مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره سیزدهم، شمارهٔ ۴، تیر ۱۳۹۰، صفحه ۴۷-۴۰

اثر تحریک تاخیری گیرنده سیگما -۱ بر ایسکمی مغزی مدل آمبولیک در موش صحرایی

محمد الله توکلی(PhD) [۱]، علی شمسی زاده(PhD) [۱*] بوین جاروت(PhD) [۲]

۱- مرکز تحقیقات فیزیولوژی – فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۲- موسسه هوارد فلوری، ویکتوریا، استرالیا

دریافت: ۸۹/۶/۱۶، اصلاح: ۸۹/۹/۱۷، پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۰

خلاصه

سابقه و هدف: آگونیست های اختصاصی گیرنده های سیگما اثرات محافظت نورونی بر ایسکمی مغزی در مدل های انسداد دائم یا موقت شریان مغزی میانی دارند. اثر محافظت نورونی آگونیست های گیرنده سیگما در مدل آمبولیک سکته مغزی تاکنون گزارش نشده است که مطالعه حاضر به بررسی این موضوع پرداخته است.

مواد و روشها: در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم به طور تصادفی به سه گروه ۸ تایی کنترل، درمان و شم جراحی تقسیم شدند. ایسکمی مدل آمبولیک با تزریق ۲۰ میلی متر (۵ میکرولیتر) لخته طبیعی از قبل آماده شده به داخل شریان مغزی میانی ایجاد شد. در گروه شم به جای لخته سالین تزریق شد. حیوانات مبتلا به سکته مغزی با اگونیست گیرنده سیگما-۱(PRE-084) (۱۰mg/kg i.p) یا حلال (سالین) در ۳ و ۲۴ ساعت بعد از جراحی درمان شدند. سپس حجم انفارکتوس و اختلالات نورولوژیک ۴۸ ساعت بعد از القای سکته اندازه گیری و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: حجم انفارکتوس در گروه درمان با PRE-084 و کنترل به ترتیب ۱/۶۵±۱۱/۸ و ۲/۱۹±۲۶/۴۵ درصد بود ($p<0/001$). همچنین عملکرد نورولوژیک حسی و حرکتی حیوانات تحت درمان با دارو بهبود یافت ($p<0/001$).

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که اگونیست گیرنده سیگما-۱ در مدل آمبولیک سکته مغزی که شباهت زیادی به سکته بالینی داشته و اثر محافظت نورونی دارد.

واژه های کلیدی: *اگونیست سیگما، ایسکمی مغزی مدل آمبولیک، محافظت نورونی.*

مقدمه

سکته مغزی یکی از علل اصلی مرگ در جهان است. در سالیان اخیر تعداد مبتلایان به سکته مغزی در کشورهای در حال توسعه افزایش چشمگیری داشته است که این افزایش بیش از کشورهای توسعه یافته است. سکته مغزی یکی از علل شایع ناتوانی در بزرگسالان بوده که منجر به هزینه های هنگفتی جهت نگه داری و بازتوانی آنها می شود و دارای عوارض مختلف و متعددی نظیر فلج حرکتی، اختلالات روانی و حتی مرگ می باشد (۱). با وجود تحقیقات وسیعی که در زمینه درمان سکته مغزی انجام گرفته و درحال انجام است، هنوز درمان قطعی برای سکته مغزی یافت نشده، بجز فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (rt-PA) که آن هم فقط در صورتی موثر است که در ۳ ساعت اول بعد از ایسکمی استفاده شود وگرنه باعث خونریزی و وخیم تر شدن حال بیمار می شود (۲). از آنجائیکه بیش از ۹۰ درصد بیماران سه ساعت بعد از حمله مغزی به بیمارستان مراجعه می کنند و امکان استفاده از rt-PA مقدور نیست، تحقیقات بر درمان های فارماکولوژیک محافظت کننده نورون ها در شرایط ایسکمی (۴-۲) و عوامل ضدالتهابی، آنتی اکسیداتیو، آنتی آپپتوتیک و مهار تحریک بیش از حد نورون ها بعد از ایسکمی متمرکز هستند (۷-۲). مهمترین راهبرد در مطالعات مربوط به سکته مغزی، یافتن داروهای بالقوه ای است که تا ساعت ها پس از ایسکمی مؤثر باشند، چرا که درمان سکته معمولاً چند ساعت بعد از وقوع آن شروع می شود (۴). گیرنده های سیگما (σR) یک رسپتور غشایی گلیکوپروتئینی است که فقط یک بار عرض غشای سلول ها را طی کرده و شامل دو زیر گروه σR1 و σR2 می باشد. این گیرنده ها در گذشته جز گیرنده های اوپیوئیدی محسوب می شدند، اما امروزه با توجه به عملکرد فارماکولوژیک متفاوت شان در این گروه نمی گنجند (۸). گزارش شده که اگونیست های اختصاصی σR1 اثرات پرقدرت محافظت

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۲۳۶۸۰۵ موسسه هوارد فلوری استرالیا می باشد.
* مسئول مقاله:
آدرس: رفسنجان، دانشکده پزشکی، صندوق پستی ۸۳۵-۷۷۱۷۵، تلفن: ۰۳۹۱-۵۲۳۴۰۰۳
e-mail:ashamsi@rums.ac.ir

نورونی بر ایسکمی مغزی در مدل های انسداد دائم یا موقت شریان مغزی میانی داشته اند که این اثرات احتمالاً از طریق مهار تحریک بیش از حد نورون ها و تعدیل التهاب پس از سکته مغزی انجام شده است (۱۱-۹). به تازگی گزارش شده که آگونیست اختصاصی σR1 پاسخ تحریکی توکسیک ناشی از رسپتور NMDA را در نورون های عقده های شبکیه مهار می کند (۸). رسپتورهای سیگما در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی وجود داشته و توسط سلول های سیستم ایمنی نیز بیان می شوند (۱۲). لذا در عملکرد سیستم ایمنی نقش دارند. گزارش شده که لیگاند رسپتور سیگما اثر دوگانه ای بر روند التهاب دارد به گونه ای که سایتوکاین های التهابی نظیر TNF-α، IL-1، IL-6، INF-γ را کاهش و سایتوکاین ضد التهابی IL-10 را افزایش می دهد (۱۳). این توانایی کاهش سایتوکاینهای التهابی و افزایش سایتوکاین ضد التهابی IL-10 توسط رسپتور سیگما احتمالاً در بهبود بیماری هایی همچون سکته مغزی که التهاب در آن نقش به سزایی دارد، می تواند مؤثر باشد.

مهار التهاب یکی از مهمترین راه های درمان سکته مغزی است، بخصوص آنکه التهاب بعد از بروز سکته مغزی با تأخیر یک الی دو روز ایجاد شده و لذا یک پنجره زمانی طولانی برای مداخله و درمان فراهم می شود. شواهد فراوانی از مطالعات کلینیکی و تحقیقات تجربی بر روی حیوانات بدست آمده که التهاب پیامد های مخربی بر روند بهبود سکته ایسکمیک دارد (۱۵و۱۴و۳). ایسکمی مغزی مدل آمبولیک شباهت زیادی با سکته مغزی ایسکمیک انسان دارد (۳). اثر لیگاندهای رسپتور سیگما-۱ تاکنون بر این مدل از سکته مغزی بررسی نشده است. بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثر تجویز آگونیست انتخابی و اثر کننده مرکزی رسپتور سیگما-۱ یعنی PRE-084 (۲-اتیل ۱-فنیل سیکلوهگزان-۱-کربوکسیلات هیدروکلرید) بر حجم انفارکتوس مغزی و عملکرد نورولوژیک پس از سکته مغزی مدل آمبولیک در موش صحرایی می باشد.

مواد و روشها

آماده سازی حیوانات، گروه ها و تهیه لخته: این مطالعه بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم با موافقت و نظارت کمیته اخلاق دانشگاه ملبورن استرالیا انجام شد حیوانات با گاز هالوتان بیهوش شدند (۵٪ به منظور القاء و۲٪ به منظور نگهداری) و دمای بدن آنها بوسیله پد گرم کننده که در زیر بدن حیوان قرار داده می شد در محدوده دمای طبیعی ۳۷ درجه نگهداری شد. حیوانات پس از القای سکته مغزی به طور تصادفی به دو گروه کنترل (Saline 0.1 ml/100gr, N-8) و گروه درمان با PRE-084 (10 mg/kg i.p, Sigma ;N-8) تقسیم شدند. برای هر کدام از دو گروه فوق شم -جراحی در نظر گرفته شد (N-4 برای هر گروه) که کلیه مراحل جراحی بجز تزریق لخته بر روی آنها انجام گردید. به منظور تهیه لخته، پس از بیهوشی به روش فوق و جدا کردن شریان کاروتید مشترک حیوان دهنده خون از بافتهای اطراف، نوک یک لوله پلی اتیلن-۵۰ به طول ۲۰ سانتیمتر وارد شریان شد. سپس اجازه داده شد تا خون با فشار زیاد وارد لوله شود. پس از پر شدن لوله با خون، به مدت ۲ ساعت در دمای محیط (۲۴-۲۲ °C) و سپس ۲۲ ساعت در دمای ۴ °C نگهداری می شد. پس از ۲۴ ساعت لخته از لوله پلی اتیلن خارج شده، با سالین شستشو داده شده و آماده تزریق به شریان مغزی میانی شد.

نحوه ایجاد سکته مغزی مدل آمبولیک: برای این منظور ابتدا یک برش طولی به اندازه ۱/۵ سانتیمتر بر روی پوست ناحیه جلویی گردن حیوان داده شد و طی آن شریان کاروتید مشترک راست، کاروتید داخلی راست و کاروتید خارجی راست از بافتهای اطراف جدا شدند. شاخه های جانبی و بخش انتهایی شریان کاروتید خارجی راست با کوتر سوزانده شد و انتهای آن توسط نخ۰-۴ ابریشمی گره زده شده و جدا گردید. گره شلی در اطراف منشاء کاروتید خارجی راست بسته شد و شریانهای کاروتید مشترک و کاروتید داخلی موقتاً با استفاده از کلمپهای مخصوص شریانهای کوچک بسته شدند. ۵ میکرولیتر لخته از قبل تشکیل شده به داخل کاتتری پلی اتیلنی که نوک آن اصلاح و باریک شده بود(۰/۳ میلیمتر) فرستاده شد و سپس کاتتر از طریق سوراخ کوچکی که بر روی شریان کاروتید خارجی ایجاد شده بود، وارد آن می گردید. گره شل اطراف منشاء کاروتید خارجی سفت و کلمپ از روی شریان کاروتید داخلی برداشته شد. آنگاه لوله در داخل شریان کاروتید داخلی ۱۹ میلیمتر جلو برده شد تا اینکه نوک آن ۳-۲ میلیمتر از منشاء شریان مغزی میانی جلوتر قرار گیرد. سپس لخته بداخل شریان مغزی میانی تزریق گردید. ۵ دقیقه پس از تزریق لخته، لوله از شریان کاروتید داخلی خارج و شریان کاروتید خارجی بسته شد، سپس کلمپ از روی شریان کاروتید مشترک بر داشته شد (۳). همه حیوانات ۴۸ ساعت بعد از آمبولیزه کردن شریان مغزی میانی (MCA) با ایجاد بیهوشی عمیق کشته شده و مغز آنان جهت بررسی هیستولوژیک برداشته شد. حیواناتی که ۲۴ ساعت بعد از سکته مغزی مردند جزو مطالعه محسوب شده و مغز آنها بررسی هیستولوژیک شد. ۳ حیوان از گروه کنترل و ۱ حیوان از گروه مورد در طی ۴۸-۲۴ ساعت بعد از القای ایسکمی مردند.

اندازه گیری جریان خون مغز و گازها و فشار خون شریانی: پس از کانول گذاری شریانی دمی، فشار شریانی در سراسر دوره جراحی با دستگاه power lab اندازه گیری شد و با تهیه خون شریانی از همین شریان، گازهای خون (Pao_2, $Paco_2$)، pH و گلوکز خون ۵ دقیقه قبل و ۵ دقیقه بعد از تزریق لخته به MCA با دستگاه رادیومتر (Radiometer medical A/S, Copenhagen, Denmark) اندازه گیری شد. این شاخص ها فقط در ۵ حیوان از هر گروه مطالعه شد و چون توزیع داده ها نرمال بود و تفاوت معنی داری بین گروه ها مشاهده نشد، در مابقی حیوانات (۳ حیوان در هر گروه) انجام نگردید.

جریان خون قشر مغز در نواحی که توسط MCA مشروب می شود، با استفاده از دستگاه لیزر داپلر (LD-CBF) به روش خارج سخت شامه ای (۱ میلی متر خلفی و ۵ میلی متر جانبی برگما) اندازه گیری شد. ثبت ها با فرکانس ۲ هرتز و از ۱۰ دقیقه قبل از آمبولیزه کردن MCA تا ۵ دقیقه بعد از جراحی صورت گرفت. سقوط جریان خون پس از تزریق لخته به میزان ۷۰ درصد ثبت اولیه به عنوان انسداد کامل MCA توسط لخته در نظر گرفته شد و حیواناتی که این مقدار کاهش را نشان ندادند از مطالعه خارج شدند (۱۶).

آزمون های رفتاری: عملکرد حرکتی اندام ها با آزمون حرکت بر روی چوب لبه دار (Ledge beam walking test) اندازه گیری شد. حیوانات به مدت ۳ روز آموزش داده شدند و سپس قبل از جراحی، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از جراحی مورد آزمایش قرار گرفتند. نسبت لغزش اندام جلو و عقب (اندام طرف مقابل نیمکره آسیب دیده) با فرمول "تعداد کل قدم ها تقسیم بر تعداد لغزش ها" محاسبه شد. همچنین موش ها برای انجام آزمون جدا کردن برچسب کاغذی جهت ارزیابی عملکرد حسی-حرکتی روزی دو بار و به مدت ۳ روز قبل از سکته

آموزش داده شدند (۱۷). قبل از جراحی، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از سکته مغزی مورد ارزیابی قرار گرفتند. مدت زمان لازم برای تماس و جدا کردن هر محرک از اندام جلویی و عقبی طرف مقابل نیمکره آسیب دیده و طی سه تکرار ثبت و سپس میانگین گرفته شد.

اندازه گیری حجم انفارکتوس مغزی: حیوانات ۴۸ ساعت بعد از انسداد شریان مغزی میانی کشته شدند و مغز آنها از جمجمه خارج و در دمای منهای ۷۰ درجه سانتیگراد به مدت ۵ دقیقه نگهداری و سپس به برشهایی با ضخامت ۲ میلیمتر (۶ برش کرونال) برش داده شدند. برش ها توسط محلول ۲ درصد ۲،۳،۵- تری فنیل تترازولیم کلراید (TTC) در دمای۳۷ درجه سانتیگراد رنگ آمیزی شده و نهایتاً با فرمالین ۱۰٪ فیکس شدند. نواحی آسیب دیده (انفارکتوس) فاقد رنگ و نواحی سالم به رنگ قرمز در آمدند. در پایان برشها اسکن شده و با یک نرم افزار پردازشگر تصویر آنالیز شدند. حجم کل هر نیمکره و انفارکتوس هر نیمکره بوسیله مجموع ۶ برش پس از ضرب کردن در ضخامت مقاطع بدست آمد. حجم انفارکتوس مغز با فرمول:

حجم نیمکره چپ/ [(حجم انفارکتوس-حجم نیمکره راست)- حجم نیمکره چپ] = حجم انفارکتوس مغز

محاسبه شد که با ضرب کردن مقدار بدست آمده در عدد ۱۰۰ به صورت درصد بیان شده است.

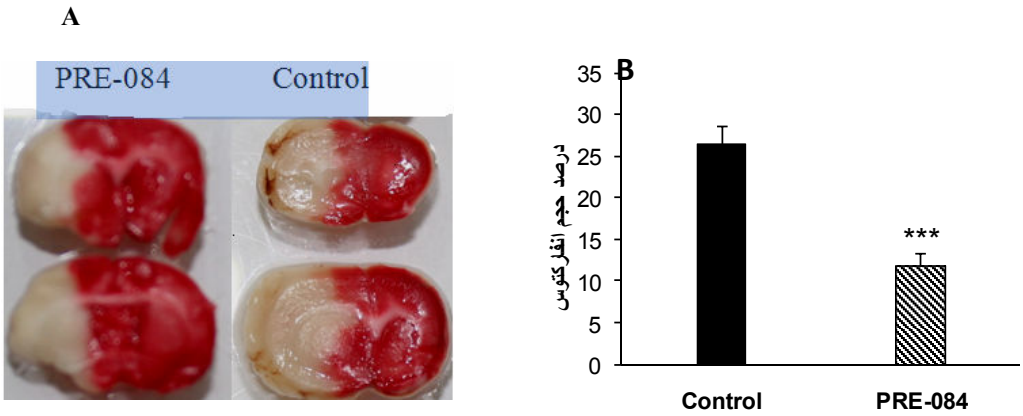
تجزیه و تحلیل آماری: حجم انفارکتوس و اختلالات نورولویک بصورت Mean±SEM نشان داده شدند. حجم انفارکتوس با استفاده از آزمون آماری T-Test و اختلالات نورولوژیک در ساعات مختلف و در گروههای مختلف با آزمون آماری Two-Way ANOVA تجزیه و تحلیل شدند و $p<0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در ثبت های لیزر داپلر بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد. میانگین کاهش ثبت لیزر داپلر در گروه سالین ۳±۷۷ درصد و در گروه PRE-084، ۵±۷۵ درصد بود که تفاوت معنی داری وجود نداشت. پارامترهای فیزیولوژیک اندازه گیری شده در گروههای مختلف تفاوت معنی داری را نشان نداند. همچنین، هیچگونه انفارکتوس مغزی و اختلال نورولوژیک در حیوانات شم - جراحی مشاهده نشد (جدول ۱). تزریق آگونیست گیرنده سیگما-۱ (PRE-084, 10mg/kg/i.p) در زمان های ۳ و ۲۴ ساعت پس از القای سکته آمبولیک منجر به کاهش حجم انفارکتوس به میزان ۵۵ درصد در مقایسه با گروه کنترل شد ($p<0.001$). میانگین داده های حجم انفارکتوس گروه درمان و کنترل به ترتیب ۱/۶۵±۱۱/۸ و ۲/۱۹±۲۶/۴۵ درصد بود (شکل ۱).

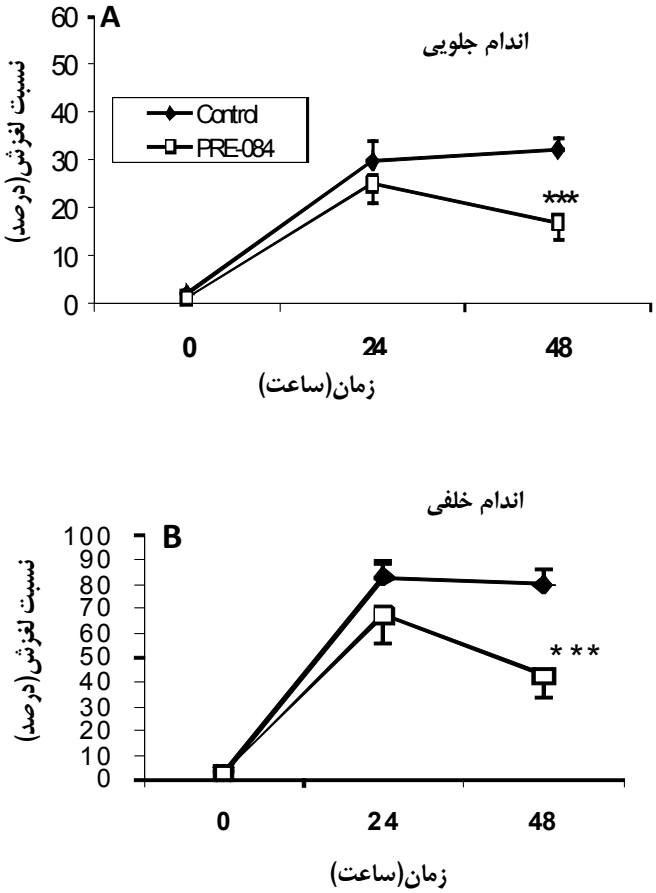
جدول شماره ۱. مقایسه شاخص های فیزیولوژیک در دو گروه PRE-084 و کنترل قبل و بعد از ایسکمی مغزی مدل آمبولیک

گروه ها	MAP (mmHg) Mean±SD	Glucose (Mmol/l) Mean±SD	Pao_2 (mmHg) Mean±SD	$Paco_2$ (mmHg) Mean±SD
(n=5) PRE-084				
قبل از ایسکمی	۹۴/۹±۱/۹۴	۱۴±۰/۴	۱۷۴±۸/۳۷	۳۵/۱±۱/۴۲
بعد از ایسکمی	۹۳/۹±۳/۲۶	۱۵/۲۲±۱/۸	۱۵۵/۷±۱۰/۳	۳۶/۷۶±۳/۴۶
کنترل (n=5)				
قبل از ایسکمی	۹۴/۵±۲/۱۲	۱۴/۶۲±۰/۵۵	۱۴۷/۹±۱۵/۶۴	۳۷/۶۸±۱/۹۷
بعد از ایسکمی	۸۶/۲۱±۲/۶۳	۱۶/۶۴±۰/۸۳	۱۴۳/۵±۱۰/۱۹	۴۱/۹۸±۳/۶۴



شکل ۱. اثر PRE-084 (10mg/kg/i.p) و سالین (حلال) بر حجم انفارکتوس مغز. PRE-084 یا سالین در دو زمان ۳ و ۲۴ ساعت پس از القای سکته امبولیک تزریق شد. حجم انفارکتوس ۴۸ ساعت بعد در مقاطع مغزی رنگ شده با روش TTC اندازه گیری شد (A) و بصورت درصد در مقایسه با نیمکره مقابل گزارش شد (B).

*** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل ($p<0.001$).

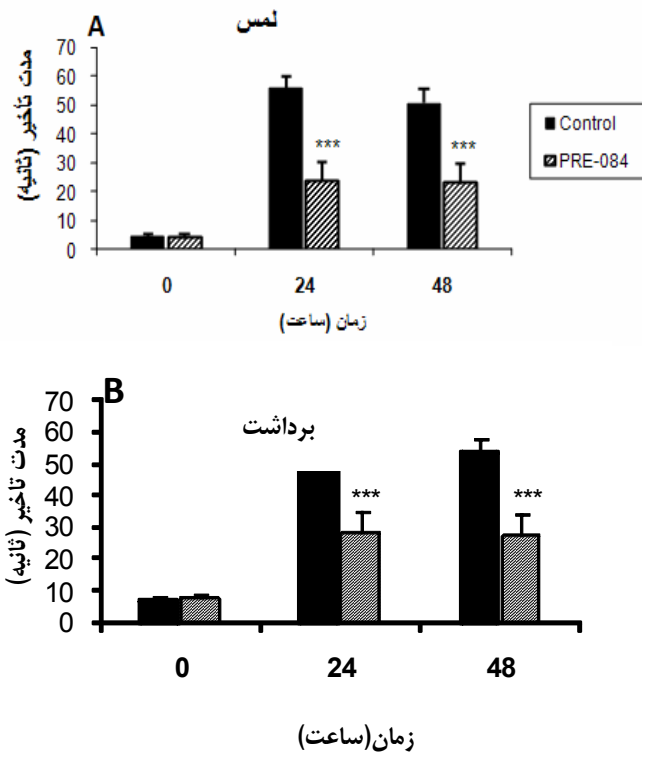


نمودار ۱. عملکرد دست ها و پاهای موش های گروه سالین و گروه تحت درمان با PRE-084 که با آزمون حرکت بر روی چوب باریک (ledge beam walking test) در زمان های ۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای سکته امبولیک بررسی شده است. داده ها بصورت نسبت لغزش دست (A) و پا (B) نمایش داده شده است.

*** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۰۱).

بررسی و پردازش داده های مربوط به حرکات حیوان بر روی لبه چوب (Beam- walking) نشان داد که ۴۸ ساعت پس از تزریق PRE-084 نسبت لغزش که بیانگر میزان اختلال حرکت است، در دست و پای طرف مقابل نیمکره ایسکمیک در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده و تفاوت معنی دار است (p<۰/۰۰۱، نمودار شماره ۱). نسبت لغزش در اندام جلویی در گروه های PRE-084 و کنترل به ترتیب برابر با ۳/۵± ۱۷/۰۳ و۲/۶±۳۲/۲۹ و در اندام عقبی به ترتیب برابر با ۸/۳۲±۴۲/۴۶ و ۶/۵۴±۷۹/۹۲ بود (p<۰/۰۰۱).

زمان تاخیر لمس و برداشتن چسب از کف دست سمت مقابل ناحیه ایسکمی مغز (۲۴ و ۴۸ ساعت پس از سکته) در گروه تحت درمان با PRE-084 کمتر از گروه کنترل است (p< ۰/۰۰۱). این ارقام در گروه های PRE-084 و کنترل از نظر تأخیر در لمس در ۴۸ ساعت بعد از ایسکمی به ترتیب برابر با ۶/۴۸±۲۲/۷۱ و ۴/۶۹±۵۰/۷۱ و از نظر تأخیر در برداشت چسب به ترتیب برابر با ۶/۱۶±۲۷/۷۱ و ۴/۸۹±۵۳/۲ ثانیه بود (در همه مقایسه ها p<۰/۰۰۱) (نمودار ۲).



نمودار ۲. زمان تاخیر لمس (A) و برداشتن (B) برچسب چسبانده شده به کف دست مقابل نیمکره ایسکمی در گروه های سالین و PRE-084. ارزیابی این شاخص در زمان های ۰، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از القای سکته امبولیک بررسی شد.

*** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۰۱).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه مصرف PRE-084 در زمان ۳و ۲۴ ساعت پس از ایجاد سکته موثر بود و حجم انفارکتوس، اختلالات حسی و حرکتی را کاهش داد. بنابراین PRE-084 به عنوان یک داروی مناسب برای انجام مطالعات کارآزمایی بالینی پیشنهاد می شود.

اگرچه تاکنون اثر گیرنده های سیگما-۱ بر سکته مغزی مدل آمبولیک گزارش نشده است، اما مطالعات قبلی نشان داده اند که این گیرنده ها باعث محافظت نورون ها متعاقب القای ایسکمی مغزی در مدل های بستن دائم یا موقت شریان مغزی میانی می شود (۲۰-۱۸و۱۰و۹). Ajmo و همکاران گزارش کردند که درمان با 1,3-di-o-tolyguanidine (DTG) که یک اگونیست غیر انتخابی گیرنده های سیگما است باعث کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس متعاقب انسداد دائم شریان مغزی میانی در موش شده است و جالب توجه اینکه اثرات این دارو ۲۴ ساعت پس از سکته نیز مشاهده می شود (۱۱).

در مطالعه دیگری Harukuni و همکاران نشان دادند که استفاده از 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl)-piperidine (PPBP) (آگونیست انتخابی گیرنده های سیگما-۱) پس از القا ایسکمی موقت مغزی (از طریق بستن

موقت شریان مغزی میانی) باعث کاهش حجم ناحیه انفارکتوس در قشر مغز می شود و باز هم این اثر مهاری تا ۲۴ ساعت درمان پس از القا سکته دیده شده است (۱۹). این یافته ها و نتایج مطالعه ما بر این نکته تاکید دارند که اگونیست های گیرنده های سیگما در مدل های مختلف القا ایسکمی (که با مکانیسم های متفاوتی باعث آسیب نورونی می شوند) قدرت محافظت نورونی قابل توجهی دارند. بنابراین اثرات آنها احتمالا از طریق مکانیسم های مختلف از جمله آثار ضد التهابی، آنتی اکسیداتیو، مهار تحریکات توکسیک ناشی از گلوتامات می باشد. مکانیسم هایی که جهت این اثر لیگاند های مذکور پیشنهاد شده است ازجمله مهار آزاد سازی گلوتامات در اثر ایسکمی (۲۱)، مهار حساسیت نورون ها به تحریک گیرنده های NMDA(19)، مهار سنتز نیتریک اکساید القا شده توسط گلوتامات مغز می باشد (۱۹و۱۰و۹). به تازگی گزارش هایی مبنی بر تنظیم عملکرد سیستم ایمنی توسط این لیگاند ها منتشر شده است، بطوریکه گزارش شده SR 31747A (آگونیست گیرنده های سیگما ۱ و ۲) باعث مهار تولید اینترلوکین های التهابی مثل (IL-1β, TNF-α) و تحریک تولید اینترلوکین های مهار کننده التهاب مثل IL-10 متعاقب ایسکمی مغزی می شود (۱۳).

بنابراین یکی از مکانیسم های احتمالی اثر PRE-084 نیز ممکن است از طریق تنظیم عملکرد سیستم ایمنی باشد که جهت روشن شدن این مطلب مطالعه های بیشتری لازم است. یافته های حاصل از این مطالعه همراه با مطالعات قبلی یک نقش محافظت نورونی را برای گیرنده های سیگما-۱ متعاقب ایجاد ایسکمی مغزی پیشنهاد می کند.

یافته اصلی این تحقیق حکایت از این نکته دارد که درمان تاخیری با استفاده از آگونیست گیرنده سیگما-۱، حجم انفارکتوس مغزی متعاقب مدل آمبولیک سکته مغزی را کاهش داده و عملکرد نورولوژیک حسی و حرکتی را نیز در موش صحرایی بهبود می بخشد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی موسسه تحقیقاتی هوارد فلوری وابسته به دانشگاه ملبورن استرالیا و مرکز تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تشکر و قدردانی می گردد.

Effect of Delayed Stimulation of Sigma-1 Receptor on Embolic Model of Cerebral Ischemia in Rat

M. Allahtavakoli (PhD) [1], A. Shamsizadeh (PhD) [*1], B. Jarrott (PhD) [2]

1. Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
2. Howard Florey Institute, Victoria, Australia

J Babol Univ Med Sci; 13(4); Jul 2011

Received: Sep 7th 2010, Revised: Dec 8th 2010, Accepted: Feb 9th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: It has been reported that selective sigma receptor agonists have neuroprotective properties in permanent or transient models of middle cerebral artery (MCA) occlusion. Neuroprotective effects of sigma receptor agonists in the embolic model of stroke have not yet been reported which were investigated in the current study.

METHODS: In this experiment, 24 male Wistar rats (250-300 gr) were randomly categorized to 3 groups including control, treatment and sham. Embolic ischemia was induced by injection of 20 mm (5 µl) natural clot into MCA and in sham-operated animals 5 µl saline was injected. Animals then were treated with the sigma-1 receptor agonist PRE-084 (10mg/kg i.p) vehicle (saline) 3h and 24h after stroke. Infarct volume and neurological deficits were conducted at 48h after stroke induction and compared.

FINDINGS: Infarct volume in PRE-084 treated or control groups were 11.8±1.65 and 26.45±2.19, respectively ($p<0.001$). Treatment with PRE-084 also improved neurologic motor and sensory behaviours ($p<0.001$).

CONCLUSION: The findings of the present study suggest the neuroprotective effects of sigma-1 receptor agonists in the embolic model of stroke, which is very resemble to ischemic stroke in clinic.

KEY WORDS: *Sigma agonist, Embolic model of cerebral ischemia, Neuroprotection.*

[*]**Corresponding Author;**
Address: Department of Physiology, Faculty of Medicine, Rafsanjan, P.O. Box 77175-835, Iran
Tel: +98 391 523 4003
E-mail: ashamsi@rums.ac.ir

References

1. Worthmann H, Tryc AB, Deb M, et al. Linking infection and inflammation in acute ischemic stroke. Ann N Y Acad Sci 2010;1207:116-22.

2. Allahtavakoli M, Shamsizadeh A, Mahmoodi M, Moloudi M, Rezvani ME. Effect of α-tocotrienol and proxisome prolifrative-activated receptor ligand on the brain ischemia in male rat. J Babol Univ Med Sci 2008;10(3):7-14. [in Persian]

3. Allahtavakoli M, Moloudi R, Arababadi MK, Shamsizadeh A, Javanmardi K. Delayed post ischemic treatment with Rosiglitazone attenuates infarct volume, neurological deficits and neutrophilia after embolic stroke in rat. Brain Res 2009;1271:121-7.

4. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. Stroke 2005;36(1):66-73.

5. Chaitanya GV, Steven AJ, Babu PP. PARP-1 cleavage fragments: signatures of cell-death proteases in neurodegeneration. Cell Commun Signal 2010;8:31.

6. Mazoit JX, Roulleau P, Baujard C. Isoflurane-induced neuroapoptosis in the neonatal rhesus macaque brain: isoflurane or ischemia-reperfusion? Anesthesiology 2010;113(5):1245-6.

7. Loh KP, Qi J, Tan BK, Liu XH, Wei BG, Zhu YZ. Leonurine protects middle cerebral artery occluded rats through antioxidant effect and regulation of mitochondrial function. Stroke 2010;41(11):2661-8.

8. Hayashi T, Su T. The sigma receptor: evolution of the concept in neuropsychopharmacology. Curr Neuropharmacol 2005;3(4):267-80.

9. Goyagi T, Goto S, Bhardwaj A, Dawson VL, Hurn PD, Kirsch JR. Neuroprotective effect of sigma(1)-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine (PPBP) is linked to reduced neuronal nitric oxide production. Stroke 2001; 32(7):1613-20.

10. Vagnerova K, Hurn PD, Bhardwaj A, Kirsch JR. Sigma 1 receptor agonists act as neuroprotective drugs through inhibition of inducible nitric oxide synthase. Anesth Analg 2006;103(2):430-4.

11. Ajmo CT Jr, Vernon DO, Collier L, Pennypacker KR, Cuevas J. Sigma receptor activation reduces infarct size at 24 hours after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. Curr Neurovasc Res 2006;3(2):89-98.

12. Gekker G, Hu S, Sheng WS, Rock RB, Lokensgard JR, Peterson PK. Cocaine-induced HIV-1 expression in microglia involves sigma-1 receptors and transforming growth factor-beta1. Int Immunopharmacol 2006;6(6):1029-33.

13. Bourrie B, Bribes E, Derocq JM, Vidal H, Casellas P. Sigma receptor ligands: applications in inflammation and oncology. Curr Opin Investig Drugs 2004;5(11):1158-63.

14. Kadhim HJ, Duchateau J, Sebire G. Cytokines and brain injury: invited review. J Intensive Care Med 2008;23(4):236-49.

15. Adibhatla RM, Dempsy R, Hatcher JF. Integration of cytokine biology and lipid metabolism in stroke. Front Biosci 2008;13:1250-70.

16. Dinapoli VA, Rosen CL, Nagamine T, Crocco T. Selective MCA occlusion: a precise embolic stroke model. J Neurosci Methods 2006;154(1-2):233-8.

17. Schallert TWM. Orienting and placing. In: Whishaw IQ KB, editor. The behavior of the laboratory rat. A handbook with tests. 1st ed. New York: Oxford University Press 2005; pp: 129-40.

18. Bhardwaj A, Sawada M, London ED, Koehler RC, Traystman RJ, Kirsch JR. Potent sigma1-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine modulates basal and N-methyl-D-aspartate-evoked nitric oxide production in vivo. Stroke 1998;29(11)2:2404-10; discussion 11.

19. Harukuni I, Bhardwaj A, Shaivitz AB, et al. Sigma(1)-receptor ligand 4-phenyl-1-(4-phenylbutyl)-piperidine affords neuroprotection from focal ischemia with prolonged reperfusion. Stroke 2000;31(4):976-82.

20. Takahashi H, Kirsch JR, Hashimoto K, London ED, Koehler RC, Traystman RJ. PPBP [4-phenyl-1-(4-phenylbutyl) piperidine], a potent sigma-receptor ligand, decreases brain injury after transient focal ischemia in cats. Stroke 1995; 26(9):1676-82.
21. Lockhart BP, Soulard P, Benicourt C, Privat A, Junien JL. Distinct neuroprotective profiles for sigma ligands against N-methyl-D-aspartate (NMDA), and hypoxia-mediated neurotoxicity in neuronal culture toxicity studies. Brain Res 1995;675(1-2):110-20.