های غیرمرتبط با مهار کانال کلسیم بروز کند که از جمله آن می‌توان مهار گیرنده سروتونین (۲۵)، مهار ترشح پرولاکتین (۱۷) و مهار تولید IL-1 توسط وراپامیل (۱۱) را نام برد. اثر حفاظتی داروی وراپامیل نیز به دلیل جلوگیری از ورود کلسیم به داخل سلول و با دارا بودن اثر ضد التهابی بر سلول‌های بافت عصبی وراپامیل به صورت invivo و invitro به اثبات رسیده است، به طوری که Zhou و همکارانش در سال ۲۰۰۴ با استفاده از وراپامیل از آپوپتوز ناشی از مصرف آمفتامین در سلول‌های مخچه جلوگیری کردند (۲۷). از طرف دیگر Lee و همکارانش در سال ۲۰۰۵، با استفاده از وراپامیل از مرگ سلول‌های عصبی قشر مغز ناشی از پروتیین بتا آمیلوییید جلوگیری کردند (۲۸). Yuxin Liu و همکارانش در سال ۲۰۱۱، اثر محافظتی وراپامیل را با مکانیسم دیگری نسبت به مطالعات قبلی مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که این دارو از بیش فعالی میکروگلیاها با استفاده از کاهش تولید سوپر اکسید جلوگیری می‌کند و باعث محافظت سلول‌های عصبی می‌شود (۱۰). از طرفی تحقیقات نشان داده که P-gp یا P-glycoprotein (یک گلیکوپروتئین واقع در غشاء برخی سلول‌ها از جمله سلول‌های اندوتلیال سد خونی-مغزی بوده و نقشی تعیین کننده در تبادل مواد در این ناحیه دارد) موجب عبور فاکتورهای التهابی از سد خونی-مغزی می‌گردد (۲۹) و وراپامیل با مهار عملکرد آن مانع از عبور سیتوکین‌های التهابی نظیر برخی از انترلوکین‌ها و TNF-α از این سد می‌شود، در نتیجه مانع از بروز آسیب به نورون‌ها می‌گردد (۳۰). همان طور که اشاره شد تاکنون مطالعات زیادی بر روی اثرات وراپامیل از جمله اثرات محافظت کننده عصبی، تاثیرات ضد التهابی و اثرات محافظ عروقی، بعد از ایسکمی مغزی انجام شده است، اما تا کنون مطالعه‌ای در مورد تاثیر این دارو بعد از ایسکمی مغزی در ناحیه CA1 هیپوکامپ انجام نشده بود و همان طوری که در این مطالعه دیده شد، داروی وراپامیل با دارا بودن خاصیت ضد التهابی از بروز التهاب و آسیب‌های اکسیداتیو جلوگیری کرده و از تخریب سلولی بعد از ایسکمی مغزی می‌کاهد.

با توجه به موارد فوق به نظر می‌رسد که استفاده از 10mg/kg داروی وراپامیل ۱ ساعت قبل و ۱ ساعت بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن می‌تواند به حفظ نورون‌های پیرامیدال CA1 هیپوکامپ کمک کرده و باعث کاهش صدمات ناشی از ایسکمی مغزی شود. لذا پیشنهاد می‌شود برای تایید نتایج این تحقیق تاثیر این دارو در نواحی دیگر حساس به ایسکمی نیز مورد مطالعه قرار گیرد و با نتایج مطالعه حاضر مقایسه شود.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله تشکر صمیمانه خود را از مسئولین آزمایشگاه تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، آزمایشگاه بافت شناسی و جنین شناسی دانشکده پزشکی رشت و مسئول محترم حیوان خانه دانشکده پزشکی رشت جناب آقای مروتی اعلام می‌دارند. همچنین از شرکت داروسازی سبحان رشت به منظور اهدای داروی وراپامیل سپاسگزاری می‌شود.

REFERENCES

1. Bokura H, Robinson RG. Long-term cognitive impairment associated with caudate stroke. Stroke 1997; 28: 970-75.
2. Bradvik B, Sonesson B, Holtas S. Spatial impairment following right hemisphere transient ischemic attacks in patients without carotid artery stenosis. Acta Neurologica Scandinavica 1989; 80: 411-18.
3. Godefroy O, Rousseaux M, Pruro JP, Cabarrt M, Leys D. Neuropsychological changes related to unilateral lenticostriate infarcts. J Neurol Neurosurg Psychiatry Pract Neurol 1994;57: 480-85.
4. Elzawahry H, Hernandez-Frau PE, Behrouz R, Clark M.W. Reperfusion injury in stroke. 2009; Available from: http:// emedicine medscape.com/article/1162437-overview.
5. Morioka T, Kalehu AN, Streit WJ. Progressive expression of immunomolecules on microglial cells in rat dorsal hippocampus following transient forbrain ischemia. Acta Neuropathologica 1992; 83: 149-57.
6. Hossman KA. Post-ischemic resuscitation of the brain: Selective vulnerability versus global resistance. Prog Brain Res 1985; 63: 3-17.
7. Pulsinelli WA, Brieley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. Stroke 1979; 10:267-72.
8. 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.
9. Petito CK, Feldmann E, Pulsinelli WA, Plum F. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. Neurology 1987; 37: 1281-86.
10. Liu Y, Lo YC, Qian L, Crews FT, Wilson B, Chen HL, et al. Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation. Neuropharmacology 2011;60:373-80.
11. Weir MR, Peppler R, Gomolka D, Handwerger BS. Evidence that the antiproliferative effect of verapamil on afferent and efferent immune responses is independent of calcium channel inhibition. Transplantion 1992;54:681-85.
12. Bacon KB, Westwick J, Camp RD. Potent and specific inhibition of IL-8, IL-1α- and IL-1β- induced in vitro human lymphocyte migration by calcium channel antagonists. Biochem Biophys Res Commun 1989; 165:349-54.
13. Kahn NN. Platelet-stimulated thrombin and PDGF are normalized by insulin and Calcium channel blockers. Am J Physiol 1999;276:E856-62.
14. Rosen B. influence of calcium on the in vivo flow of leukocytes and erythrocytes. Prog Appi Microcirc 1989;67-68.
15. Rosales C, Brown EJ. Calciumme channel blockers nifedipine and diltiazem inhibit calcium release from intracellular stores in nuurophils. J Biol Chem 1992;267:1443-48.
16. Middleton E, Buffalo NY. Calcium antagonists and asthma. J Allergy Clin Immunol 1985;76:341-46.
17. Roudbaraki MM, Vacher P, Drouhault R. Arachidonic acid increases cytosolic calcium and stimulates hormone release in rat lactotrophs. Am J Physiol 1995; 268:E1215-23.
18. Southan GJ, Szabo C. Selective Pharmacological inhibition of distinct nitric oxide synthase informs. Bochem Pharmacol 1996;51:383-94.
19. Céspedes-Rubio A, Jurado FW, Cardona-Gómez GP. P120 catenin/αN-catenin are molecular targets in the neuroprotection and neuronal plasticity mediated by atorvastatin after focal cerebral ischemia. J Neurosci Res 2010; 88: 3621-34.
20. Kiernan JA, ed. Histological, histochemical methods. 3rd edition. Oxford: Butterworth Heinemann; 1999.
21. Nawashiro H,Tasaki K, Ruetzler CA, Hallenbeck JM. TNF-α pretreatment induces protective effects against focal cerebral ischemia in mice. J Cereb Blood Flow Metab 1997; 17: 483-90.
22. Buttini M, Apple K, Sauter A, Gebicke-Haerter PJ, Boddeke HWGM. Expression of tumor necrosis factor alfa after focal cerebral ischemia in the rat. Neuroscience 1996; 71: 1-16.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

23. Liu T, Clark RK, McDonnell PC, Young PR, White RF, Barone FC, et al. Tumor necrosis factor-alfa expression in ischemic neurons. Stroke1994; 25, 1481-88.

24. Zou JY, Crews FT. TNFα potentiates glutamate neurotoxicity by inhibiting glutamate uptake in organotypic brain slice cultures: Neuroprotection by NFKB inhibition. Brain Res 2005; 1034: 11-24.

25. Masi AT, Bijlsma WJ, ChikanzaI C, Pitzlic C, Cutolo M. Neuroendocrine, immunologic and microvascullar systems interactions in rheumatoid arthritis: physiophathologenetic and therapeutic perspectives. Semin Arthritis Rheum1999;29:65-81.

26. Fujishima Y, Hara H, Shimazawa M, Yokota K, Sukamoto T. The effects of anovel Ca2+ channel blocker,KB-2796, on5-HT- induced responses. Nippon Yakurigaku Zasshi 1994;104:19-29.

27. Zhou JL, Liang JH, Li CL. Inhibition of methamphetamine-induced apoptosis by the calcium channel blocker verapamil in rat cerebellar neurons. Beijing Da Xue Xue Bao 2004; 36: 361-65.

28. Lee BY, Ban JY, Seong YH. Chronic stimulation of GABAA receptor with reduces amyloid beta protein (25e35)-induced neurotoxicity in cultured rat cortical cells. Neurosci Res 2005; 52: 347-56.

29. Pawlik A, Baśkiewicz-Masiuk M, Machaliński B, Safranow K, Gawrońska-Szklarz B. Involvement of P-glycoprotein in the release of cytokines from peripheral blood mononuclear cells treated with methotrexate and dexamethasone. J Pharm Pharmacol 2005; 57:1421-25.

30. Hsiao P, Lucy Sasongko L, Link JM, Mankoff DA, Mark Muzi M, Collier AC, Unadkat JD. Verapamil P-glycoprotein transport across the rat Blood-Brain Barrier: Cyclosporine, a concentration inhibition analysis, and comparison with human data. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317: 704-10.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]