

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی  
دوره ۱۴، شماره ۲: از ۷۵-۸۲  
تابستان ۱۳۹۰

## بررسی نقش جاذب رادیکال‌های اکسیژن در پدیده حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورموباریک بر حجم سکنه مغزی حاصل از ایسکمی در رت

مهديه عاشق‌آبادی<sup>۱</sup>، محمدرضا بیگدلی

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران  
۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

پذیرش مقاله: ۹۰/۰۴/۲۲

دریافت مقاله: ۹۰/۰۱/۲۹

### چکیده

**هدف:** مطالعات اخیر نشان داده است که استفاده از اکسیژن با غلظت بالا (هایپرکسی ۹۵ درصد) در فشار طبیعی جو (نورموکسی) به صورت متناوب یا پیوسته می‌تواند آسیب‌های ناشی از سکنه مغزی را کاهش دهد. هدف از این تحقیق بررسی اثر اکسیژن رادیکالی در تحمل به ایسکمی مغزی بعد از تیمار با هایپرکسی نورموباریک به صورت متناوب در بافت مغزی رت در محیط درون‌بدنی است.

**مواد و روش‌ها:** رت‌های نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ الی ۳۵۰ گرم در دو گروه اصلی آزمایشی به مدت ۶ روز در معرض ۴ ساعت اکسیژن ۹۰ درصد (HO) و گروه اصلی کنترل در معرض اکسیژن اتاق ۲۱ درصد در فشار ۱ اتمسفر (RA) داخل جعبه مخصوص قرار گرفتند. هر گروه اصلی به سه زیرگروه فرعی تقسیم شدند. زیرگروه اول هیچ ماده‌ای دریافت نکرد (RA و HO) و زیرگروه‌های دوم و سوم نیم ساعت قبل از قرارگیری در جعبه اکسیژن به ترتیب سالیین (RA-S و HO-S) و دی‌متیل تیواوره (RA-MT و HO-MT) دریافت کردند. رت‌ها ۲۴ ساعت بعد در معرض جراحی ایسکمی مدل انسداد شریان میانی مغزی قرار گرفتند. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی نوبت به ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد رسید. آن‌گاه رفتارهای شاخص نقص نورولوژیک و حجم سکنه مغزی بررسی شدند.

**نتایج:** میانگین امتیازهای نقص نورولوژیک در گروه RA، RA-MT، RA-S، HO-MT، HO-S، HO و به ترتیب ۱/۸۵، ۱/۷۱، ۲/۴۲، ۲/۱۴، ۰/۴۲، ۰/۵۷ بود. همچنین حجم سکنه در گروه کنترل نشان می‌دهد که کاهش معنی‌دار حجم سکنه با پیش‌شرطی‌سازی هایپرکسی نورموباریک رخ می‌دهد در حالی که با مصرف دی‌متیل تیواوره این اثر تا حد زیادی از بین می‌رود.

**نتیجه‌گیری:** حفاظت عصبی بعد از تیمار با هایپرکسی نورموباریک به طور متناوب به مقدار زیادی به واسطه رادیکال‌های اکسیژن صورت می‌گیرد.

**کلیدواژگان:** حفاظت عصبی، سکنه مغزی، هایپرکسی نورموباریک، نقص‌های نورولوژیک، رادیکال‌های آزاد اکسیژن

### ۱- مقدمه

تحریکات آسیب‌رسان در دوزهای پایین و کم، البته زیر آستانه آسیب‌رسان به سلول، پاسخ‌سازشی القا می‌کند که مغز

\*نشانی مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، کدپستی: ۱۹۸۳۹۶۳۱۱۳  
Email: bigdelimohammadreza@yahoo.com

(Peroxygenation) و به‌طور مؤثرتری HO مغز را در برابر ایسکمی دایمی کورتکس محافظت می‌کند. نتایج همچنین نشان می‌دهند که تیمار با HO مؤثرتر از پیش‌درمان با هایپرکسی نورموباریک (Normobaric Hyperoxia) در ایسکمی آزمایشی موقتی است و داده‌های حاصل از حجم سکنه و نقص‌های عملکردی گویای این مطلب است. پیش‌تیمار با هایپرکسی، از میزان حجم سکنه مغزی و مرگ سلولی با مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (Apoptosis) در مراحل اولیه و تأخیری می‌کاهد [۸]. یوان (Yuan) و همکاران نشان دادند که تیمار با اکسیژن ۹۵ درصد نورموباریک تولید نیتریک اکساید پس از ایسکمی مغزی را به تأخیر انداخته و کاهش می‌دهد. با توجه به مطالعات اخیر، حمله ایسکمی موقت که به‌عنوان پنومبرای ایسکمی (Ischemic Penumbra) مطرح می‌شود، یک هدف ایده‌آل برای درمان از طریق هایپرکسی نورموباریک است [۹]؛ بنابراین شرایط اکسیداتیو و رادیکال‌های اکسیژن نقش مهمی در پیش‌شرطی‌سازی مغز ایفا می‌کند.

هدف این پژوهش بررسی نقش اکسیژن‌های رادیکالی در پدیده حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورموباریک متناوب (Intermittent HO: InHO) است.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- طراحی آزمایش

در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۶۱ رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ الی ۳۵۰ گرم در دوره دوازده ساعته تاریکی-روشنایی در دمای ۲۲ درجه سلسیوس در مدت مطالعه نگهداری شدند. این تحقیق در بهار و تابستان ۱۳۸۹ در آزمایشگاه تحقیقات فیزیولوژی اعصاب و قلب دانشگاه شهید بهشتی انجام شد. رت‌ها در دو گروه اصلی آزمایشی (هریک به تعداد ۲۱ رت) به مدت ۶ روز در معرض ۴ ساعت اکسیژن ۹۰ درصد (HO) و گروه اصلی کنترل در معرض اکسیژن اتاق ۲۱ درصد در فشار ۱ اتمسفر (RA) داخل جعبه مخصوص قرار می‌گرفتند. سپس هر گروه اصلی به سه زیرگروه فرعی شامل

را در برابر استرس‌های دیگر حاصل از همین تحریکات آسیب‌رسان (تحمل: Tolerance) یا دیگر تحریکات آسیب‌رسان (تحمل متقابل: Cross Tolerance) حفاظت می‌کند [۱]. تحمل به ایسکمی (Ischemic Tolerance) یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های درون‌زاد مسئول افزایش تحمل بافت مغز در برابر آسیب‌های مغزی بعد از سکنه مغزی است. ایسکمی مغزی موجب رها شدن بیش از حد اسیدآمین‌های تحریکی، فعال شدن گیرنده‌های آن‌ها و در نتیجه ورود کلسیم به درون سلول، اختلالات الکتروفیزیولوژیکی و متابولیکی، پراکسیداسیون لیپید و سایر فرایندهای اکسیداتیو می‌شود [۲]. ایسکمی-خون‌رسانی مجدد، فرایندی به نام استرس اکسیداتیو (Oxidative Stress) را به‌راه می‌اندازد که خود آن آسیب ایسکمی را تشدید می‌کند [۳]. استرس اکسیداتیو می‌تواند موجب تشکیل نیتریک اکسید و سوپر اکسید شود که آشفستگی در تولید یا متابولیسم هریک از این دو می‌تواند عوارض آسیب‌شناسی داشته باشد [۴]. به مقاومت در قبال آسیب ایسکمی، تحمل به ایسکمی می‌گویند که می‌توان آن را در اندام‌هایی چون قلب، کلیه، کبد، ماهیچه اسکلتی، روده کوچک، شش و همچنین مغز به‌وجود آورد [۱].

رادیکال‌های آزاد اکسیژنی که توسط اکسیژن هایپرباریک (Hyperbaric Oxygen: HO) تولید می‌شود به‌عنوان آغازگرهای مکانیسم القای حفاظت عصبی عمل می‌کند، فرایند مزبور در نورون‌های هیپوکامپ (Hippocampus) جریبل‌ها (Gerbils) شناخته شده است [۵]. وادا (Wada) و همکارانش ثابت کردند که استفاده مکرر از HO، مقاومت را در برابر آسیب ایسکمی بعدی در نورون‌های CA<sub>1</sub> هیپوکامپ جریبل القا می‌کند و مقاومت در برابر آسیب ایسکمی نورونی با پیش‌تیمار مکرر هایپرکسی هایپرباریک (Hyperbaric Hyperoxia) احتمالاً از طریق القای سنتز HSP72 است. HO حفاظت عصبی در مقابل آسیب ایسکمی مغزی به‌وجود می‌آورد [۶].

پیش‌شرطی‌سازی با اکسیژن پیوسته، القاگر حفاظت عصبی در مغز رت از طریق شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد اکسیژنی است [۷]. پراکسیژن کردن نورموباریک (Normobaric

(Longa) و همکارانش انجام شد [۱۰]. به‌طور خلاصه تحت جراحی میکروسکوپی، یک نخ بخیه نایلون از طریق تنه ECA (External Carotid Artery) وارد رگ شریانی راست شد و تا رسیدن به ACA (Anterior Cerebral Artery) از میان ICA (Internal Carotid Artery) با پتریگوپالاتین (Pterygopalatine) بسته ادامه داده شد. در اثر تماس نخ بخیه و ACA جریان خون از هر طرف به Middle MCA (Middle Cerebral Artery) بسته شد. این بسته شدن از طریق احساس مقاومت و در پیشروی نخ و ورود حدود ۲۰ میلی‌متر طول نخ از تنه ECA مشخص شد. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی، برقراری مجدد جریان خون صورت گرفت. دمای بدن از طریق رکتوم (Rectum) اندازه‌گیری شد و در حدود ۳۷ درجه سلسیوس حفظ شد.

## ۲-۴- ارزیابی رفتاری حاصل از سکتة

معاینه‌های نورولوژیک بعد از ۲۴ ساعت از خون‌رسانی مجدد انجام شد. از شروع انسداد تا قربانی شدن حیوان مراقبت‌های ویژه انجام شد. یافته‌های نورولوژیکی در ۵ مقیاس دسته‌بندی شد: شماره صفر (۰) هیچ‌گونه عارضه نورولوژیک نشان نمی‌دهد؛ شماره یک (نارسایی کامل در انتهای پنجه‌های جلویی) که یک نقص نورولوژیک کانونی خفیف در نظر گرفته می‌شود. شماره دو (به چپ چرخیدن) نقص نورولوژیک کانونی متوسط؛ شماره سه (افتادن سمت چپ) نقص کانونی شدید؛ رت‌های شماره ۴ به‌طور خودبه‌خودی نمی‌توانند راه بروند و سطح هوشیاری پایین دارند و رت‌هایی که طی ۲۴ ساعت بعد جراحی می‌میرند در صورتی که بعد از رنگ‌آمیزی بخش وسیعی از مغزشان آسیب دیده باشد و مرگ منحصر به سکتة مغزی باشد، به آن‌ها شماره ۵ داده می‌شود [۱۱].

## ۲-۵- ارزیابی حجم آسیب بافتی ناشی از سکتة مغزی

چون رت‌ها معمولاً بعد از ۷۲ ساعت از شروع انسداد می‌میرند، بعد از ۲۴ ساعت ارزیابی رفتاری انجام شد. مغز را

زیرگروه اول، دوم و سوم (هریک به تعداد ۷ رت) تقسیم شدند. هر دو گروه اصلی قبل از قرارگیری در جعبه اکسیژن به ترتیب نیم ساعت قبل از هر بار تیمار هیچ ماده (RA و HO) سالین (Saline) (RA-S و HO-S) با دوز ۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم، و دی‌متیل تیواوره (Dimethylthiourea) (RA-MT و HO-MT) (Merck، آلمان) با دوز ۱۰ درصد ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به‌منظور ارزیابی نقش رادیکال‌های اکسیژن دریافت کردند. سپس بعد از ۲۴ ساعت به‌منظور ایجاد ادم مغزی در معرض جراحی ایسکمی مدل انسداد شریان میانی مغزی (Middle Cerebral Artery Occlusion: MCAO) قرار گرفتند. بعد از ۶۰ دقیقه ایسکمی نوبت به ۲۴ ساعت خون‌رسانی مجدد رسید. آن‌گاه امتیازهای نقص نورولوژیک (Neurologic Deficit Score: NDS) و حجم آسیب مغزی بررسی شد.

## ۲-۲- جعبه‌های پیرکسی

تعداد ۷ رت در داخل یک جعبه که تمامی درزهای آن به‌طور کامل گرفته شده در ابعاد ۶۵×۴۵×۳۵ سانتی‌متر با دو مجرای ورودی و خروجی هوا قرار گرفت. ماده سودا لایم (Soda Lime) (جاذب دی‌اکسید کربن) در داخل جعبه قرار گرفت تا دی‌اکسید کربن تولیدی را جذب کند و احتباس دی‌اکسید کربن در جعبه اکسیژن رخ ندهد. بدین ترتیب، امکان تغییر غلظت گاز داخل جعبه به حداقل می‌رسد. اکسیژن خالص (۹۰ درصد) یا هوای اتاق به میزان ۵ لیتر در دقیقه برای تیمار حیوانات به جعبه هوا متصل شد. توسط اکسیژن‌متر که دارای الکتروود حسگر اکسیژن است، میزان غلظت اکسیژن و همچنین دما اندازه‌گیری شد.

## ۲-۳- MCAO

رت‌ها بعد از توزین، با داروی کلرات هیدرات (Merck، آلمان) به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش شدند. جراحی مدل‌سازی MCAO مطابق دستورالعمل لونگا

فرستاده شد. مقدار پایه جریان خون در وضعیت پایدار و سپس بعد از فرستادن نخ به داخل رگ اندازه‌گیری شد و مقدار آن به صورت درصدی از مقدار پایه بیان شد. جریان سنجی ۳۰ دقیقه قبل از شروع ۶۰ دقیقه ایسکمی و ۳۰ دقیقه بعد از پایان ایسکمی ادامه داشت [۱۳].

## ۷-۲- تجزیه و تحلیل آماری

میزان حجم آسیب بافتی آزمون آنوای یک‌سویه (one-way ANOVA) و NDS با استفاده از آزمون من‌ویتنی U (Mann-Whitney U) تجزیه و تحلیل شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean $\pm$ SEM) نمایش داده شد.  $P < 0/05$  از لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## ۳- نتایج

### ۳-۱- پارامترهای شرایط آزمایش

جدول ۱ محتوی اکسیژن داخل جعبه اکسیژن را در شرایط هایپرکسی و نورموکسی نورموباریک (Normobaric Normoxia) نشان می‌دهد. بر اساس ارزیابی‌های آزمایش گازهای خون شریانی (Arterial Blood Gases; ABG)، فشار اکسیژن شریانی در شرایط هایپرکسی بسیار بالاتر از فشار اکسیژن شریانی در شرایط نورموکسی است. میزان rCBF نیز به واسطه ارسال نخ به داخل شریان مرکزی مغز تا ۲۳ درصد کاهش می‌یافت که نشان دهنده انسداد شریان مرکزی مغز است (شکل ۱).

به سرعت خارج نموده و آن را در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه در سالیین سرد قرار داده شد. آن‌گاه مغزهای مورد نظر رت‌ها را در ماتریکس مغز قرار داده و به‌طور کرونال (Coronal) به مقاطع ۲ میلی‌متر برش داده شد. این مغزها به مدت ۱۵ دقیقه در محلول ۲ درصد ۲، ۳، ۵، تری فنیل تترازولیوم کلراید (2,3,5- Triphenyl Tetrazolum Chloride: TTC) در دمای ۳۷ درجه سلسیوس برای رنگ‌آمیزی حیاتی انکوبه شد. سپس از برش‌ها با استفاده از دوربین دیجیتال (DSC- W210) قابل اتصال به کامپیوتر عکس‌برداری شد. آن‌گاه مساحت ناحیه آسیب بافتی (مناطق که رنگ نمی‌گرفت) هر برش با استفاده از نرم‌افزار Image Tool UTHSCSA اندازه‌گیری شد و با ضرب کردن مساحت‌های مذکور در ضخامت ۲ میلی‌متر و جمع اعداد حاصل از ۸ برش حجم ناحیه آسیب بافتی محاسبه شد [۱۲].

### ۶-۲- جریان‌سنجی لیزرداپلر (Laser Doppler)

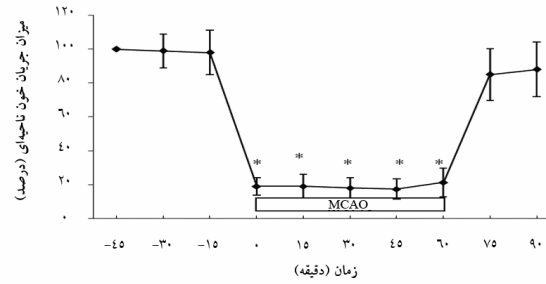
جریان‌سنج لیزر (MBF3D, Moor instrument, Axminster, UK) برای ثبت جریان خون منطقه‌ای (Regional Cerebral Blood Flow: rCBF) استفاده شد. پروب (Probe) جریان‌سنج لیزرداپلر در سطح مغز قرار داده شد. با استفاده از دستگاه استیوتکس (ActiveX) و مته دندانپزشکی با سرعت پایین، سوراخی به قطر ۲ میلی‌متر در بالای جمجمه به نقشه ۱ میلی‌متر خلفی و ۵ میلی‌متر جانبی از نقطه برگما (Bregma) در سمت راست ایجاد شد. سوزن پروب به داخل این سوراخ برده شد و در بالای سخت شامه که رگ خونی دیده می‌شد

جدول ۱ نتایج اندازه‌گیری ABG و فرکانس تنفس در پایان هر پیش تیمار

سرعت تنفس (واحد)	pH	فشار CO <sub>2</sub> (میلی‌متر جیوه)	فشار O <sub>2</sub> (میلی‌متر جیوه)	گروه‌های آزمایشی
۱/۴۳±۰/۰۶	۷/۴±۰/۰۴	۴۰±۱/۰۱	۹۳±۳/۵۴	RA
۱/۳±۰/۰۰۹	۷/۳۸±۰/۰۱	۴۰/۱±۰/۹۲	۳۵۳±۱۰/۳۲	HO
۱/۵±۰/۰۰۹	۷/۴±۰/۰۰۲	۳۹±۱/۰۳	۹۸±۲/۰۹	RA-S
۱/۲۹±۰/۰۰۶	۷/۴±۰/۰۰۱	۴۰/۱±۰/۸۶	۳۶۴±۱۱/۲۱	HO-S
۱/۵۱±۰/۰۰۷	۷/۴±۰/۰۰۳	۴۰±۰/۰۹	۹۵±۳/۰۶	RA-MT
۱/۳۴±۰/۰۰۸	۷/۳۹±۰/۰۰۱	۴۰/۴±۰/۷۲	۳۷۱±۱۲/۰۱	HO-MT

### ۳-۲- آثار InHO بر NDS

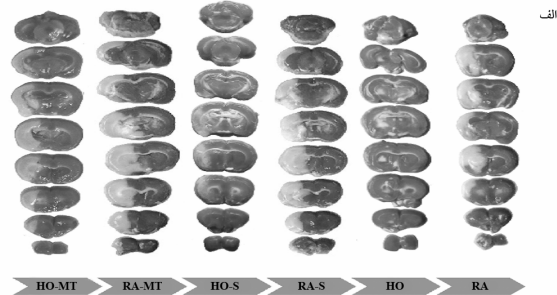
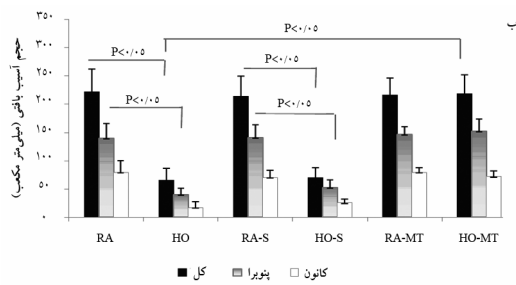
میان NDS به واسطه قرارگیری در معرض هایپرکسی نورموباریک به‌طور قابل ملاحظه کاهش می‌یابد، در حالی که در صورت استفاده از جاذب‌های اکسیژن رادیکالی قبل از هایپرکسی، آثار حفاظت عصبی تا حد زیادی کاهش می‌یابد. میان NDS در گروه‌های هایپرکسی نورموباریک با و بدون سالیین و دی متیل تیواوره و نورموکسی نورموباریک با و بدون سالیین و دی متیل تیواوره در جدول ۲ نشان داده شده است.



شکل ۱ منحنی تغییرات جریان خون منطقه‌ای قشر مغز (rCBF) قبل، حین، و بعد از ایسکمی

جدول ۲ توزیع تعداد NDS در هر گروه آزمایشی

شماره	گروه های آزمایشی	تعداد					تعداد کل	میانگین	تحلیل آماری
		۰	۱	۲	۳	۴			
۱	RA	۰	۲	۴	۱	۰	۷	۱/۸۵	۲-۱ معنی دار
۲	HO	۴	۲	۱	۰	۰	۷	۰/۵۷	۴-۱ معنی دار
۳	RA-S	۰	۱	۴	۱	۱	۷	۲/۴۲	۴-۲ بدون معنی
۴	HO-S	۴	۳	۰	۰	۰	۷	۰/۴۲	۶-۲ معنی دار
۵	RA-MT	۰	۳	۳	۱	۰	۷	۱/۷۱	۵-۳ بدون معنی
۶	HO-MT	۱	۱	۳	۱	۱	۷	۲/۱۴	۶-۴ معنی دار



شکل ۲ مقایسه اثر هایپرکسی نورموباریک متناوب بر حجم آسیب بافتی؛ الف) رنگ‌آمیزی برش‌های مغزی تیپیک که نشانگر نواحی سکنه (سفید) و نواحی سالم در گروه‌های آزمایشی مختلف است. ب) مقایسه مساحت کل، کانون و پنورا در گروه‌های مختلف

بدون سالیین و دی متیل تیواوره از نظر آماری معنی دار است. تفاوت گروه‌های مذکور نسبت به گروه دست نخورده نورموکسی نورموباریک نیز معنی دار است. کاهش حجم آسیب بافتی در برش‌های مغزی شکل ۲ نشان داده شده است که اثر

### ۳-۳- آثار InHO بر حجم آسیب بافتی

شکل ۲ نشان می‌دهد که هایپرکسی نورموباریک در مقایسه با نورموکسی نورموباریک (RA) باعث کاهش حجم آسیب بافتی می‌شود. تفاوت گروه‌های هایپرکسی نورموباریک با و

پدیده تحمل به ایسکمی حاصل از هایپرکسی را اثبات می‌کند و با یافته‌های نقص‌های نورولوژیک همخوانی دارد.

#### ۴- بحث

مدل MCAO (انسداد شریان مرکزی مغز) به واسطه نخ بخیه ایجاد می‌شود که یک مدل مطمئن و قابل تکرار در مدل‌های حیوانی سکنه مغزی است [۱۰]. دمای بدن، گازهای خون، ضربان قلب و فرکانس تنفس همگی طی آزمایش در محدوده طبیعی قرار داشتند. البته، در گروه‌های هایپرکسی به علت غلظت بالای اکسیژن، محتوی اکسیژن افزایش و فرکانس تنفس کاهش می‌یافت.

براساس نتایج این مطالعه InHO میزان NDS و حجم آسیب مغزی حاصل از سکنه مغزی را به‌طور معنی‌دار کاهش می‌دهد. این نتیجه در حالی است که اگر از دی‌متیل تیواوره به‌عنوان جاذب رادیکال‌های اکسیژن استفاده شود آثار حفاظت عصبی ناشی از هایپرکسی نورومباریک تا حد زیادی از بین می‌رود.

نتایج این پژوهش با سایر مطالعه‌ها در زمینه تحمل به ایسکمی که در مقدمه اشاره شد، مطابقت دارد [۱-۳]. تحمل به ایسکمی در بافت‌های مغزی مورد آزمایش براساس مدت زمان و مقدار غلظت اکسیژن متفاوت بوده است. بنابراین کمیت و کیفیت تجویز اکسیژن در القای تحمل به ایسکمی عوارض جانبی و مسمومیت‌های آن در بدن اهمیت دارد [۱۴].

پیش‌شرطی‌سازی می‌تواند مغز را در برابر آسیب حفاظت کند چه یک‌بار بعد از تحریک (پیش‌شرطی‌سازی کلاسیک، سریع یا زود هنگام) یا پس از یک تأخیر ۱ تا ۳ روزه (پیش‌شرطی‌سازی تأخیری) که حفاظت وابسته به سنتز پروتئین را القا کند [۱۴]. اغلب موارد (ولی نه همیشه) مابین پیش‌شرطی‌سازی زود هنگام و تأخیری، محرک یک پنجره زمانی حفاظت نشده را به‌جای می‌گذارد.

اگرچه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هایپرکسی در مغز رت به واسطه کاهش حجم آسیب بافتی و NDS حفاظت عصبی (Neuroprotection) را القا می‌کند، اما هایپرکسی آثار دیگری

نیز دارد که می‌تواند به واسطه آن‌ها تحمل به ایسکمی را در مغز رت تقویت نماید. این آثار عبارتند از: ۱) هایپرکسی می‌تواند باعث رگ‌زایی و افزایش تراکم عروق در واحد حجم شود. ۲) هایپرکسی می‌تواند باعث انسداد مولکول چسبان بین سلولی (Intercellular Adhesion Molecule-1: ICAM-1) و مهار تجمع نوتروفیل‌ها شود. بنابراین هایپرکسی می‌تواند تجمع نوتروفیل‌ها را کاهش دهد و از آسیب مغزی بکاهد [۱۵]. واد و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و پروتئین Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) که به‌عنوان مهارکننده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی عمل می‌کند، بعد از قرار گرفتن مکرر در معرض هایپرکسی افزایش می‌یابد و باعث افزایش توان زیستی نوروونی می‌شود [۱۶]. از طرف دیگر؛ افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن و سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase) با کاهش بیان فاکتور القایی هیپوکسی (Hypoxia induce factor-1 $\alpha$ : HIF- $\alpha$ ) ارتباط دارد که گفته می‌شود عملکرد سد خونی مغزی را از طریق کاهش فاکتور رشد عروقی بهبود می‌بخشد. علاوه بر این؛ رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌تواند با افزایش TNF- $\alpha$  از طریق گیرنده TNF- $\alpha$  باعث بروز پدیده تحمل به ایسکمی شود [۱۴].

نتیجه‌گیری، نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که هایپرکسی نورومباریک از طریق ایجاد اکسیژن‌های رادیکالی موجب بروز پدیده تحمل به ایسکمی می‌شوند. بنابراین استفاده از هایپرکسی نورومباریک یا طراحی موادی که قادر به تقلید از آثار هایپرکسی نورومباریک در افزایش متعارف رادیکال‌های اکسیژن باشد، روش و استراتژی جدیدی در پیدایش داروها به‌وجود خواهد آورد که در به حداقل رساندن آسیب‌های نوروونی طی ایسکمی مغزی یا حین پیشروی بیماری‌های مزمن تحلیل عصبی درگیر با اثر سمی ناشی از تحریک کمک خواهد کرد.

#### ۵- تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی با پشتیبانی مالی دانشگاه شهید بهشتی انجام شده است.

## ۶- منابع

- [1] Bigdeli MR, Hajizadeh S, Froozandeh M, Rasulian B, Heidarianpour A, Khoshbaten A. Prolonged and intermittent normobaric hyperoxia induce different degrees of ischemic tolerance in rat brain tissue. *Brain Res* 2007; 1152: 228-33.
- [2] Pradillo JM, Hurtado O, Romera C, Cárdenas A, Fernández-Tomé P, Alonso-Escolano D, Lorenzo P, Moro MA, Lizasoain I. TNFR1 mediates increased neuronal membrane EAAT3 expression after in vivo cerebral ischemic preconditioning. *Neuroscience* 2006; 138(4): 1171-8.
- [3] Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999; 79(4): 1431-568.
- [4] Warner DS, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207(Pt 8): 3221-31.
- [5] Ohtsuki T, Kitagawa K, Yamagata K, Mandai K, Mabuchi T, Matsushita K, Yanagihara T, Matsumoto M. Induction of cyclooxygenase-2 mRNA in gerbil hippocampal neurons after transient forebrain ischemia. *Brain Res* 1996; 736(1-2): 353-6.
- [6] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Nawashiro H, Shima K. Preferential with hyperbaric oxygen and hyperoxia induces tolerance against spinal cord ischemia in rabbits. *Anesthesiology* 2002; 49: 160-7.
- [7] Zhang X, Xiong L, Hu W, Zheng Y, Zhu Z, Liu Y, Chen S, Wang X. Preconditioning with prolonged oxygen exposure induces ischemic tolerance in the brain via oxygen free radical formation. *Can J Anaesth* 2004; 51(3): 258-63.
- [8] Foadoddini M, Esmailidehaj M, Mehrani H, Sadraei SH, Golmanesh L, Wahhabaghahi H, Valen G, Khoshbaten A. Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39(2): 233-40.
- [9] Yuan Z, Liu W, Liu B, Schnell A, Liu KJ. Normobaric hyperoxia delays and attenuates early nitric oxide production in focal cerebral ischemic rats. *Brain Res* 2010; 1352: 248-54.
- [10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke* 1989; 20(1): 84-91.
- [11] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, Nishimura MC, Davis RL, Bartkowski H. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination. *Stroke* 1986; 17(3): 472-6.
- [12] Swanson RA, Morton MT, Tsao-Wu G, Savalos RA, Davidson C, Sharp FR. A semiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10(2): 290-3.
- [13] Chen SH, Cheung RT. Peripheral and central administration of neuropeptide Y in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model reduces cerebral blood flow and increases infarct volume. *Brain Res* 2002; 927(2): 138-43.
- [14] Bigdeli MR. Neuroprotection caused by hyperoxia preconditioning in animal stroke models. *The ScientificWorldJournal* 2011; 11: 403-21.

[15] Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(5): 554-71.

[16] Wada K, Miyazawa T, Nomura N, Yano A, Tsuzuki N, Nawashiro H, Shima K. Mn-SOD and Bcl-2 expression after repeated hyperbaric oxygenation. *Acta Neurochir Suppl* 2000; 76: 285-90.