



Investigate the effect of TRPV1 receptor antagonist (AMG9810) on stroke outcome in the permanent middle cerebral artery occlusion in male rat

Elham Hakimizadeh¹, Ali Shamsizadeh¹, Mohammad Kazemi Arababadi², Reza Vazirinejad³, Hossein Rezazadeh¹, Masoud Mobini¹, Vahid Ehsani¹, Mohammad Allahtavakoli^{*1}

1. Dept. of Physiology, Physiology-Pharmacology Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

2. Dept. of Immunology, Immunology of Infectious Diseases Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

3. Dept. of Epidemiology, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Received: 18 Sep 2013

Accepted: 24 Jan 2014

Abstract

Introduction: TRPV1 is a non-selective cation channel with high permeability to calcium ions, and is also involved in the development of neurogenic and inflammatory pain. The increase in intracellular calcium plays a role in worsening of stroke. In the present study we investigated the effect of (AMG9810) TRPV1 receptor antagonist on stroke outcome in the permanent middle cerebral artery occlusion model in rat.

Methods: In this experimental study, a total of 24 male Wistar rats weighing 250-300g were divided into 3 groups as following: control, treatment and sham. Stroke was induced by permanent middle cerebral artery occlusion method. The animals were then treated with the TRPV1 receptor antagonist Amg9810 (0.5 mg/kg, ip) and vehicle (DMSO) 3h after stroke. Infarct volume was determined by TTC staining, and sensory motor deficits were assessed by sticky and hanging tests at 1, 3 and 7 days after stroke induction, and compared.

Results: One week after stroke, Amg9810 decreased the cortical infarct volume ($P<0.05$). The touch time and remove time (in sticky test) was decreased in these animals ($P<0.001$) but hanging test was increased ($P<0.01$).

Conclusion: TRPV1 receptor inhibition may decrease infarct volume and sensory-motor deficits following stroke due to permanent middle cerebral artery occlusion in rat.

Key words: Stroke, TRPV1, Amg9810

* Corresponding author e-mail: m_alahavakoli@rums.ac.ir
mohammadatir@yahoo.com

Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر آنتاگونیست گیرنده TRPV1 (AMG9810) بر سکنه مغزی در مدل انسداد دائم شریان مغزی میانی در موش صحرایی نر

الهام حکیمی زاده^۱، علی شمسی زاده^۱، محمد کاظمی عرب آبادی^۲، رضا وزیری نژاد^۳، حسین رضازاده^۱، مسعود مبینی^۱، وحید احسانی^۱، محمد الله توکلی^{۱*}

۱. گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان

۲. گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان

۳. گروه اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان

پذیرش: ۴ بهمن ۹۲

دریافت: ۲۷ شهریور ۹۲

چکیده

مقدمه: TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanilloid) یک کانال کاتیونی غیر انتخابی با نفوذپذیری بالا به یون کلسیم است و همچنین در تکامل درد نوروزنیکی و التهاب نقش دارند. از سوی دیگر افزایش کلسیم داخل سلولی در وخیم شدن سکنه نقش دارد. از این رو در این مطالعه بر آن شدید تا اثر آنتاگونیست گیرنده TRPV1 (AMG9810) بر پیامد سکنه مغزی در مدل انسداد دائم شریان مغزی میانی را بررسی کنیم.

روش ها: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم بطور تصادفی در سه گروه کنترل، درمان و شم تقسیم شدند. سکنه مغزی از طریق انسداد دائم شریان مغزی میانی القاء شد. حیوانات مبتلا به سکنه مغزی آنتاگونیست گیرنده TRPV1 (AMG9810) و حلال (DMSO) در ۳ ساعت بعد از جراحی دریافت کردند. سپس حجم سکنه با رنگ آمیزی TTC و اختلالات حسی حرکتی با آزمون های Sticky test و Hanging test، یک، سه و هفت روز بعد از القای سکنه اندازه گیری و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد یک هفته پس از سکنه مغزی، AMG9810، حجم منطقه قشری دچار سکنه ($P<0.05$)، Sticky test را کاهش داد ($P<0.001$). Hanging test را افزایش داد ($P<0.01$).

نتیجه گیری: مهار گیرنده TRPV1 حجم سکنه و اختلالات حسی - حرکتی متعاقب سکنه مغزی مدل انسداد دائم شریان مغزی میانی را کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: شریان مغزی میانی، TRPV1، AMG9810

مقدمه

سلول، excitotoxicity، مسئول آسیب مغزی پس از سکنه هستند [۱، ۱۰]. التهابی که بعد از یک حمله ایسکمی شروع می شود و برای چند روز ادامه می یابد در مرگ سلولی نورونی بعد از سکنه سهیم است [۲۸]. پاسخ التهابی در نتیجه نفوذ نوتروفیل ها و میکروگلیاها فعال شده به مغز دچار ایسکمی از ۲۴ تا ۷۲ ساعت بعد از آسیب می باشد و بیانگر یک دامنه وسیع از میانجی های التهابی مانند سیتوکیناز و کموکاین ها که در پیشروی آسیب مغز ایسکمیک و پیامدهای نورولوژیک

سکنه مغزی از آنجا که سبب التهاب مغز می شود، یکی از عوامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی در سراسر جهان بوده است. چندین مکانیسم شامل التهاب، مرگ برنامه ریزی شده

* نویسنده مسئول مکاتبات:
m_alahavakoli@rums.ac.ir
mohammadatir@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

نقش دارند، می‌باشد [۱۲، ۲۱، ۲۶]. مطالعات پیش‌کلینیکی پیشنهاد می‌کنند که اقدام در جهت تضعیف التهاب می‌تواند پیشروی آسیب مغزی در طول مرحله تاخیری آسیب مغزی را کاهش دهد [۱۲].

مدهاست که داروهای بالقوه محافظ نورونی در ایسکمی مغزی که در مدل‌های حیوانی مؤثر بوده‌اند در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفته اما متأسفانه در درمان سکنه مغزی در انسان بی‌تأثیر بوده‌اند [۲۰]. بررسی ارزیابی درازمدت میزان تأثیر داروها در مدل‌های مختلف سکنه مغزی و همچنین تجویز داروها با تأخیر و تا ساعت‌ها پس از القاء ایسکمی مغزی، امکان طراحی کارآزمایی‌های بالینی را دقیق‌تر کرده و امید یافتن داروهای مؤثر را زیاد می‌کند [۲۶].

دسته جدیدی از گیرنده‌ها موسوم به گیرنده‌های TRPV می‌باشند که تاکنون ۶ نوع آن‌ها شناسایی شده‌اند و در این بین گیرنده TRPV1 از همه گیرنده‌ها بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته است. این گیرنده توسط محرک‌های آسیب رسان، گرما، پروتون‌ها ($\text{pH} < 5/9$) و بسیاری از محمولات طبیعی مثل Capsaicin فلفل فعال می‌شود [۲۴].

نقش فعال‌کننده‌های درون‌زا TRPV1 هنوز مشخص نشده است. اما یک کاندید احتمالی، آنانداماید است [۷، ۲۹]. آنانداماید ابتدا به عنوان یک آگونیست درون‌زا برای گیرنده کانابینوئیدی CB1 توصیف شد [۶]. در این خصوص مطالعاتی نیز انجام گرفته است که نشان می‌دهد آنانداماید، برخی از اثرات خود را از طریق تحریک گیرنده‌های TRPV1 انجام می‌دهد. به عنوان مثال مشخص شده است که این گیرنده‌ها در تغییر فعالیت حرکتی ناشی از آنانداماید در موش‌ها دخالت دارند [۵]. TRPV1 در عقده‌های ریشه پستی، عقده سه قلو و در نورون‌های عقده Nodose و به ویژه در ارتباط با فیبرهای آوران درد در نخاع و انتهای اعصاب محیطی وجود دارند [۱۸، ۱۹]. گیرنده‌های TRPV1 همچنین در نواحی مختلف مغز شامل هیپوتالاموس، مخچه، قشر مخ، جسم مخطط، مغز میانی، پیاز بویایی، پل بصل النخاع، مدولا، هیپوکامپ، تالاموس و جسم سیاه مشاهده می‌شوند [۲۵]. TRPV1 بطور غالب در نورون‌های پپتیدرژیک و غیر پپتیدرژیک بیان می‌شود. نورون‌های پپتیدرژیک در تکامل درد نوروژنیک و التهاب نقش دارند در حالیکه نورون‌های غیر پپتیدرژیک یک

نقش اساسی در میانجی‌گری درد مزمن دارند [۱۸، ۱۹]. از آنجا که TRPV1 یک سری از کانال‌های کاتیونی غیر اختصاصی نفوذ پذیر به کلسیم است سبب افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود. از سوی دیگر افزایش کلسیم از طریق مسیرهای مختلفی سمیت تحریکی (excitotoxicity) را در نورون‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد که عبارتند از: افزایش گلوتامات، فعال ساختن پروتئازها و لیپازها که باعث صدمه به غشای سلولی می‌شوند [۱۱، ۱۵].

با توجه به این واقعیت که التهاب به شدت وابسته به سکنه مغزی است و از سوی دیگر TRPV1 نقش مهمی در القای التهاب در موقعیت‌های مختلف دارد. از این رو، ممکن است که TRPV1 نقش مهمی در پاتوژنز سکنه مغزی به همراه داشته باشد. بنابراین، با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی اثر Amg9810 (آنتاگونیست گیرنده‌های TRPV1) پس از سکنه مغزی صورت نگرفته است، هدف مطالعه حاضر بررسی اثر گیرنده‌های TRPV1 بر پیامد ناشی از انسداد شریان مغزی میانی در موش بزرگ بعنوان مدل حیوانی برای شبیه‌سازی از سکنه مغزی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت تجربی بر روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) به وزن تقریبی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم انجام شد. موش‌ها در گروه‌های ده تایی در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق پرورش حیوانات، ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد و تنظیم نور، بر مبنای سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. غذای مخصوص موش و آب کافی در تمام مدت نگهداری، به جز زمان آزمایش، در اختیار حیوانات قرار داشت. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام مطالعه مذکور را تایید نمود. همه تلاش‌مان در این راستا بود که سطح درد و استرس و نیز تعداد جانوران مورد استفاده را کاهش دهیم.

گروه‌ها به ترتیب شامل گروه شم (گروهی که تمام مراحل جراحی سکنه مغزی بر روی آن انجام شد ولی شریان مغزی میانی بسته نشد)، کنترل که حلال DMSO (Dimethyl sulfoxide) را دریافت می‌کنند و

فرمول [حجم نیمکره چپ - (حجم نیمکره راست - حجم سکتۀ اندازه گیری شده با TTC)] $\times 100$ / حجم نیمکره چپ محاسبه شد [۲۷].

با توجه به مقالات مشابه، از فرمول زیر جهت اندازه گیری میزان ادم مغزی استفاده شد [۲].

[حجم نیمکره راست - حجم نیمکره چپ] / حجم نیمکره چپ $\times 100$

به منظور بررسی عملکرد حسی - حرکتی ناشی از القای سکتۀ مغزی، موشها روزی دو بار و به مدت سه روز قبل از سکتۀ، برای انجام آزمون جدا کردن برچسب کاغذی (Sticky test)، آموزش داده شدند. قبل از جراحی، ۲۴، ۷۲ ساعت و یک هفته پس از سکتۀ مغزی مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این تست یک تکه چسب به کف دست راست موش چسبانده شد مدت زمانی که طول می کشد تا حیوان برچسب را لمس نموده و جدا نماید بعنوان میزان فعالیت حسی حرکتی در نظر گرفته می شود که هرچه مدت زمان لازم برای جدا کردن برچسب بیشتر باشد اختلال حسی حرکتی بیشتر است [۱۴].

همچنین با تعیین مدت زمانی که حیوان قادر است خود را بصورت آویزان با دو دست از رشته سیم باریک حفظ نماید، میزان اختلال حرکتی اندازه گیری می شود؛ بدیهی است که هرچه مدت آویزان ماندن کمتر باشد اختلال حرکتی بیشتر است [۱۳].

آنالیز داده ها به کمک نرم افزار SPSS و Excell انجام شد. داده ها به صورت میانگین و خطای انحراف معیار نشان داده شدند. تفاوت های حجم سکتۀ و میزان ادم مغزی با آزمون آماری T-Test تجزیه و تحلیل و به صورت Mean $\pm$ SEM گزارش شده اند. اختلالات حسی - حرکتی با آزمون آماری ANOVA یک طرفه و پس - آزمون Tukey مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

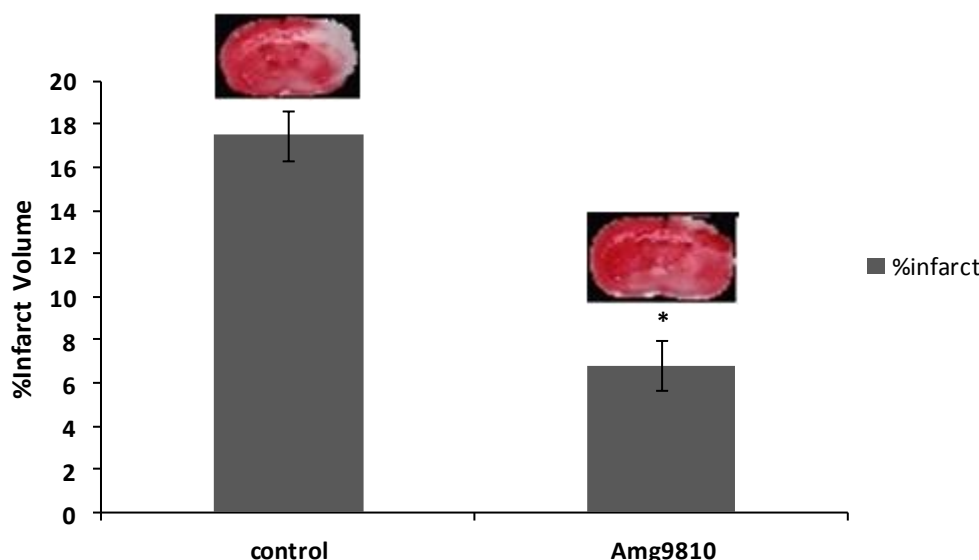
یافته ها

اثر Amg9810 بر حجم سکتۀ مورد بررسی قرار گرفت. میانگین حجم سکتۀ در گروه کنترل و Amg9810 در ۳

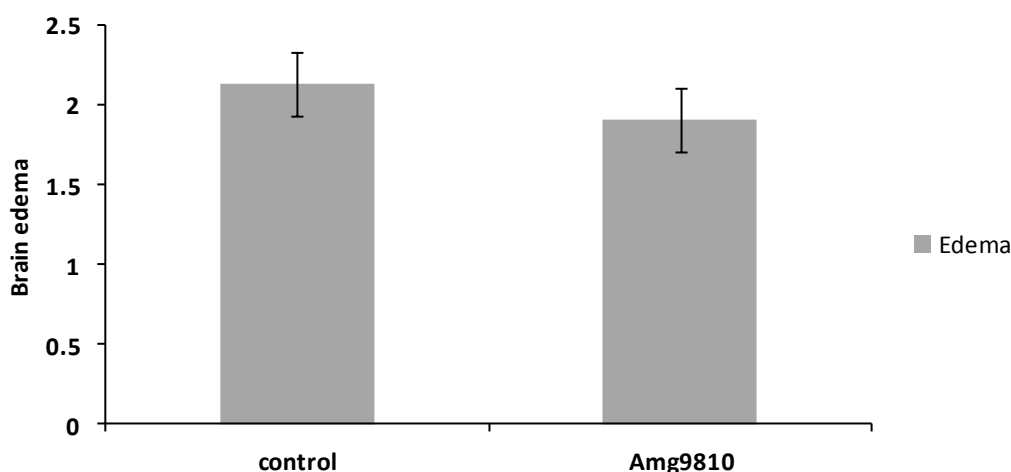
گروه درمان که دوز ۰/۵ mg/kg از دارو Amg9810 دریافت می کنند [۱۷] (n=8 در هر گروه). دارو در 10% حل شد و زمان تزریق دارو نیز سه ساعت بعد از اعمال انسداد در شریان مغزی میانی بود [۱].

برای ایجاد مدل شبیه سازی القای سکتۀ مغزی، پس از بیهوش کردن حیوان با کتامین، حیوان به پهلو قرار داده شد و یک برش مورب عمودی ۲ سانتی متری در پوست ناحیه وسط اوربیت چپ و کانال شنوایی خارجی زده شد. مراحل بعدی با تکنیک های جراحی انجام گردید. بدین ترتیب که پوست اطراف شکاف کنار زده شد و غده پاروتید در یک چهارم پشتی - تحتانی میدان دید مشاهده شد. سپس منبع عروقی سوزانده شد و در قطب قدامی - فوقانی خود تقسیم شده و غده به جهت پشتی حرکت داده شد. سپس یک برش در اطراف لبه های فوقانی و پشتی عضله تمپورالیس زده شد و با یک بالا برنده عضله از سمت کناری مجموعه کنار زده شد و به سمت جلو برگردانده شد. بخش اصلی عضله سپس با یک برش عمودی رو به لبه قدامی آن و از ناحیه اتصال آن به نوک زائده کورونوئیدی بریده شد. این استخوان و نیمه پشتی استخوان گونه برداشته شد و شریان مغزی میانی سوزانده شد و بافت های نرم به سمت عقب به جای خود برگردانده شدند و سپس پوست بخیه زده شد [۲۳].

حجم سکتۀ و ادم مغزی یک هفته بعد از سکتۀ مغزی تعیین می شوند. برای تعیین حجم سکتۀ پس از خارج کردن مغز، برش دادن (برش های ۲ میلی متری کرونال)، با TTC رنگ آمیزی می شوند. برای این منظور پس از تهیه محلول ۲ درصد تترازولیوم کلراید برشهای مغز هر حیوان در محلول فوق قرار داده شده و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه می شوند. TTC با آنزیم های دهیدروژناز داخل سلول های زنده واکنش نشان داده و به رنگ قرمز در می آید. لذا، سلول های زنده به رنگ قرمز در آمده اما نورون های مرده تغییر رنگ نمی دهند (به دلیل نبودن دهیدروژناز ها). سپس، پس از فیکس کردن برش ها با فرمالین ۱۰ درصد، از آنها توسط دوربین عکاسی دیجیتال تصویر برداری شده و با یک نرم افزار پردازشگر تصویر اندازه گیری می شوند. سطوح بدست آمده از هر برش در ضخامت آن ضرب شده و از مجموع ۶ برش حجم نیمکره چپ و راست، حجم سکتۀ با



شکل ۱- بررسی اثر Amg9810 بر حجم سکنه. القا Amg9810 در ۳ ساعت پس از ایجاد سکنه صورت پذیرفته است. داده‌ها به صورت Mean±SEM بیان شده است. $P < 0.05$ * در مقایسه با گروه کنترل بوده است. N=8



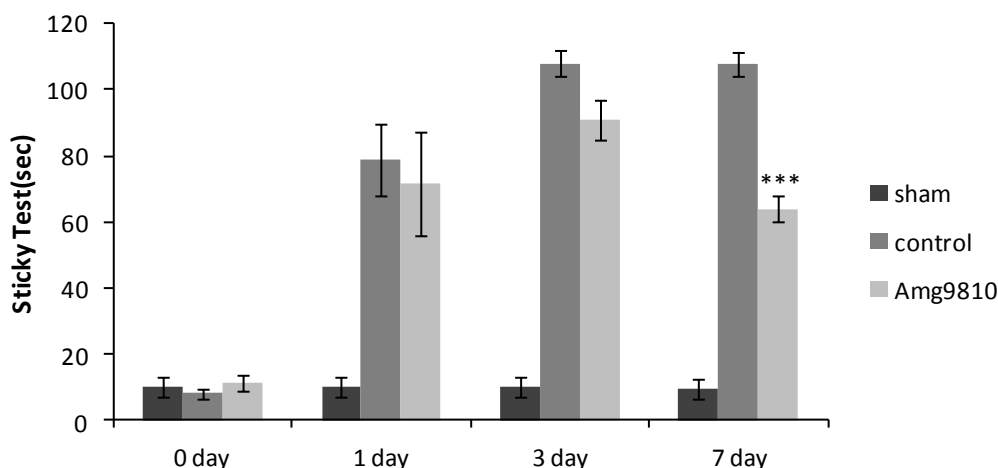
شکل ۲- بررسی اثر Amg9810 بر میزان ادم مغزی. القا Amg9810 در ۳ ساعت پس از ایجاد سکنه صورت پذیرفته است. داده‌ها به صورت Mean±SEM بیان شده است و اختلاف معنی دار در گروه Amg9810 نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. N=8

میزان ادم مغزی در گروه Amg9810 نسبت به گروه کنترل داشته‌ایم اما این کاهش اختلاف، معنی داری نبوده است (شکل ۲).

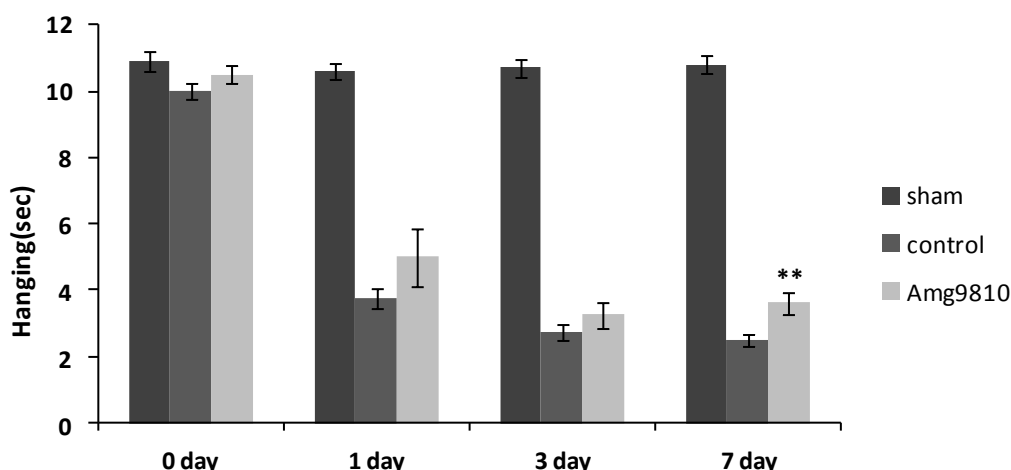
اثر Amg9810 بر آزمون جدا کردن چسب از کف دست حیوان مورد بررسی قرار گرفت. زمان تأخیر لمس و برداشتن چسب از کف دست سمت مقابل ناحیه سکنه مغزی (یک، سه و هفت روز پس از سکنه) در گروه تحت درمان با Amg9810 کمتر از گروه کنترل است ($P < 0.001$). این ارقام در گروه های کنترل و Amg9810 در روز هفتم بعد از سکنه مغزی به ترتیب برابر با 107.75 ± 3.86 و 64 ± 4.08 بود (در

ساعت پس از ایجاد سکنه مغزی به ترتیب 17.52 ± 3.04 و 6.83 ± 1.15 بوده که یک کاهش معنی داری در حجم سکنه در گروه Amg9810 ایجاد کرده است، به عبارت دیگر Amg9810 در ۳ ساعت پس از ایجاد سکنه مغزی، حجم سکنه را به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل کاهش داده است ($P < 0.05$) (شکل ۱).

اثر Amg9810 بر روی میزان ادم مغزی مورد بررسی قرار گرفت. میانگین میزان ادم مغزی در گروه کنترل نسبت به گروه Amg9810 در ۳ ساعت پس از ایجاد سکنه مغزی به ترتیب 2.14 ± 0.31 و 1.91 ± 0.2 بوده، یعنی یک کاهشی در



شکل ۳- زمان تأخیر لمس و جداکردن چسب چسبانده شده به کف دست مقابل نیمکره سکنه در گروه های کنترل و Amg9810. ارزیابی این شاخص در زمان های یک، سه و هفت روز پس از القای سکنه مغزی صورت گرفت. داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده است. ***P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل است. N=8



شکل ۴- مدت زمان آویزان ماندن حیوان از رشته سیم باریک در گروه های کنترل و Amg9810. ارزیابی این شاخص در زمان های یک، سه و هفت روز پس از القای سکنه مغزی صورت گرفت. داده ها به صورت Mean±SEM بیان شده است. **P<0.01 در مقایسه با گروه کنترل است. N=8

همه مقایسه ها ($P<0.001$) (شکل ۳).

بحث

هدف از این مطالعه بررسی اثر بلوک گیرنده TRPV1 توسط ترکیب Amg9810 بر پیامد حسی و حرکتی ناشی از انسداد دائم شریان مغزی میانی بود. یافته های این مطالعه نشان دادند که تزریق Amg9810 در زمان ۳ ساعت بعد از ایجاد سکنه مغزی موثر بود و حجم منطقه دچار سکنه شده را کاهش داد. بررسی شاخص های رفتاری و شناختی، ابزاری مناسب و ضروری برای ارزیابی نتایج حاصل از سکنه مغزی

اثر Amg9810 بر آزمون آویزان کردن حیوان از رشته سیم باریک مورد بررسی قرار گرفت. مدت زمان آویزان ماندن حیوان از رشته سیم باریک (یک، سه و هفت روز پس از سکنه) در گروه تحت درمان با Amg9810 بیشتر از گروه کنترل است ($P<0.01$). این ارقام در گروه های کنترل و Amg9810 در روز هفتم بعد از سکنه مغزی به ترتیب برابر با 2.50 ± 0.18 و 3.62 ± 0.32 بود (در همه مقایسه ها ($P<0.01$) (شکل ۴).

است. از این رو در این مطالعه توانایی هماهنگی حسی- حرکتی [آزمون تشخیص و برداشتن چسب از پنجه دست حیوان (Sticky test)] متعاقب سکنه دچار اختلال شد در حالیکه حیوانات گروه درمان زمان کمتری را صرف لمس و برداشتن چسب از کف دستشان می کردند. از سوی دیگر شاخص آویزان کردن حیوان از رشته سیم باریک نیز متعاقب سکنه مغزی دچار اختلال شد به گونه ای که مدت زمان آویزان بودن حیوانات گروه تحت درمان با Amg9810 (۷ روز پس از سکنه) بیشتر از گروه کنترل بود.

اگر چه تاکنون اثر گیرنده های TRPV1 بر سکنه مغزی در مدل انسداد دائم شریان مغزی میانی گزارش نشده است اما مطالعات قبلی نشان داده اند که این گیرنده ها در انقباض عضلانی، رهایش میانجی عصبی و مرگ سلولی درگیر می باشند و نیز یک نقش اساسی در میانجی گری درد مزمن دارند [۱۸، ۱۹]. علاوه بر اثرات مرتبط با درد، فیزیولوژیست ها در قرن ۱۹ و ۲۰ دریافته اند که سایر اثرات شامل پیش فعالی احشاء مختلف که به دنبال آن فعالیت رفلکسی کاهش یافته ای در سایر اندامها ایجاد می گردد و همچنین هیپوتانسیون (کم فشاری) و به دنبال آن هایپرتانسیون (پرفشاری)، کاهش تعداد ضربان قلب و افزایش تعداد ضربان قلب، انقباض برونشی، سرفه زدن و کاهش دما نیز توسط این گیرنده ها ایجاد می گردد [۹]. از سوی دیگر TRPV1 در معرض تنظیم شدن توسط تغییراتی در پتانسیل غشا بوده است و این وابستگی به ولتاژ ذاتی، مکانیسم دروازه گشایی این کانال کاتیونی غیر اختصاصی را تحت تأثیر قرار می دهد و منجر به ورود یون های کلسیم و به دنبال آن سمیت تحریکی (excitotoxicity) می شود [۲].

اختلالات نورولوژیک بلافاصله پس از سکنه مغزی خودشان را نشان می دهند. اما حیوان در طی یک الی دو روز اول با اندام سالم این نقایص را جبران می کند (می پوشاند). برای بررسی یک دارو بر اختلالات نورولوژیک بایستی مطالعات را طولانی تر انجام داد. به همین دلیل ما در این مطالعه تا یک هفته این کار را انجام دادیم و مشاهده کردیم که حیواناتی که دچار سکنه نشده اند سریعاً چسب را جدا کردند؛ اما در حیوانات دچار سکنه نقص حسی- حرکتی واضحی مشاهده شد به این ترتیب که سکنه موجب تأخیر در

لمس و همچنین تأخیر در جدا کردن چسب از کف دست شد. مطالعات گسترده ای نیز مبنی بر اینکه سکنه منجر به افزایش در زمان لمس و همچنین افزایش در زمان جدا کردن تکه چسب از کف دست حیوان می شود وجود دارد که نتایج ما را تایید می کنند [۸، ۲۲]. از سوی دیگر زمان آویزان کردن حیوان از رشته سیم باریک متعاقب سکنه مغزی (روز هفتم پس از سکنه) در گروه تحت درمان با Amg9810 بیشتر از گروه کنترل بود که این نشان دهنده این است که در مطالعه حاضر داروی نوروپروتکتیو اثرات خود را در دراز مدت گذاشت [۱۳].

Caterina و همکاران طی مطالعه ای مشاهده کردند که TRPV1 می تواند برای توسعه شرایط پاتولوژیکی ویژه مثل پر دردی گرمایی، التهاب یا افزایش رفلکسی احشاء به کار رود [۳]. از سوی دیگر de Lago و همکاران طی مطالعه ای بررسی کردند که فعال شدن TRPV1 در مغز می تواند در توسعه بیماریهای حرکتی درگیر باشد [۵]. Caterina و همکاران نیز مشاهده کردند که کپسایسین بطور انتخابی به TRPV1 متصل می شود و سبب افزایش درد و التهاب می شود [۴].

می توان نتیجه گرفت که فهرست بیماری هایی که TRPV1 ممکن است در آنها درگیر باشد، در حال افزایش است. و از سوی دیگر الگوی بیان TRPV1 نشان می دهد که می تواند در عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف درگیر باشد و همینطور در مکانیسمهای پاتوژنی بیماری های مختلف هم نقش داشته باشد [۱۶]. از این رو آنتاگونیست ها از طریق بلوکه کردن TRPV1 می توانند اثرات جانبی ناخواسته را کاهش دهند.

نتیجه گیری: بطور خلاصه نتایج مطالعه ما نشان می دهد که درمان با استفاده از آنتاگونیست گیرنده TRPV1، حجم سکنه در مدل انسداد دائم شریان مغزی میانی سکنه مغزی را کاهش داده و اختلالات حسی- حرکتی را نیز در موش صحرایی بهبود می بخشد.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب به شماره ۷۹۴

علوم پزشکی رفسنجان به جهت تأمین هزینه های مالی این تحقیق تشکر و قدردانی به عمل می آید.

مورخ ۹۰/۸/۱۵ معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد. بدین وسیله از معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه

References

- [1] Allahtavakoli M, Jarrott B, Sigma-1 receptor ligand pre-084 reduced infarct volume, neurological deficits, pro-inflammatory cytokines and enhanced anti-inflammatory cytokines after embolic stroke in rats. **Brain Res Bull** 85 (2011) 219-24.
- [2] Allahtavakoli M, Shabanzadeh A, Roohbakhsh A, Pourshanazari A, Combination therapy of rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, and nmda receptor antagonist (mk-801) on experimental embolic stroke in rats. **Basic Clin Pharmacol Toxicol** 101 (2007) 309-14.
- [3] Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-Zeit KR, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D, Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. **Science** 288 (2000) 306-13.
- [4] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D, The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature** 389 (1997) 816-24.
- [5] de Lago E, de Miguel R, Lastres-Becker I, Ramos J A, Fernandez-Ruiz J, Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity: In vivo and in vitro evidence. **Brain Res** 1007 (2004) 152-9.
- [6] Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R, Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science** 258 (1992) 1946-9.
- [7] Di Marzo V, Lastres-Becker I, Bisogno T, De Petrocellis L, Milone A, Davis JB, Fernandez-Ruiz JJ, Hypolocomotor effects in rats of capsaicin and two long chain capsaicin homologues. **Eur J Pharmacol** 420 (2001) 123-31.
- [8] Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, Phillis JW, Clark JC, Diaz FG, Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. **Neuroscience** 124 (2004) 583-91.
- [9] Donnerer J, Lembeck F, Heat loss reaction to capsaicin through a peripheral site of action. **Br J Pharmacol** 79 (1983) 719-23.
- [10] Giuliani D, Leone S, Mioni C, Bazzani C, Zaffe D, Botticelli A R, Altavilla D, Galantucci M, Minutoli L, Bitto A, Squadrito F, Guarini S, Broad therapeutic treatment window of [nle(4), d-phe(7)]alpha-melanocyte-stimulating hormone for long-lasting protection against ischemic stroke, in mongolian gerbils. **Eur J Pharmacol** 538 (2006) 48-56.
- [11] Gunthorpe MJ, Chizh BA, Clinical development of trpv1 antagonists: Targeting a pivotal point in the pain pathway. **Drug Discov Today** 14 (2009) 56-67.
- [12] Iadecola C, Alexander M, Cerebral ischemia and inflammation. **Curr Opin Neurol** 14 (2001) 89-94.
- [13] Li X, Blizzard KK, Zeng Z, DeVries AC, Hurn PD, McCullough LD, Chronic behavioral testing after focal ischemia in the mouse: Functional recovery and the effects of gender. **Exp Neurol** 187 (2004) 94-104.
- [14] Micale V, Leggio G M, Mazzola C, Drago F, Cognitive effects of sl65.0155, a serotonin 5-HT4 receptor partial agonist, in animal models of amnesia. **Brain Res** 1121 (2006) 207-15.
- [15] Momeni HR S M, Hamta A, Mirfakhraei M, Eskandari N., Role of a voltage-sensitive calcium channel blocker on inhibition of apoptosis in sensory neurons of cultured dorsal root ganglia in adult rat. **Physiol Pharmacol** 17 (2013) 51-59.
- [16] Nagy I, Santha P, Jancso G, Urban L, The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (trpv1) in physiology and pathology. **Eur J Pharmacol** 500 (2004) 351-69.
- [17] Peles S, Medda BK, Zhang Z, Banerjee B, Lehmann A, Shaker R, Sengupta JN, Differential effects of transient receptor vanilloid one (trpv1) antagonists in acid-induced excitation of esophageal vagal afferent fibers of rats. **Neuroscience** 161 (2009) 515-25.

- [18] Pingle S C, Matta J A, Ahern G P, Capsaicin receptor: Trpv1 a promiscuous trp channel. **Handb Exp Pharmacol** (2007) 155-71.
- [19] Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Morenilla-Palao C, Ferrer-Montiel A, Functional aspects and mechanisms of trpv1 involvement in neurogenic inflammation that leads to thermal hyperalgesia. **Pflugers Arch** 451 (2005) 151-9.
- [20] Schabitz W R, Fisher M, Perspectives on neuroprotective stroke therapy. **Biochem Soc Trans** 34 (2006) 1271-6.
- [21] Schmerbach K, Scheffe J H, Krikov M, Muller S, Villringer A, Kintscher U, Unger T, Thoen-Reineke C, Comparison between single and combined treatment with candesartan and pioglitazone following transient focal ischemia in rat brain. **Brain Res** 1208 (2008) 225-33.
- [22] Sicard K M, Henninger N, Fisher M, Duong T Q, Ferris C F, Long-term changes of functional mri-based brain function, behavioral status, and histopathology after transient focal cerebral ischemia in rats. **Stroke** 37 (2006) 2593-600.
- [23] Tamura A, Graham D I, McCulloch J, Teasdale G M, Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. **J Cereb Blood Flow Metab** 1 (1981) 53-60.
- [24] Tominaga M, Caterina M J, Malmberg A B, Rosen T A, Gilbert H, Skinner K, Raumann B E, Basbaum A I, Julius D, The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. **Neuron** 21 (1998) 531-43.
- [25] Vennekens R, Owsianik G, Nilius B, Vanilloid transient receptor potential cation channels: An overview. **Curr Pharm Des** 14 (2008) 18-31.
- [26] Williams A J, Berti R, Dave J R, Elliot P J, Adams J, Tortella F C, Delayed treatment of ischemia/reperfusion brain injury: Extended therapeutic window with the proteasome inhibitor mln519. **Stroke** 35 (2004) 1186-91.
- [27] Xing B, Chen H, Zhang M, Zhao D, Jiang R, Liu X, Zhang S, Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after focal cerebral ischemia/reperfusion injury in the rat. **Stroke** 39 (2008) 2362-9.
- [28] Zheng Z, Lee J E, Yenari M A, Stroke: Molecular mechanisms and potential targets for treatment. **Curr Mol Med** 3 (2003) 361-72.
- [29] Zygmunt P M, Petersson J, Andersson D A, Chuang H, Sorgard M, Di Marzo V, Julius D, Hogestatt E D, Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. **Nature** 400 (1999) 452-7.