● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۳، تابستان ۱۳۸۴، صفحه ۳۳-۲۷
دریافت: ۸۳/۳/۲۳، پذیرش: ۸۳/۱۱/۷

بررسی روند رگ زایی مغز در نوزادان موش سفید صحرائی

دکتر محمد رضا نیکروش*، دکتر مهدی جلالی
دانشیار گروه آناتومی دانشکده پزشکی مشهد

سابقه و هدف: واسکولاریزاسیون مغز مهره داران که از طریق آنژیوژنز بوقوع می پیوندد منجر به شکل گیری عروق جدیدی می شود که از شبکه های مویرگی پری نوریال منشاء گرفته است. در این پژوهش چگونگی روند این رگ زایی در قشر مغز نوزادان موش سفید صحرایی مورد مطالعه قرار می گیرد.

مواد و روشها: در این پژوهش از رت نژاد ویستار استفاده گردید. مغز نوزادان ۵ تا ۱۵ روزهٔ موش صحرایی پس از آماده سازی و تهیهٔ برش های سریال، مورد رنگ آمیزی قرار گرفت. سپس با پیگیری برشهای یاد شده، تغییرات جوانه های رگ ساز از زمان پیدایش تا زمان تشکیل مویرگهای جدید مطالعه شد و روند رگ زایی در طول این دوره با استفاده از اندازه گیری طول عروق در واحد حجم قشر مغز محاسبه گردید و نتایج حاصل مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد که در اولین مرحله از رگ زایی جوانه هایی از عروق اولیه شروع به رشد می کنند و به سمت طناب سلولی دیگر از یک رگ مجاور می روند. در این وضعیت جابجایی سلولها در طنابهای یاد شده تا آنجا ادامه می یابد که از بهم پیوستن دو طناب سلولی منشعب از دو رگ اصلی یک پل ارتباتی بین دو رگ یاد شده پدید می آید که طرح اولیهٔ یک مویرگ جدید محسوب می شود. با پیدایش کانال میانی درمویرگ یاد شده ارتباط خونی بین دو رگ اصلی از این طریق امکان پذیر می گردد. علاوه بر این روند رگ زایی تا روز هشتم پس از تولد در حال افزایش است و پس از آن محدود می شود.

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این مطالعه روند رگ زایی قشر مغز در دو مرحله قابل خلاصه شدن است. در طی اولین مرحله، در جریان تشکیل جوانه های عروقی یک نوع تکثیر، مهاجرت و جابجایی سلولهای اندوتلیال به چشم می خورد که منجر به تشکیل طنابهای سلولی می شود. سپس در مرحلهٔ بعد طنابهای سلولی اولیه به زنجیره ای از سلولهای اندوتلیال عروقی تغییر شکل می دهند تا آنجا که به ایجاد کانال میانی در بین آنان می انجامد و با تشکیل مویرگهای خونی جدید عبور جریان خون از این طریق میسر می شود.

واژه های کلیدی: *رگ زایی، قشرمغز، استریولوژی.*

مقدمه

شبکهٔ عروقی قشر مغز حاصل انشعابات و اتصالات گسترده ای است که در رگهای اولیهٔ اطراف مغز پدید می آید. مطالعهٔ Klosovskii در سال ۱۹۶۳ بعنوان مروری بر شکل گیری شبکه های عروقی در حیوانات مختلف، شاید یکی از اولین تحقیقات در این زمینه باشد(۱). بدنبال آن مطالعات دیگری در این راستا به انجام رسید، چنانکه Galey و Maxwell در سال ۱۹۷۰ به وجود رابطه ای نزدیک بین کاهش فضای خارج سلولی و گسترش عناصر عروقی در بافت مغز اشاره کردند(۲). سپس Bar در سال ۱۹۸۰ گزارشی در مورد چگونگی روند شکل گیری عروق قشری تحت شرایط فیزیولوژیک و کمبود اکسیژن منتشر ساخت(۳). در این رابطه Mato و Ookawara نیز توانستند در سال ۱۹۸۲ جوانه هایی را که از رگهای خونی در نوزادان موش مشتق می شوند نشان دهند(۴). با

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]

این وجود مکانیسم دقیق رگ زایی در قشر مغز شاید بدلیل تکنیکها و مشکلاتی که در پیگیری آن وجود دارد هنوز بدرستی مورد توجه قرار نگرفته است. اگرچه در سالهای اخیر نیز با تکیه بر شواهد بالینی در انسان (۷-۵) و بصورت تجربی در حیوانات آزمایشگاهی از قبیل موش کوچک و موش صحرایی مطالعاتی صورت گرفته است(۸و۹) اما پژوهشی که این مکانیسم را در قشر مغز در حال تکامل تفسیر نماید کمتر به چشم می خورد. لذا به اعتبار اینکه در سایر مطالعات انجام گرفته، مقولهٔ رگ زایی مربوط به قشر مغز از جنبه های دیگری مدنظر قرار گرفته و بیشتر به عوامل زمینه ساز گسترش بسترهای عروقی پرداخته شده است(۱۲-۱۰)، در این مطالعه سعی گردیده است تا با پیگیری برشهای متوالی در روزهای اوج رگ زایی بعد از تولد، روند رگ زایی در قشر مغز نوزادان موش صحرایی از نقطه نظر تغییرات ساختاری عروق و چگونگی تشکیل عروق جدید مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روشها

در این پژوهش که به صورت تجربی و آزمایشگاهی صورت گرفت، موشهای صحرایی مادهٔ نژاد ویستار با موشهای هم نژاد آمیزش داده شد و پس از زایمان، نوزادان آنها از روز ۵ تا ۱۵ پس از تولد (در فاصلهٔ روزهای ۵، ۸، ۱۰، ۱۲ و ۱۵) جمع آوری گردیدند. برای نمونه برداری مناسب، ۶ نوزاد در هر یک از روز های یاد شده پس از بیهوشی قطع نخاع شده و پس از شکافتن جمجمه، مغز آنان به مدت ۲۴ ساعت در فرمالین ۱۰٪ مورد فیکساسیون بافتی قرار گرفت. در مرحلهٔ بعد از نمونه های مورد نظر اقدام به تهیهٔ بلوک های پارافینی گردید و با استفاده از میکروتوم روتاری آزمایشگاه هیستو تکنیک دانشکدهٔ پزشکی مشهد برشهایی به ضخامت ۱۰ و ۵ میکرون به ترتیب جهت ردیابی مویرگهای در حال شکل گیری و تصویر برداری تهیه شد. سپس از برشهای سریال بدست آمدهٔ مربوط به هر مغز، به فاصلهٔ هر ۵ برش یک برش انتخاب و با استفاده از هماتوکسیلین - ائوزین (برای ایجاد رنگ زمینه) و پریودیک اسید هگزامین نیترات نقره (برای مطالعهٔ ساختارهای عروقی و غشای پایه) مورد رنگ آمیزی قرار گرفت. در مرحلهٔ بعد روند رگ زایی مقاطع میکروسکوپی سریال مربوط به هر یک از روزهای یاد شده در ناحیهٔ قشری مغز مورد مطالعهٔ مورفولوژیک و مورفومتریک قرار گرفت. برای اندازه گیری طول عروق از متدهای استریولوژیکی استفاده گردید(۱۳). در این روش با بهره گیری از رابطهٔ ذیل، عروق پدید آمده در واحد حجم ناحیهٔ قشری مغز هر یک از نوزادان ۵ تا ۱۵ روزه مورد مطالعه قرار گرفت.

$$L = Lv \times V$$

$$Lv = 2Qa$$

$$Qa = \frac{\Sigma Q}{\Sigma a\ (frame)}$$

در این رابطه L واحد طول، V حجم، Lv طول عروق در واحد حجم، ΣQ مقاطع عروقی شمارش شده و a(frame) مساحت کادر نمونه برداری منظور گردیده است. سپس میانگین حاصل از این اندازه گیری ها با استفاده از نرم افزار آماری Instat و بهره گیری از تست Tukey مورد مقایسه و آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته ها

مشاهدات میکروسکوپ نوری نشان داد که عروق در حال رشد در بعضی از بخشهای خود بر قطرشان افزوده می شود. در این حالت از بدنهٔ رگ سلولهایی بصورت یک بر آمدگی ظاهر میشود (مرحلهٔ a از شکل شماتیکی ۱ و شکل ۳) که جوانهٔ رگ ساز نامیده شده اند. این سلولها با تکثیر خود که ظاهرا از سلول راسی جوانه (بعنوان مخروط رشد) صورت می گیرد ملزم به تشکیل یک طناب سلولی است که سلولهای آن به دنبال هم ردیف شده اند و به سمت یک رگ مجاور (یا بافت هدف) در حال پیش روی هستند. در مرحلهٔ بعد (مطابق شکل شماتیکی ارائه شده) قاعدهٔ هر سلول نسبت به راس سلول ماقبل خود قدری جابجا می شود و بنظر می رسد که با نوعی سُر خوردن، بدنهٔ بخش انتهایی یک سلول با بدنهٔ بخش قاعده ای سلول بعدی در تماس واقع می شود (مرحلهٔ b از شکل شماتیکی ۱). از مشاهدهٔ مرحله به مرحلهٔ تغییرات و شکل گیری عروق اینگونه بر می آید که این جابجایی آنقدر ادامه می یابد که طناب سادهٔ سلولی به زنجیره ای از سلولها تغییر شکل می دهند که پیش ساز مویرگ آینده محسوب می شود(مراحل c و d از شکل شماتیکی ۱ و شکل ۴). این مجموعهٔ سلولی طناب مانند هنوز توپر است و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]

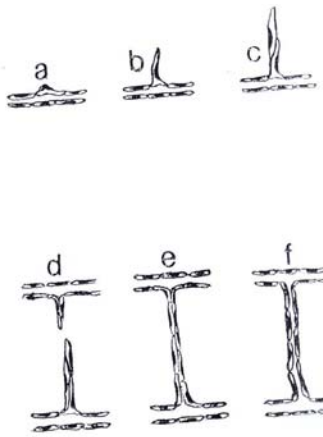
فضای رگی برای آن متصور نیست. سپس با پیوستن انتهای راسی این طناب به طناب سلولی دیگری از رگ مجاور ضمن اینکه دو رگ اصلی از این طریق به همدیگر وصل می شوند طناب سلولی ارتباطی شروع به کانالیزه شدن می کند(مراحل e و f از شکل شماتیکی ۱ و شکل ۴).

در این مرحله از تشکیل رگ بنظر می رسد که سرم خون بتواند بین دو رگ اصلی جابجا شود اما هنوز برای جابجایی سلولهای خونی مناسبت نداشته باشد. در آخرین مرحلهٔ تکامل رگی با وسیع تر شدن کانال ارتباطی پدید آمده، گردش خون بین دو رگ اصلی از طریق این رگ ایجاد شده عملی میگردد و بدین ترتیب توسعهٔ مویرگی عملاً صورت پذیرفته است.

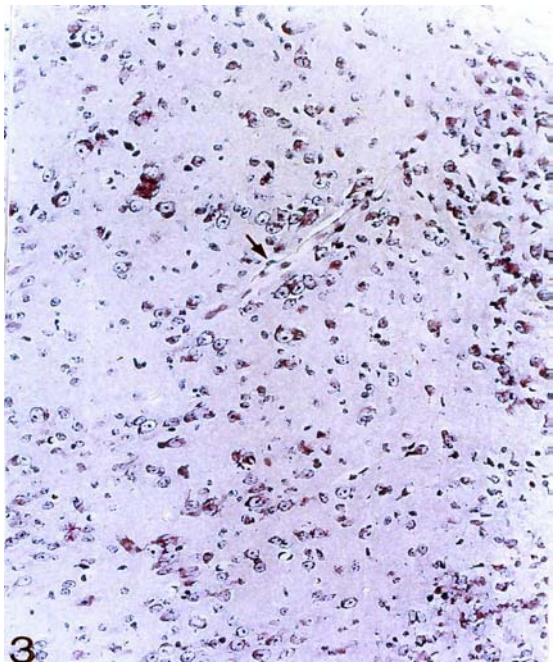
جدول ۱. نتایج حاصل از محاسبه میانگین عروق قشری (±SEM) در هر یک از روزهای یاد شده

روز پس از تولد	طول عروق (Lv/mm)	دانسیته طول (L/m)
۵	۸۷/۹۸±۲/۳۳	۲/۸۵±۰/۰۳
۸	۹۶/۵۴±۱/۷۱	۳/۲۷±۰/۰۷
۱۲	۷۵/۴۸±۱/۴۴	۲/۰۷±۰/۱۴
۱۵	۴۷/۳۴±۱/۹۹	۱/۶۲±۰/۲۵

شمارش مقاطع عروقی برشهای مربوط به هر یک از روزهای یاد شده (جدول) نیز بیانگر این موضوع است که طول عروق در واحد حجم، در روز هشتم پس از تولد نسبت به روز پنجم دارای رشد فزاینده ای است (۹۶/۵۴mm در مقابل ۸۷/۰۸ mm) در حالیکه این روند به ترتیب در روزهای دوازدهم (۷۵/۴۸ mm) و در روز پانزدهم (۴۷/۳۴ mm) کاهش معنی داری را نشان می دهد($p<۰/۰۰۰۱$). این رابطه همچنین در مقایسه با دانسیتهٔ طول نیز در گروههای مختلف به شکل کاملا معنی داری جلوه می کند($p<۰/۰۰۰۱$) به گونه ایکه این مقدار از ۲/۸۵m در روز پنجم به ۳/۲۷m در روز هشتم افزایش یافته و سپس در روزهای بعد بترتیب با مقدار۲/۰۷ m و ۱/۶۲m شیب کاهنده ای را نشان داده است.

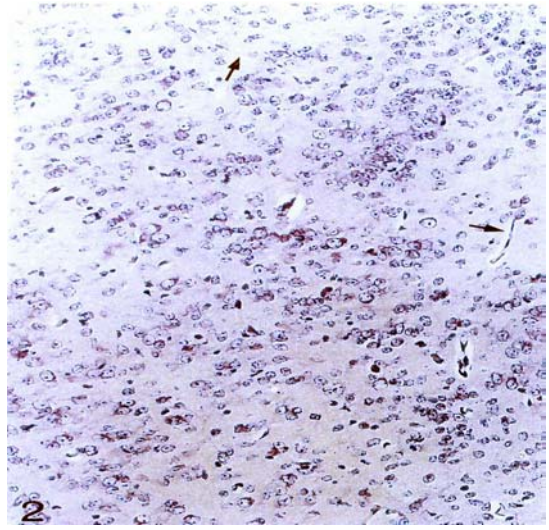


شکل ۱. طرح شماتیکی مربوط به پیدایش یک جوانهٔ رگ ساز(a)، یک طناب سلولی پیش ساز مویرگی (b)، جابجایی سلولها در جهت ایجاد طرح ساختمان مویرگ اولیه (c)، بهم پیوستن دو طناب سلولی از دو رگ اصلی (d) و پیدایش کانال درمویرگ ارتباطی پدید آمده (e و f) نمایش داده شده است.

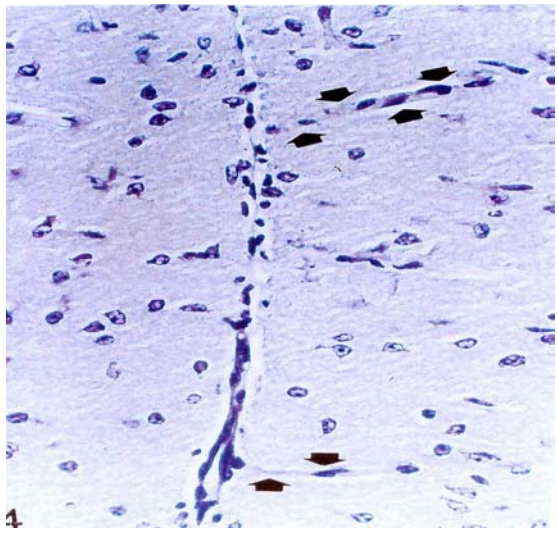


شکل ۲. برش قشر مغز در روز پنجم پس از تولد درنوزاد موش. در این نما همانگونه که دیده می شود تراکم سلولی قشر مغز زیاد و مویرگهای ظریفی (پیکانهای نشانه) قابل رؤیت است که ساختمان ابتدایی و تکامل نیافته ای دارند. در این نما سلولهای اندوتلیال با دیوارهٔ نازک و هستهٔ پهن مشاهده می شوند (درشتنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]



شکل ۳. برش قشر مغز مربوط به نوزاد ۸ روزهٔ موش. در این برش علاوه بر مقاطع عرضی عروق یک مقطع طولی با اولین علائم ظهور جوانه های رگ ساز (پیکان نشانه) قابل رد یابی است. در این حالت رگ خونی ضمن تکامل بیشتر نسبت به مرحلهٔ اولیهٔ پیدایش در محل شکل گیری جوانه های رگ ساز شروع به اتساع نموده و اثر پیدایش جوانه ها بصورت برجستگیهایی در دیوارهٔ خارجی رگ دیده می شود(درشتنمایی ۴۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین).



شکل ۴. برش قشر مغز مربوط به نوزاد ۱۲ روزهٔ موش. در این وضعیت پیدایش طنابهای سلولی ناشی از رشد جوانه های رگ ساز (پیکانهای نشانه) در بدنهٔ رگ اصلی دیده میشود. در این تصویر سلولهای پیش ساز رگی در دو طناب سلولی متفاوت (مرحلهٔ ابتدایی، جوانهٔ سمت راست و مرحلهٔ تکامل یافته تر، جوانهٔ سمت چپ) دیده میشود اما هنوز از پیدایش کانال رگی در آنها اثری بچشم نمیخورد (درشتنمایی ۱۰۰ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین).

بحث و نتیجه گیری

یافته های حاصل از این پژوهش نشان می دهد که فرایند مشتق شدن یک مویرگ جدید از یک رگ مادر میتواند در مراحل ذیل خلاصه گردد. ابتدا در محل تشکیل جوانهٔ رگی، اتساع اندکی در بدنهٔ رگ اصلی پدید آمده و برآمدگی کوچکی بعنوان منشاء جوانهٔ رگ ساز به بیرون برجسته می شود. سپس با تکثیر سلولی در این ناحیه یک سلول اپیتلیال، بعنوان اولین ساختار جوانهٔ رگی در بدنهٔ خارجی رگ اصلی قرار می گیرد. سلول مولّد جوانه با تقسیم خود سلول دیگری را پدید می آورد که که نسبت به سلول اولیه در راس قرار می گیرد و بدین ترتیب با تقسیم مکرر سلول راسی (سلول آنتن) سلولهای دیگری بر این زنجیره افزوده می گردد. این وضعیت که همیشه سلول راسی وادار به تقسیم می شود روشن نیست اما آنچه مسلم است این پیشروی و طویل شدگی در طناب سلولی احتمالا تحت تاثیر فاکتورها یا پیامهایی است که از طرف ارگان هدف (بافت تحریک شده و یا یک رگ مجاور) به آن می رسد (۱۶-۱۴). پیگیری برشهای متوالی نشان داد که طنابهای سلولی پدید آمده معمولا از دو رگ و در جهت مخالف همدیگر رشد نموده و به هم می پیوندند تا آنجا که یک پل ارتباطی در حد فاصل دو رگ اصلی پدیدار می گردد.

وضعیت ارتباطی هر سلول اپیتلیال در طناب سلولی ایجاد شده با سلول بعد از آن بگونه ای است که بخش انتهایی آن با بخش قاعده ای سلول بعدی در تماس واقع شده و بنظر میرسد که در این سطح تماس آنقدر سلولها در کنار همدیگر جابجا میشوند که طناب سلولی سادهٔ اولیه تبدیل به یک طناب پُر سلولی میشود. چنین به نظر می رسد که اینگونه طنابها تحت تاثیر مکانیسمهای القایی (۱۷) شروع به پیشروی نموده و به طناب های مشابهی از رگهای مجاور می پیوندند. سپس با نازک شدن تدریجی این سلولها، مجرای طولی نامنظمی در طول آنها پدیدار می گردد که می تواند فضای رگی اولیه قلمداد شود. در این مرحله ظاهرا فضای پدید آمده هنوز برای عبور سلولهای خونی مناسب نیست و احتمالا فقط سرم خون می تواند از طریق آن در بین دو رگ اصلی جابجا شود. شواهد بدست آمده حاکی از آن است که با اتساع بیشتر مجرای پدید آمده، سلولهای خونی نیز قادر خواهند بود تا از این کانالها عبور نمایند و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]

این بدان معنی است که مویرگ جدید از حیث ساختمان و عمل کامل گردیده است. در مطالعات مختلفی که در مورد روند رگ زایی ارگانهای مختلف به عمل آمده سعی شده است تابرخی از جنبه های ساختاری مویرگهای در حال شکل گیری مد نظر قرار گیرد اما در مورد مکانیسم دقیق این پدیدهٔ مهم هنوز ابهامات زیادی وجود دارد. بعنوان مثال در پاره ای از تحقیقات عنوان شده است که پیش سازهای سلولهای عصبی (neural stem cells) در پدیدهٔ رگ زایی و پیدایش ساختمانهای مویرگی اولیه نقش مؤثری ایفا می نمایند (۱۸). بر اساس نظریات مشابه، سلولهایی که به اندوتلیوم عروقی تمایز می یابند با نفوذ به فضاهایی که بین سلولهای آستروگلیال شکل می گیرد نفوذ نموده و با اتصال به همدیگر منجر به پیدایش رگهای موئینهٔ جدید می شوند(۱۹). از سوی دیگر گزارشاتی درخصوص آنژیوژنز در دست است که پدیدهٔ پیدایش کانالهای رگی به ایجاد واکوئل در بین سلولهای اندوتلیال در حال تکثیر نسبت داده شده است(۲۰). در عین حال مفهوم کلی گزارشات یاد شده پیرامون این موضوع است که سلولهای آندوتلیال پس از تمایز و تکثیر در اتصال به همدیگر به گونه ای آرایش می یابند که منجر به تشکیل کانالهای عروقی می شوند. اما آنچه که در این نظریات به روشنی بیان نگردیده است این مسئله است که در پدیدهٔ تشکیل رگ باید تفسیری برای چگونگی شکل گیری عروق اولیه در نظر گرفته شود که شکل پذیری پیش سازهای رگی بر آن مترتب باشد. همانگونه که در نتایج مربوط به این پژوهش بیان گردیده است با پیگیری پیدایش یک جوانهٔ رگی و پیشروی آن به طرف جوانهٔ مشابه، مکانیسم این شکل گیری توضیح داده شده است.

بنابراین آنچه که از سوی محققین دیگر تحت عنوان مراحل مختلف رگ سازی از آن یاد گردیده است به وقایعی محدود می شود که از آن جمله می توان به تکثیر سلولهای آندوتلیال، سازمان یافتن و بلوغ آنها اشاره کرد(۲۱و۲۲). علاوه بر این اگر چه در خصوص عواملی از قبیل تاثیر حضور فاکتور آنژیوژنز، فاکتور رشد فیبروبلاستی و عامل رشد اندوتلیالی در ارتباط با پدیده رگ زایی به تفصیل سخن گفته شده است (۲۵-۲۳) اما در هیچیک از این نظریات به طرح و الگویی که ساختمان رگ از آن تبعیت کند اشاره نمی شود و از چگونگی تشکیل طنابهای سلولی پیش ساز اولیه که منجر به پیدایش طرح تکامل یافتهٔ رگ می شوند شواهد مستندی بیان نشده است. به هر حال چنانکه گفته شد اگرچه محققین دیگر نیز بعضی از عوامل مؤثر در پدیدهٔ رگ زایی را مرور کرده و تغییر مکان و تکثیر سلولهای آندوتلیال را در روند پیدایش عروق مردود ندانسته اند(۲۶) و یا اینکه در پژوهش مشابهی سعی گردیده است تا جوانه زدن عروق و تشکیل طنابهای سلولی بنوعی تفسیر گردد(۴) اما در موارد فوق، در خصوص مکانیزم پیدایش کانال در طنابهای سلولی (عروق تو پُر اولیه) و یا تغییرات ساختاری سلولهای اندوتلیال اولیه اشارهٔ روشنی نشده است. در این رابطه یک احتمال ممکن، ارسال پیامهای القایی بافتهای نیازمند به توسعه است که برای دست یابی به اکسیژن بیشتر، مولکولهایی اختصاصی (پیام رسان) در ماتریکس خارج سلولی آنها رها شده و بوسیلهٔ گیرنده های سلولهای آندوتلیال مجاور دریافت می گردد(۲۷). چنین فرایندی ممکن است صرفنظر از تحریک جوانه رگ ساز و وادار نمودن آن به تکثیر سلولی، به تشکیل کانال مویرگی نیز کمک نماید (۱۸). احتمال دیگری که در رابطه با تقسیم سلول آنتن در جوانهٔ رگ ساز وجوددارد حساسیت گیرنده های شیمیایی سلول یاد شده در نوک این جوانه است که تحت تاثیر پیامهای دریافتی علاوه بر تحریک و تقسیم سلولی، جهت پیشرویِ خود را در مسیر ایجاد یک مویرگ جدید مشخص می کند(۲۸). نتایج حاصل از مطالعهٔ مورفومتریک مقاطع مغزی روزهای یاد شده در این پژوهش نیز بیانگر این واقعیت است که در فاصلهٔ بین روز پنجم تا هشتم پس از تولد پدیدهٔ رگ زایی در قشر مغز دارای یک سیر صعودی است در حالیکه در روزهای بعد بتدریج از این فعالیت کاسته می شود. مقایسهٔ ارقام بدست آمده همچنین نشانگر این موضوع است که اوج فعالیت رگ زایی در قشر مغز نوزادان موش صحرایی در محدودهٔ روز هشتم پس از تولد بوده است چنانکه میانگین این مقدار قریب به دو برابر آن در روز پانزدهم پس از تولد است. بعبارت دیگر شاید بتوان گفت به خاطر اوج فعالیتهای مربوط به رشد و تمایز قشر مغز که تاحدود روز هشتم در مغز موش درجریان است به لحاظ افزایش متابولیسم سلولهای این ناحیه از مغز و نیاز آن به دریافت اکسیژن بیشتر، بسترهای عروقی ناحیهٔ قشری نیز درحال گسترش است و ازآن پس چون دامنهٔ این فعالیتها کاهش می یابد شبکه های عروقی مربوط به آن نیز متناسب با نیازهای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]

بعدی قشر مغز محدود میشود. این موضوع به سهم خود میتواند شاخص مناسبی درارزیابی تکامل طبیعی در دوران قبل از بلوغ مغزی محسوب شودو یا اینکه عامل هشداردهنده ای در رشد پاتولوژیک (از قبیل پیدایش تومرها) در دوران پس از بلوغ مغزی نیز به حساب آید.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از خدمات تکنیکی خانم فاطمهٔ متجدد که در امر تهیهٔ برشهای بافتی و رنگ آمیزی های انجام شده همکاری نمودند قدردانی و تشکر می شود.

****

References

1. Klosovskii BN. The development of the brain. New York, Macmillan 1963; pp: 36-47.

2. Galey DW, Maxwell DS. Development of the blood vessels and exteracellular spaces during postnatal maturation of rat cerebral cortex. J Comp Neurol 1970; 138: 31-48.

3. Bar E. The vascular system of the cerebral cortex. Adv Anat Embryol Cell Biol 1980; pp: 591-6.

4. Mato M, Ookawara S. Ultra structural observation on the tips of growing vascular cords in rat cerebral cortex. Experientis 1982; 38: 499-500.

5. Jariyapongskul A, Nakano A, Yamaguchi S, Nageswari K, Niimi H. Maturity of pericytes in cerebral neocapillaries induced by growth factors: fluorescence immuno-histochemical analysis using confocal laser microscopy. Clin Hemorheol Microcirc 2003; 29(3-4): 417-21.

6. Han D, Ma W, Liao F, Yeh M, Ouyang Z, Sun Y. Time-series observation of the spreading out of microvessel endothelial cells with atomic force microscopy. Phys Med Biol 2003; 48(23): 3897-909.

7. Senitz D, Benninghoff J. Histomorphology of angiogenesis in human perinatal orbitofrontal cortex: a Golgi and electron microscopic study of anastomosis formation. Anat Embryol 2003; 206(6): 479-85.

8. Zhang L, Zhao Y, Zhou JW. The three-dimensional structure and the relationship between external and internal vascularizations in the brain of rat embryos. Chin Med J 2004; 117(2):280-5.

9. Nageswari K, Yamaguchi S, Yamakawa T, Niimi H. Quantitative assessment of cerebral neocapillary network and its remodeling in mice using intravital fluorescence videomicroscopy. Angiogenesis 2002; 5(1-2): 99-105.

10. Kee HJ, Ahn KY, Choi KC, et al. Expression of brain-specific angiogenesis inhibitor 3 (BAI3) in normal brain and implications for BAI3 in ischemia-induced brain angiogenesis and malignant glioma. FEBS Lett 2004; 569(1-3): 307-16.

11. Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. Neuroscience 2004; 124(3): 583-91.

12. Lin TN, Sun SW, Cheung WM, Li F, Chang C. Dynamic changes in cerebral blood flow and angiogenesis after transient focal cerebral ischemia in rats: Evaluation with serial magnetic resonance imaging. Stroke 2002; 33(12): 2985-91.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]

13. Weibel ER. Elementary introduction to stereological principles. Stereological Methods. Vol one, Practical methods for biological morphometry. Academic Press, London 1979; pp: 9-62.

14. Senior K. Angiogenesis and functional recovery demonstrated after minor stroke. Lancet 2001; 358: 817-24.

15. Wei L, Erinjeri JP, Rovainen CM, Woolsey T. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke. Stroke 2001; 32: 2179-84.

16. Frontczak Baniewicz M, Gajkowska B. Focal ischemia in the cerebral cortex has an effect on the neurohypophysis. II: Angiogenesis in the neurohypophysis is a consequence of the focal ischemia in the cerebral cortex. Neuroendocrinol Lett 2001; 22: 87-92.

17. Lin TN, Nian GM, Chen SF, Cheung WM. Chang C, Lin WC, Hsu CY. Induction of Tie-1 and Tie-2 receptor protein expression after cerebral ischemia reperfusion. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21: 690-701.

18. Oishi K, Kobayashi A, Fujii K, Kanehira D, Ito Y, Uchida MK. Angiogenesis in vitro: vascular tube formation from the differentiation of neural stem cells. J Pharmacol Sci 2004; 96(2): 208-18.

19. Suarez I. Astroglial induction of in vivo angiogenesis. J Neural Transplant Plast 1994; 5: 1-10.

20. Folkman J, Hudenschild C. Angiogenesis in vitro. Nature 1980; 288: 466-469.

21. Argandona EG, Lafuente JV. Influence of visual experience deprivation on the postnatal development of the microvascular bed in layer IV of the rat visual cortex. Brain Res 2000; 855: 137-42.

22. Fonta C, Imbert M. Vascularization in the primate visual cortex during development. Cereb Cortex 2002; 12:199-211.

23. Ment LR, Stewart WB, Fronc R, Seashore C, Mahooti S, Scaramuzzino D, Madri JA. Vascular endothelial growth factor mediates reactive angiogenesis in the postnatal developing brain. Brain Res Dev Brain Res 1997; 20: 52-61.

24. Ogunshola OO, Stewart WB, Mihalcik V, Solli T, Madri JA, Ment LR. Neuronal VEGF expression correlates with angiogenesis in postnatal developing rat brain. Brain Res Dev Brain Res 2000; 119: 139-53.

25. Acker T, Beck H, Plate KH. Cell type specific expression of vascular endothelial growth factor and angiopoietin-1 and -2 suggests an important role of astrocytes in cerebellar vascularization. Mech Dev 2001; 108: 45-57.

26. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenesis factor. Science 1987; 235: 442-7.

27. Taniguchi A, Tajima T, Nonomura K, Shinohara N, Mikami A, Koyanagi T. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors Flk-1 and Flt-1 during the regeneration of autotransplanted adrenal cortex in the adrenalectomized rat. J Urol 2004; 171(6 Pt 1): 2445-9.

28. Setoguchi K, Misaki Y, Kawahata K, et al. Suppression of T cell responses by chondromodulin I, a cartilage-derived angiogenesis inhibitory factor: therapeutic potential in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(3): 828-39.

آدرس نویسنده مسئول: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، گروه آناتومی، تلفن:۸۵۹۱۹۲۲-۰۵۱۱.

nikravesh@hotmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.4.5]