فصلنامه (علمی – پژوهشی)
زیست شناسی تکوینی
سال سیزدهم، شماره ۳، تابستان ۱۴۰۰ ص. ۳۸-۳۱

مقاله پژوهشی

بررسی اثر عصاره هیدروالکلی زرشک بر روی تغییرات هیستومورفولوژیک کورتکس پره فرونتال مغز موش صحرایی نر در مدل ایسکمی/ بازگشت مجدد خون

سارا ببران[۱]، شبنم موثقی[۲و۱]، محمد مهدی نظرنژاد[۱]، زهرا نادیا شریفی[۲و۱*]

[۱] مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه علوم تشریحی و علوم اعصاب شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

[*] (نویسنده مسئول مکاتبات): zsharifi@iautmu.ac.ir

تاریخ دریافت: اسفند ۱۳۹۹ تاریخ پذیرش: مرداد ۱۴۰۰

چکیده

ایسکمی مغزی یك معضل بزرگ جهانی است که می‌تواند موجب از دست رفتن سلولهای هرمی قشر مغز به دنبال آسیب ایسکمی/ بازگشت خون شود. اخیرا مطالعاتی به نقش نوروپروتکتیو عصاره هیدروالکلی زرشک در ایسکمی حاد پرداخته است. این مطالعه به صورت تجربی و بر روی ۱۸ سر رت نر ویستار انجام شد. رت‌ها به ۳ گروه ۶ تایی کنترل، ایسکمی و آزمایشی تقسیم شدند. مدل ایسکمی توسط بستن دو طرفه شریان های کاروتید مشترك به مدت ۲۰ دقیقه انجام و سپس بازگشت خون برقرار گردید.در گروه آزمایشی ،تزریق عصاره هیدروالکلی زرشک بصورت داخل صفاقی به مدت ۷ روز قبل از ایسکمی انجام شد. پس از ۴ روز بعد ایسکمی مغز موش‌ها بیرون آورده شده و پس از آماده‌سازی به روش کریزل فست ویوله رنگ‌آمیزی گردیدند. تعداد سلول‌های هرمی قشر پره فرونتال مخ هر سه گروه توسط نرم‌افزار Imaging-Pro-Plusشمارش شدند سپس آنالیز آماری داده‌ها توسط آزمون ANOVA یکطرفه و آزمون Tukey صورت گرفت. نتایج نشان داد که ۲۰ دقیقه ایسکمی موجب کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های هرمی قشر مخ شده بود بطوری که تفاوت معنی‌داری در تعداد این سلول‌ها بین گروه ایسکمی با گروه کنترل و آزمایشی دیده شد. در صورتیکه این تفاوت بین گروه کنترل و گروه آزمایشی معنی‌دار نبود. این بررسی نشان داد که عصاره هیدروالکلی زرشک دارای اثر نوروتروفیک بر روی سلول‌های هرمی قشر پره‌فرونتال مغز بوده و می‌تواند به عنوان درمان جدیدی جهت آسیب‌های مغزی ایسکمیک مطرح باشد.

کلیدواژه‌ها: عصاره هیدرو الکلی زرشک، ایسکمی-بازگشت خون، کورتکس پره فرونتال.

مقدمه

ایسکمی مغزی بعنوان یك معضل بزرگ جهانی شناخته شده است. سکته مغزی سومین علت مرگ و از کار افتادگی در کشورهای پیشرفته می‌باشد [۱]. ازمهم‌ترین دلایل دیگر ایسکمی، می‌توان به ایست قلبی، ترومبوآمبولیت و کاهش شدید فشار خون در جریان اعمال جراحی قلبی - ریوی

اشاره نمود. ایسکمی مغزی میتواند منجر به اختلالات حرکتی، حسی و بینایی و اختلال تکلم (aphasia) گردد [۲ و ۳].

ضایعات بازگشت خون به آسیبی گفته می‌شود که در اثر بازگشت جریان خون به بافت بعد از مدت زمان ایسکمی ایجاد می‌شود. فقدان اکسیژن و مواد غذایی وضعیت خاصی را ایجاد می‌کند در نتیجه بازگشت دوباره گردش خون می‌تواند منجر به التهاب و ضایعات اکسیداتیو در اثر ایجاد اکسیداتیو استرس گردد. آسیب‌هایی که در اثر بازگشت خون ایجاد می‌شود، در نتیجه عملکرد التهابی بافت ضایعه دیده است. گلبول‌های سفید خون توسط بازگشت مجدد خون باعث آزادسازی فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین و رادیکال‌های آزاد در بافت ضایعه دیده می‌گردند [۴].

جریان خون بازگشتی باعث برگشت اکسیژن در سلول‌ها و آسیب‌های ناشی از آزاد شدن رادیکال‌های آزاد می‌گردد. این امر می‌تواند بر روی سیگنالینگ تاثیر گذاشته و باعث مرگ برنامه ریزی شده سلولی یا آپوپتوز گردد.

لکوسیت‌ها همچنین ممکن است عروق خونی کوچک را مسدود کرده در نتیجه باعث ایسکمی بیشتری گردند [۵].

نواحی مشخصی از مغز و انواع خاصی از نرون‌ها نسبت به ایسکمی مغزی حساستر می‌باشند [۳-۶] که نرون‌های پیرامیدال ناحیه قشر مخ ،هیپوکامپ واجسام مخطط از آن جمله می‌باشند. در این نواحی آسیب اختصاصی سلول‌های گلیال نیز فعال می‌گردند که منجر به تشدید آسیب نرون‌ها می‌گردد [۷].

مهمترین وقایع آسیب‌شناسی در جریان ایسکمی عبارتند از:

عکس‌العمل التهابی بیش از اندازه، تخلیه ذخایر انرژی، آپوپتوز، کاهش جریان خون مغز که منجر به تخلیه ذخایر انرژی سلولی و سایر ترکیبات حاوی اتصالات فسفات پر انرژی می‌گردد. اختلال در فعالیت پمپ‌های یونی، دپلاریزاسیون هیپوکسیك و اسیدوز داخل سلولی بعلت متابولیسم بی‌هوازی، افزایش سدیم و کلسیم و آزادسازی اسیدهای آمینه، فعال شدن آنزیم‌های کاتالیتیك، تحریك تولید نیتریك اکساید (NO)، افزایش سدیم و کلسیم و آزادسازی سایر رادیکال‌های آزاد اکسیژن و تغییر در بیان ژن مشخص می‌گردد [۸-۱۰].

اثرحفاظتی بیش از ۱۰۰ ماده بر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی ثابت شده است [۱۱] ولی متأسفانه بر خلاف نتایج امید بخشی که از مدل‌های حیوانی در جلوگیری ازاین نوع مرگ سلولی بدست آمده، هیچ استراتژی فارماکولوژی مؤثری برای مقابله با معضل ایسکمی پیدا نشده است. این امر شاید به دلیل کمبود اثر و یا عوارض جانبی دارو باشد [۱۲،۱۳].

امروزه فراورده‌های طبیعی منابع با ارزشی هستند که غالبا به عنوان داروهای جایگزین در محدوده‌ی گسترده‌ای از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند.

زرشک با نام علمی berberis vulgaris گیاه بومی مناطق جنوبی ایران است. مهم‌ترین عنصر این گیاه آلکالوییدهای ایزوکینولین تحت عنوان berberine, oxycanthine, berbamine, palmatine می‌باشند. بخش‌های مختلف این گیاه به عنوان طب سنتی برای پیشگیری و درمان بیماری‌های متعددی شامل قلبی عروقی, گاستروانتریت, تنفسی, پوستی, کلیوی و بیماری‌های عفونی مورد استفاده قرار گرفته است.همچنین اثرات آنتی باکتریال, ضد قارچی و ضد انگلی berberis.vulgaris و اجزای آن علیه آسیب‌های پاتولوژیک نیز نشان داده شده است. بر همین اساس و با توجه به عدم مطالعه مشابه در ایران، به بررسی اثر زرشک بر روی تغییرات هیستومورفولوژیک ناحیه‌ی پره فرونتال موش صحرایی نر ویستار متعاقب ایسکمی/ بازگشت خون پرداختیم.

روش انجام مطالعه

تحقیق حاضر به صورت تجربی- پژوهشی در مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران انجام گرفت. در ابتدا ۱۸ سر موش نر نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه تحقیقات پاستور) با سن ۸هفته و وزن بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم، پیش از شروع مطالعه به مدت یک هفته جهت تطبیق با شرایط آزمایشگاه در دمای۲۳-۲۵

درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰ درصد و با ۱۲ ساعت سیکل روشنایی- تاریکی انجام نگهداری شدند.

حیوانات و گروه‌های آزمایش

حیوانات در ۳ گروه۶ تایی زیر قرار گرفتند:

۱. گروه کنترل: رت‌ها توسط کتامین-زیلازین بیهوش شدند.

۲. گروه ایسکمی: بعد از بیهوش کردن رت‌ها، شریان‌های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه بسته شده و سپس بازگشت خون انجام گرفت.

۳. گروه آزمایشی: تزریق mg/kg ۱۰ عصاره هیدروالکلی زرشک بصورت داخل صفاقی به مدت ۷ روز انجام شد. رت‌ها در روز هفتم تحت ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفتند و سپس بازگشت مجدد خون انجام شد. (IP) ایسکمی با بستن شریان های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه القاء شد. ۴ روز پس از القای ایسکمی، تمامی رت ها قربانی و مغز آنها به منظور رنگ‌آمیزی کریزل فست ویوله آماده سازی شد.

روش جراحی

حیوانات توسط کتامین - زیلازین (۹۰میلی‌گرم / کیلوگرم کتامین ۵ درصد و ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم زایلازین ۲ درصد - آلمان) بیهوش شدند. یک برش عمودی در ناحیه قدامی گردن حیوان (کمی پایین تراز آرواره تحتانی تا بالای جناغ) ایجاد شد و با کنار زدن عضله جناغی- چنبری- پستانی، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت و پس از جدا کردن عصب واگ از آن، توسط کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند . سپس کلامپ‌ها برداشته شده و گردش خون مجددا برقرار گردید. در طول مدت جراحی درجه حرارت مقعدی حیوان مرتبا توسط ترمومتر اندازه‌گیری و با استفاده از لامپ گرمایی درجه حرارت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تثبیت شد. برش ایجاد شده توسط نخ بخیه دوخته شد و حیوانات تا موقع بهوش آمدن و تثبیت وضعیت، تحت نظر قرار گرفته و بعد از جراحی به مدت ۲۴ ساعت در قفسهای جداگانه نگهداری شدند. تمامی حیوانات ۴ روز بعد از ایسکمی دوباره بیهوش شده و مغز آن‌ها با روش نفوذی توسط پارافرمالدئید ۴% بصورت اولیه فیکس، سپس از جمجمه خارج شده و برای ثبوت بهتر در محلول پارفرمالدئید ۴% قرار داده شد.

روش رنگ آمیزی نیسل

پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع کرونال با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت $\mu 10$ از قدامی‌ترین بخش بافت مغز تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل گردیدند و توسط ۰/۲گرم کریزل فست ویوله (مرک)، رنگ‌آمیزی شدند. در ابتدا مقاطع پارافینی، پارافین زدایی شده و سپس آبگیری توسط آب مقطر انجام شد. نمونه‌ها به مدت دودقیقه در کرزیل ویوله ۰/۰۱ % باقی مانده و در آب مقطر شسته شدند. در انتها آبگیری و شفاف کردن توسط غوطه ور کردن در گزیلل صورت گرفته و سپس لام‌ها توسط چسب انتلان چسبانده شدند. در لام‌های رنگ شده اجسام نیسل به رنگ آبی پررنگ تا بنفش دیده شدند.

شمارش سلولی

نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی شدند و فقط نورون‌های هرمی شکلی که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، بعنوان سلولهای زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه ۸ فتومیکروگراف تهیه شدکه سه فتومیکروگراف با حداقل فاصله ۴۰ میکرون بطور تصادفی انتخاب و سلول‌های هرمی قشر پره‌فرونتال توسط نرم‌افزار Imaging-Pro-Plus شمارش شدند و میانگین آنها منظور گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌ها به صورت میدانی جمع‌آوری و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS۲۳، توسط آزمون آماری ANOVA یکطرفه و تست Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. سطح معنی‌داری $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی

کلیه اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران انجام گرفت. برای جلوگیری از آسیب و حفظ بهداشت، موش‌ها در قفس‌های پلاستیکی مخصوص نگهداری شدند. حیوانات دارای سیکل ۲۴ ساعته ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بوده و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. برای جلوگیری از دردکشیدن، موش‌ها قبل از انجا هر پروسه دردناک از جمله جراحی بیهوش شدند.

کد مصوبه اخلاق: IR.IAU.TMU.REC.1397.074

نتایج

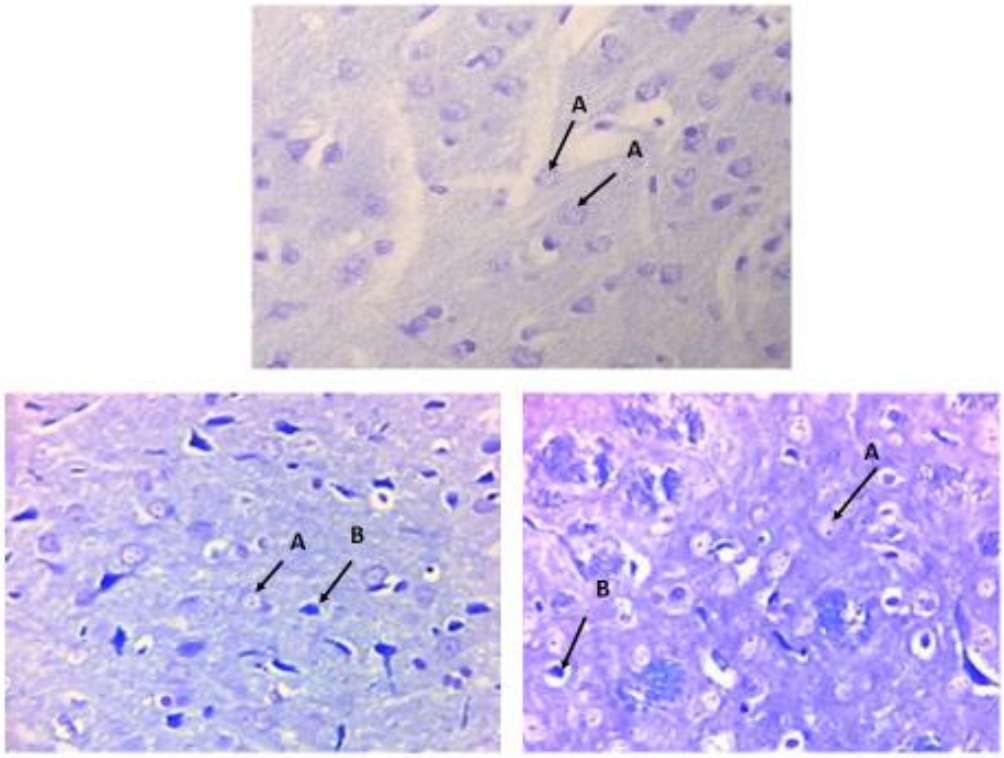
بررسی تعداد سلول‌های زنده در قشر پره‌فرونتال

در این مطالعه ،بررسی نمونه ها با استفاده از رنگ آمیزی کریزل فست ویوله انجام شد. در تصاویر زیر یک میکروگراف از سلول‌های هرمی ناحیه پره فرونتال را در یکی از موش های گروه های سه گانه، به ترتیب در گروه کنترل (شاهد) (شکل ۱- A)، گروه ایسکمیک (شکل ۱-B)، گروه آزمایشی (شکل ۱-C)را مشاهده می کنید.

بررسی داده‌ها نشان داد که بستن شریان‌های کاروتید مشترك با زمان ۲۰ دقیقه باعث کاهش شدید تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه کورتکس پره‌فرونتال گردیده است. به این ترتیب که میانگین تعداد سلول‌های هرمی زنده ۳۳/۱۷ عدد به عدد ۷/۳۳ تنزل پیدا کرده بود (جدول ۲).

اختلاف آماری بین گروه کنترل و گروه ایسکمی، تفاوت معنی داری را نشان داد. ($P< 0.05$) .

تجویز عصاره هیدروالکلی زرشک به رت‌ها موجب جلوگیری از کاهش تعداد نورون‌ها در برابر ایسکمی شد. به عبارت دیگر، بین میانگین تعداد نورونهای هرمی زنده در گروه عصاره هیدروالکلی زرشک در مقایسه با گروه ایسکمی، اختلاف آماری معنادار بود (P=۰/۰۲) در صورتی‌که این اختلاف با گروه کنترل معنی دار نبود (جدول ۱، نمودار ۱).



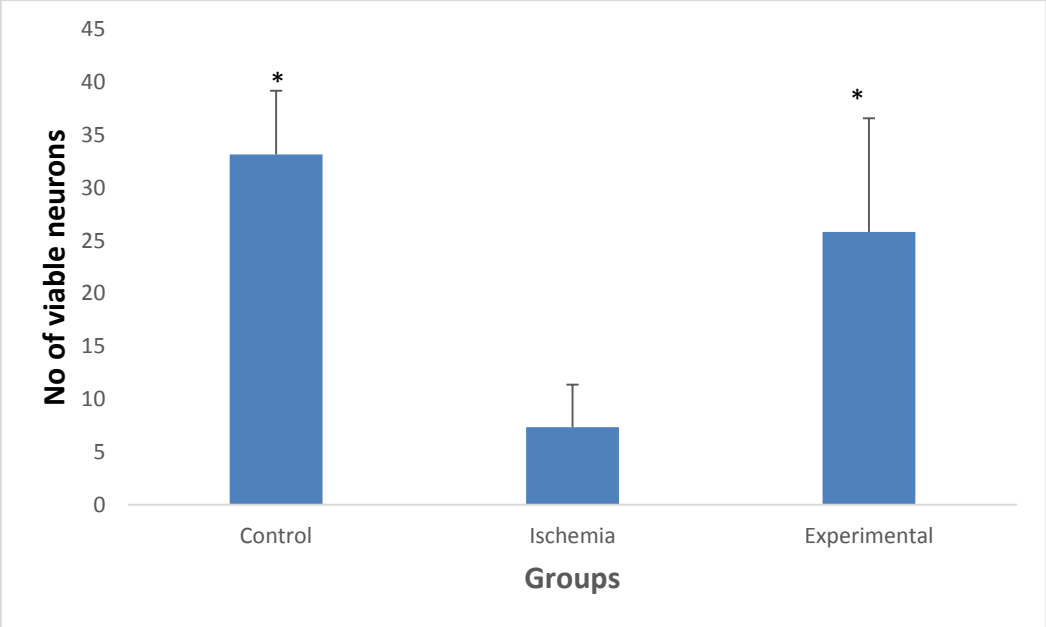
شکل۱- نورون های هرمی ناحیه پره فرونتال در گروه‌های مختلف. A: گروه کنترل. B: ایسکمی. C: آزمایشی (عصاره هیدروالکلی زرشک)، رنگ آمیزی کرزیل فست ویوله بزرگنمایی X 400 . پیکان A یک نورون سالم و پیکان B یک نورون دژنره را نشان می دهد.

جدول ۱. آمار توصیفی تعدادسلول‌های هرمی درگروه‌های کنترل (۱)، ایسکمی(۲) و عصاره هیدرو الکلی زرشک (۳)

گروه(I)	گروه(J)	اختلاف میانگین(I-J)	خطای استاندارد	سطح معناداری	۹۵% فاصله اطمینان	
					کران بالا	کران پایین
۱	۲	۲۵٫۸۳۳	۴٫۳۲۸	.۰۰۰	۳۷٫۰۸	۱۴٫۵۹
	۳	۷٫۳۳	۴٫۳۲۸	.۲۴۰	۱۸٫۵۸	-۳٫۹۱
۲	۱	-۲۵٫۸۳۳	۴٫۳۲۸	.۰۰۰	-۱۴٫۵۹	-۳۷٫۰۸
	۳	-۱۸٫۵۰۰	۴٫۳۲۸	.۰۰۲	-۷٫۲۶	-۲۹٫۷۴
۳	۱	-۷٫۳۳۳	۴٫۳۲۸	.۲۴۰	۳٫۹۱	-۱۸٫۵۸
	۲	۱۸٫۵۰۰	۴٫۳۲۸	.۰۰۲	۲۹٫۷۴	۷٫۲۶

جدول۲. میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم قشر پره فرونتال در بین گروه‌های مورد مطالعه

رنگ آمیزی کریزل فست ویوله (سلول های عصبی بقا یافته)			
گروه	تعداد موش ها	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۶	۳۳٫۱۷	۶٫۰۴۷
ایسکمی	۶	۷٫۳۳	۴٫۰۳۳
زرشک	۶	۲۵٫۸۳	۱۰٫۷۵۶



نمودار ۱ :تعداد سلول های هرمی سالم ناحیه پره فرونتال در گروه های مورد مطالعه .

* اختلاف معنی دار با سایر گروه ها($P\leq 0.05$)

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که ایسکمی/ بازگشت خون فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تاخیری سلول‌های هرمی ناحیه پره فرونتال گردیده و این سلول‌ها کاهَش قابل ملاحظه‌ای در تعداد متعاقب مرگ تاخیری نورون‌ها نشان دادند. در این زمینه تحقیقات مختلفی با بررسی بر روی گیاهان مختلف انجام شده‌اند و اثرات مختلفی مشاهده شده است [۱۴-۲۳].

مرگ تاخیری سلول عصبی بعداز ایسکمی/ بازگشت خون در نواحی حساس دستگاه عصبی مرکزی ثابت شده است [۲۴]. تصاویری که از نردبان‌های DNA هسته‌ای بر روی ژل الکتروفورز بدست آمده، یك یافته مهم در سلول‌های آپوپتوتیك می‌باشد که ۱۲ یا ۲۰ دقیقه درموش صحرایی بزرگ و ۵ یا ۲۰ دقیقه در Gerbil دیده می‌شود [۲۵،۲۶]. بررسی‌های بیشماری در ارتباط با علت مرگ سلول‌ها در اثر ایسکمی انجام شده است ولی تاکنون عملکرد قطعی که باعث مرگ تاخیری نورون بعد از ایسکمی گردد، یافت نشده است.

زرشک با نام علمی *berberis vulgaris* گیاه بومی مناطق جنوبی ایران است. در بررسی‌های فیتوشیمیایی انجام شده مشخص گردید که میوه زرشك دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی به واسطه ترکیبات متفاوت آنتی‌اکسیدانی مانند بتا کاروتن، ویتامین C، ترکیبات فنلی و بوتیلاتهیدروکسیلاز تولوئن می باشد.فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی میوه زرشك ممکن است ناشی از ترکیبات فلاونوئید باشد [۲۷]. پس از کروماتوگرافی و جداسازی سه ترکیب فنلی، Cannabisin G ، Lyoniresinol و N-(P-trans-coumaroyl tyramin) حاصل آمده است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی Cannabisin, Lyoniresinolبالا گزارش شده است. بنابراین عصاره میوه زرشك قادر است پراکسیداسیون لیپیدها را مهار کند [۲۸]. عصاره زرشك، مونوآمین اکسیداز A-MAO را مهار کرده و سطح مونوآمین‌ها مانند اپینفرین و دوپامین در مغز موش افزایش می دهد. مهارکننده‌های MAO با افزایش مقدار نورآدرنالین و دوپامین در سیناپس‌های عصبی اثر ضدافسردگی خود را اعمال می‌نمایند (۲۹،۳۰،۳۱). اثر عصاره زرشك به عنوان داروی ضدافسردگی، از طریق تداخل بر رسپتورهای نورآدرنالین و دوپامین عمل میکند. از مطالعه مونوآمین‌های استریاتوم، هیپوکامپ و کورتکس پیشانی مشخص شده است که عصاره زرشك به میزان (20mg/kg) موجب افزایش معنی‌دار نورآدرنالین قشر پیشانی و هیپوکامپ و باعث ذخیره نورآدرنالین در مغز می‌شود. بنابراین مکانیسم ضدافسردگی زرشك با افزایش فعالیت مونوآمین و از طریق مهار فعالیت اکسیداسیون مونوآمین صورت می‌گیرد [۳۲]. بربرین که یکی از فراوانترین آلکالوئید موجود در گیاه زرشك و در واقع از متابولت‌های ثانویه است، اثر کاهنده فشار خون و مهار آنزیم ACE [۳۳،۳۴] را در موش‌های صحرایی دارد و همچنین خاصیت آنتی‌کولینرژیک، مهار A-MAO،MAO-B، استیل کولین استراز و یك اثر حفاظتی برای نرون‌ها دارد [۳۵-۳۸]. اثر مسکنی میوه زرشك از طریق مسدود کردن جریان پتاسیم در مغز رخ می‌دهد (اثر حفاظت نورونی بدین ترتیب شرح داده می‌شود). وانگ نشان داد که بربرین جریان انتقال پتاسیم را به خارج متوقف می‌کند [۳۹]. بربرین موجب کاهش آسیب‌های ناشی از اکسیداسیون در مغز شده و به عنوان یك مهارکننده رقابتی استیل کولین استراز عمل می‌کند. آلکالوئید فوق همچنین موجب مهار تیروزین هیدروکسیلاز و در نتیجه کاهش ترکیبات دوپامین در سلول‌ها می‌شود [۴۰]. این ماده نقش زیادی در مسیرهای مهاری عصبی نیز داشته و وابستگی‌های مورفینی را کاهش می‌دهد [۴۱]. بربرین (زرشك) به طور مؤثری محصولات پراکسیداسیون لیپیدها را با خاصیت آنتی اکسیدانی خود، کاهش داده و به این ترتیب از آسیب به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD در برابر رادیکال‌های اکسیژن و پراکسید هیدروژن حمایت می‌کند. آنزیم SOD نقش حفاظت بافتی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو دارد و آنیون اکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند. این آنزیم موجب کاهش آزوکسی متان که عامل ایجاد سرطان رکتوم در موش‌های صحرایی است، می‌شود. در نتیجه بربرین دارای خاصیت آنتی رادیکال و آنتی اکسیدان است واحتمالاً با مهار آنزیم ACE و یا خاصیت آنتی اکسیدانی در بافت مغز می‌تواند باعث کاهش ضایعات مغزی متعاقب ایسکمی / بازگشت خون مغزی گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تزریق عصاره هیدروالکلی زرشک۳۰ دقیقه قبل از ایسکمی با جلوگیری از تغییرات مورفولوژیک و درنتیجه مرگ سلولی، نقش موثری بر روی سلول‌های هرمی ناحیه پره فرونتال مغز دارد. بنابراین بنظر می‌رسد عصاره هیدرو الکلی زرشک ازطریق مکانیسم‌های احتمالی‌ضدالتهابی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند بعنوان یك گزینه درمانی برای ضایعات ایسکمی مغزی در نظر گرفته شود.

منابع

[1] Movassaghi S, Sharifi ZN, Soleimani M, Joghataii MT, Hashemi M, Shafaroodi H, et al. Effect of Pentoxifylline on Ischemia-induced Brain Damage and Spatial Memory Impairment in Rat. Iran J Basic Med Sci 2012; 15(5):1083-90.

[2] Mustoe T. Understanding chronic wounds: a unifying hypothesis on their pathogenesis and implications for therapy. Am J Surg 2004; 187(5A):65S-70S.

[3] Schmidt-Kastner R. Genomic approach to selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia–hypoxia. Neuroscience 2015; 309:259-79.

[4] McBean DE, Kelly PA. Rodent models of global cerebral ischemia: a comparison of two-vessel occlusion and four-vessel occlusion. General Pharmacology: The Vascular System. 1998 Apr 1;30(4):431-4.

[5] Gold JJ, Squire LR. The anatomy of amnesia: neurohistological analysis of three new cases. Learning & Memory 2006; 13(6):699-710.

[6] Deng G, Yonchek JC, Quillinan N, Strnad FA, Exo J, Herson PS, Traystman RJ. A novel mouse model of pediatric cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation reveals age-dependent neuronal sensitivities to ischemic injury. Journal of neuroscience methods 2014; 222:34-41.

[7] Wang HK, Park UJ, Kim SY, Lee JH, Kim SU, Gwag BJ, et al. Free radical production in CA1 neurons induces MIP-1α expression, microglia recruitment, and delayed neuronal death after transient forebrain ischemia. Journal of Neuroscience 2008 ;28(7):1721-7.

[8] 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(1-2):70-80.

[9] Bueters T, von Euler M, Bendel O, von Euler G. Degeneration of newly formed CA1 neurons following global ischemia in the rat. Experimental Neurology 2008; 209(1): 114-24.

[10] Fisher M. The spectrum of translational stroke research. Neurol Res 2013; 35(5): 443-7.

[11] Tajiri N, Lau T, Glover LE, Shinozuka K, Kaneko Y, vanLoveren H, et al. Cerebral aneurysm as an exacerbating factor in stroke pathology and a therapeutic target for neuroprotection. Curr Pharm 2012; 18(25): 3663-9.

[12] Watcharotayangul J, Mao L, Xu H, Vetri F, Baughman VL, Paisansathan C, et al. Post-ischemic vascular adhesion protein-1 inhibition provides neuroprotection in a rat temporary middle cerebral artery occlusion model. J Neurochem 2012; 123(2):116-24.

[13] Asmaro K, Fu P, Ding Y. Neuroprotection & mechanism of ethanol in stroke and traumatic brain injury therapy: new prospects for an ancient drug. Curr Drug Targets 2013; 14(1): 74-80.

[14] Hardman, J.G., L.E. Limbird, P.B., A.G. Gilman. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2001., p. 1278

[15] Bi W, Zhu L, Jing X, Liang Y, Tao E. Rifampicin and Parkinson’s disease Neurol Sci 2013;34:137–41.

[16] Bi W, Zhu L, Wang C. Rifampicin inhibits microglial inflammation and improves neuron survival against inflammation. Brain Res 2011; 1395: 12-20.

[17] Ratman D, Berghe WV, Dejager L, Libert C, Tavernier J, Beck IM, De Bosscher K. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. Molecular and cellular endocrinology 2013; 380(1-2):41-54.

[18] Hu S, Xian Y, Fan Y, Mak S, Wang J, Tang J, Pang Y, Pi R, Tsim KW, Liu F, Lin Z. Significant combination of Aβ aggregation inhibitory and neuroprotective properties in silico, in vitro and in vivo by bis (propyl)-cognitin, a multifunctional anti-Alzheimer’s agent. European journal of pharmacology 2020; 876:173065.

[19] Chen B, Cao H, Chen L. Rifampicin Attenuated Global Cerebral Ischemia Injury via Activating the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor Pathway. Frontiers in

Cellular Neuroscience 2016; 10:273.

[20] Yulug B., Kilic U., Kilic E., Bähr M. Rifampicin attenuates brain damage in focal ischemia. Brain Res 2004; 996, 76–80.

[21] Oida Y., Kitaichi K., Nakayama H., Ito Y., Fujimoto Y., Shimazawa M., et al. Rifampicin attenuates the MPTP-induced neurotoxicity in mouse brain. Brain Res 2006; 1082, 196–204.

[22] Umeda T, Ono K, Sakai A, Yamashita M, Mizuguchi M, Klein WL, et al. Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid-beta and tau oligomers. Brain 2016; 139:1568–86.

[23] BI W, ZHU L, JING X. Rifampicin improves neuronal apoptosis in LPS-stimulated co-cultured BV2 cells through inhibition of the TLR-4 pathway. Molecular Medicine Reports 2014; 10(4):1793-9.

[24] Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of Berberis vulgaris and its active constituent, berberine. Phytother.Res 2008; 22: 999-1012.

[25] Davoli MA, Fourtounis J, Tam J, Xanthoudakis S, Nicholson D, Robertson GS, et al. Immunohistochemical and biochemical assessment of caspase-3 activation and DNA fragmentation following transient focal ischemia in the rat. Neuroscience 2002; 115(1):125-36.

[26] Yao H, Takasawa R, Fukuda K, Shiokawa D, Sadanaga-Akiyoshi F, Ibayashi S, Tanuma SI, Uchimura H. DNA fragmentation in ischemic core and penumbra in focal cerebral ischemia in rats. Molecular brain research 2001; 91(1-2):112-8.

[27] Wang Q, Sporns O, Burkhalter A. Network analysis of corticocortical connections reveals ventral and dorsal processing streams in mouse visual cortex. The Journal of Neuroscience 2012; 32(13):4386-99.

[28] Tomosaka H, ChinYW, Salim AA, KellerWJ, Chai H, Kinghorn AD. Antioxidant and cytoprotective compounds from Berberis vulgaris (barberry). Phytother. Res 2008; 22:979 -81.

[29] Youdim MB, Riederer PF. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. Neurology 2004; 63(7 suppl 2):S32-5.

[30] Espay AJ, Aybek S, Carson A, Edwards MJ, Goldstein LH, Hallett M, et al. Current concepts in diagnosis and treatment of functional neurological disorders. JAMA neurology 2018; 75(9): 1132-41.

[31] ThirupurasundariCJ, PadminiR, DevarajSN. Effect of berberine on the antioxidantstatus, ultrastructuralmodifications and protein bound carbohydratesinazoxymethane-induced colon cancer in rats. Chemico-biological interactions 2009; 177: 190 -5.

[32] Peng WH, Lo K L, Lee YH, Hung TH, Lin YC. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. Life Sci. 2007; 81:933 -8.

[33] Zeng XH, Zeng XJ, Li YY. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology 2003; 92(2):173-6.

[34] Kang DG, Sohn EJ, Kwon EK, Han JH, Oh H, Lee HS. Effects of berberine onangiotensin- converting enzyme and NO/cGMP system in vessels. Vascul Pharmacol 2002; 39: 281 - 6.

[35] TsaiCS,OchilloRF.Pharmacological effects of berberine on the longitudinal muscle of the guinea-pig isolated ileum. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther 1991; 310: 116 -31.

[36] Castillo J, Hung J, Rodriguez M, Bastidas E, Laboren I, Jaimes A.LED fluorescence spectroscopy for direct determination of monoamineoxidaseBinactivation.AnalBioche m 2005; 343: 293 - 8.

[37] Lee SA, Hwang JS, Han XH, Lee C, Lee MH, Choe SG, et al. Methylpiperate derivatives from Piper longum and their inhibition of monoamine oxidase. Archives of pharmacal research 2008; 31(6):679-83.

[38] Kim DK, Lee KT, Baek NI, Kim SH, Park HW, Lim JP, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of Corydalis speciosa. Arch. Pharm. Res 2004; 27:1127 - 31.

[39] Wang F, Zhao G, Cheng L, Zhou H Y, FuL Y, Yao WX. Effects of berberine on potassium currents in acutelyisolated CA1 pyramidal neurons of rat hippocampus. Brain. Res 2004; 999: 91 -7.

[40] Yokozawa T, Ishida A, KashiwadaY, ChoE J, KimH Y, IkeshiroY.CoptidisRhizoma: protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components. J.Pharm.Pharmacol 2004; 56:547- 56.

[41] Shin JS, Kim EI, Kai M, Lee MK. Inhibitionof dopamine biosynthesis by protoberberine alkaloids in PC12 cells. Neurochem.Res 2000; 25: 363 - 8.

Journal of Developmental Biology
Vol. 13, No. 3, Summer 2021

Evaluation of the effect of barberry hydroalcoholic extract on histomorphological changes in the prefrontal cortex of male rats in the ischemia / reperfusion model

Babran S.[1], Movassaghi S.[1,2], Mahdi Nazarnejad M.[1], Nadia Sharifi Z.[1,2*]

[1] Medicinal Plants Pharmacology Research Center, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
[2] Anatomical Sciences Department, Faculty of Medicine, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

* (Corresponding author): zsharifi@iautmu.ac.ir

Received: March 2021 Accepted: July 2021

Abstract

Cerebral ischemia is a major global problem that can lead to the loss of cortical pyramidal cells following ischemic / reperfusion injury. Recent studies have examined the neuroprotective role of barberry hydroalcoholic extract in acute ischemia. This study was performed experimentally on 18 male Wistar rats. Rats were divided into 3 groups of control, ischemic and experimental. The ischemic model was performed by bilateral ligation of the common carotid arteries for 20 minutes and then blood was restored. In the experimental group, barberry hydroalcoholic extract was injected intraperitoneally for 7 days before ischemia. After 4 days of ischemia, the rat's brains were removed and stained by applying chrysalis fast violet method. The number of pyramidal cells of the prefrontal cortex of all three groups was counted by Imaging-Pro-Plus software. Then, statistical analysis of the data was performed by one-way ANOVA and Tukey test. The results showed that 20 minutes of ischemia significantly reduced the number of pyramidal cells in the cerebral cortex, so that there was a significant difference in the number of these cells between the ischemic group and the control and experimental groups. However, this difference between the control group and the experimental group was not significant. This study reveals that hydro alcoholic extract of barberry has a neurotropic effect on the pyramidal cells of the prefrontal cortex and can be considered as a new candidate for treating of ischemic brain injuries.

.

Keywords: Hydro alcoholic extract of barberry, Ischemia/ reperfusion, prefrontal cortex.