The Effete of Lithium Chloride on the Granular Cell Density in Cerebellar Folia V and VI in a Trimethyltin Intoxication Model

Solmaz Shams-Alam[1, 2], Mohammad Amin Edalatmanesh[1, 2*]

[1]Department of Physiology, College of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran

[2]Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info:

Received: **10 Feb 2015** ***Accepted*****: 16 Apr 2015**

ABSTRACT

Introduction: Thrimethyltin (TMT), an environmental toxicant, induces selective neuronal death in the central nervous system (CNS) of human and rodents. It has been suggested that Lithium Chloride (LiCl) may prevent TMT toxicity and its consequent neuronal death. This study examined neuroprotective effects of LiCl on cerebellar granular cells in lobule V and VI of TMT-intoxicated Sprague Dawley rats. ***Materials and Methods:*** 30 adult male rats were divided into three groups. The control group (untreated healthy rats) did not receive any treatment; the sham group received saline for fourteen days, after TMT (8 mg/kg body weight) intoxication. The experimental group received LiCl (20 mg/kg body weight) for fourteen days after TMT intoxication. The rats were sacrificed and histopathological assessments were performed. ***Results:*** Data indicated that the density of granular cells in the cerebellar folium V was significantly higher in sham rats compared to control and experimental groups. Administration of LiCl did not affect the density of granular cells in folium V of the cerebellum. Furthermore, the results showed that the density of granular cells in the folium VI was significantly reduced in the sham group, compared to the other groups. Administration of LiCl prevented neuronal apoptosis and preserved granular cells in the cerebellum. ***Conclusion***: This study suggests that LiCl may have a neuroprotective effect on toxic damage of TMT in the cerebellum.

Key words:

1. Cerebellum
2. Trimethyltin Compounds
3. Lithium Chloride
4. Rats, Sprague-Dawley

*** *Corresponding Author:*** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

اثر لیتیوم کلراید بر تراکم سلول‌های گرانولار فولیای V و VI مخچه در مدل مسمومیت تری متیل تینی

سولماز شمس عالم[۱،۲]، محمدامین عدالت منش[۱،۲*]

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران

[۲]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۱ بهمن ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۲۷ فروردین ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: تری متیل تین یک سم محیطی است که مرگ نورونی انتخابی را در سیستم عصبی مرکزی انسان و جوندگان القا می‌کند. پیشنهاد شده است که لیتیوم کلراید می‌تواند از سمیت تری متیل تین و متعاقب آن مرگ نورونی جلوگیری کند. این مطالعه اثرات محافظت عصبی لیتیوم کلراید را بر تراکم سلول‌های گرانولار مخچه در لوب V و VI موش‌های صحرایی نژاد اسپراگ داولی مسموم شده با تری متیل تین بررسی کرد.
مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی بالغ به ۳ گروه تقسیم شدند. گروه کنترل (موش‌های صحرایی سالم درمان نشده) هیچ درمانی را دریافت نکردند؛ گروه شم پس از مسمومیت با تری متیل تین (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن)، به مدت ۱۴ روز سالین دریافت کرد. گروه آزمایش پس از مسمومیت با تری متیل تین، لیتیوم کلراید (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) را به مدت ۱۴ روز دریافت کرد. موش‌های صحرایی قربانی شدند و ارزیابی‌های هیستوپاتولوژی انجام شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که تراکم سلول‌های گرانولار فولیوم V مخچه به طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی گروه شم در مقایسهٔ با گروه‌های کنترل و آزمایش بالاتر بود. تجویز لیتیوم کلراید تراکم سلول‌های گرانولار را در فولیوم V مخچه تحت تأثیر قرار نداد. بنابراین نتایج نشان دادند که تراکم سلول‌های گرانولار در فولیوم VI به طور معنی‌داری در گروه شم در مقایسهٔ با دیگر گروه‌ها کاهش یافت. تجویز لیتیوم کلراید از آپوپتوز نورونی جلوگیری کرد و سلول‌های گرانولار را در مخچه حفظ کرد.
نتیجه گیری: این مطالعه پیشنهاد می‌کند که لیتیوم کلراید ممکن است اثری محافظت کنندهٔ عصبی روی آسیب توکسیک ناشی از تری متیل تین در مخچه داشته باشد.

کلید واژه‌ها:
۱. مخچه
۲. ترکیبات تری متیل تین
۳. لیتیوم کلراید
۴. موش‌های صحرایی اسپراگ داولی

* **نویسنده مسئول:** محمدامین عدالت منش

آدرس الکترونیکی: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

مقدمه

تحقیقات نشان داده‌اند که مخچه مسئول بخشی از یادگیری و حافظه محسوب می‌شود. در حقیقت قشر مخچه، هسته‌های عمقی مخچه و یا ترکیب آن‌ها با بعضی ساختارهای مغز باعث ایجاد پاسخ به منظور یادگیری و حافظه می‌شود (۱). بالغ بر ۱۰۰ سال است که مخچه به عنوان یک ارگان دخیل در کنترل اعمال حرکتی مورد توجه قرار گرفته است. در دو دهۀ گذشته شواهدی مبنی بر نقش مخچه در اعمال غیر حرکتی به دست آمده و بنا بر تحقیقات انجام شده، نواحی شناختی و عملکردی مخچه با هم مرتبط می‌باشند (۴-۲).

حافظه به واسطۀ یادگیری فاصله‌دار به دست می‌آید یعنی تکرار یادگیری با یک وقفۀ مناسب و طولانی‌تر از مدت یادگیری منتهی به ثبت در حافظه می‌شود (۵). از دیرباز از مخچه به عنوان ناحیۀ خاموش مغز یاد شده و دارای عملکردی فراتر از اساسی‌ترین فعالیت‌های مخچه (تنظیم تعادل، حفظ تونوس عضلانی، راه اندازی و اصلاح حرکات هدف‌دار و نگه‌دارنده) است (۱). سلول‌های گرانولار مخچه‌ای نورون‌هایی هستند که به‌صورت گذرا و پایدار باعث بیان و انتقال گابائرژیکی می‌شوند (۶) و دارای عملکرد مهاری -تونیکی هستند (۷). وسعت لایۀ گرانولار در مخچۀ انسان حدود ۵۰۰۰۰ میلی‌متر مربع می‌باشد. تعداد سلول‌های گرانولار هم در بیلیون تخمین زده شده است و بزرگ‌ترین جمعیت سلولی در مغز پستانداران محسوب می‌شوند. این لایه نقشی کلیدی را در مسیر انتقال، تنظیم حرکات و یادگیری به لایۀ پورکینژ بازی می‌کند و همچنین در عملکرد مخچه از طریق سیناپس با نورون‌های حد واسط و سایر سلول‌های عصبی نقش دارد (۸).

تری متیل تین[1]، به عنوان ارگانوتین مخرب نورون‌ها در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده است. تری متیل تین در ابتدا باعث تخریب نورونی می‌شود. سلول‌های گرانولار مخچه‌ای تحت تأثیر تری متیل تین ابتدا دچار آپوپتوز شده و در غلظت‌های بالاتر، موجب خروج لاکتات دهیدروژناز سلولی شده که منجر به نکروزه شدن سلول‌ها می‌شود و درنهایت واکنش‌های اکسیداتیو و غیر اکسیداتیو را مختل می‌کند (۹). نکروز (نه آپوپتوز) سلول‌های گرانولار توسط تری متیل تین، به‌واسطۀ گیرنده‌های گلوتامات انجام می‌شود (۹). اولین تغییرهای زیر سلولی شامل تشکیل مجموعه‌های چند کانونی وزیکول‌های متراکم از توبول‌ها و واکوئل‌های غشایی در سیتوپلاسم دندریت پریکاریون است (۱۲-۱۰). در دوزهای بالا، تری متیل تین باعث افزایش پیوستن واکوئل‌های سیتوزولی به هم شده که منجر به افزایش اتوفاژی می‌شود (۱۳). این ترکیب پایدار است و با میل ترکیبی بالا به هموگلوبین متصل می‌شود (۱۴).

لیتیوم کلراید[2]، یک القاء کنندۀ اتوفاژی قدرتمند است که اثرات حفاظتی آن در جمعیت‌های مختلف نورونی به اثبات رسیده است و از القاء سمیت تری متیل تین در نورون‌ها جلوگیری می‌کند (۱۷-۱۵). همچنین نشان داده شده است که لیتیوم کلراید می‌تواند اختلال‌های رفتاری و شناختی را در مدل‌های حیوانی بیماری‌های تحلیل برندۀ عصبی شامل: آسیب‌های مغزی، بیماری ALS[3]، سندرم X شکننده، بیماری هانتینگتون، بیماری آلزایمر و پارکینسون بهبود بخشد (۱۹، ۱۸).

پژوهش‌ها نشان دادهاندکه لیتیوم فسفوریلاسیون پروتئین Tau را از طریق مهار GSK-3[4] کاهش می‌دهد، با این مکانیسم، بیان BDNF[5] افزایش یافته و سبب افزایش بقای سلول‌ها می‌گردد. درمان با لیتیوم در بیماران آلزایمری سبب افزایش قابل‌توجهی در سطح BDNF می‌گردد (۲۱، ۲۰، ۱۸، ۱۶). مسیر ERK[6] با میانجی‌گری نوروتروفین‌ها و سایر نورواکتیوهای شیمیایی، نقش عمده و اصلی را در تنظیم نورون زایی[7]، میزان فعالیت‌های بقای سلولی و فاکتورهای مرگ سلولی دارد و تعادل بین این فرایندها را برقرار می‌کند (۲۳، ۲۲، ۱۹).

مطالعۀ حاضر، برای نخستین بار به بررسی هیستوپاتولوژی اثر لیتیوم کلراید به عنوان یک عامل حفاظت کنندۀ عصبی بر تراکم سلول‌های گرانولار در فولیای V و VI مخچه در مدل مسموم شده با تری متیل تین می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های مورد مطالعه

در این بررسی از ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی با محدودۀ وزنی ۱۰ ± ۲۵۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد. حیوانات در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد دمایی (۲ ± ۲۵ °C) و رطوبت (۱۰ ± ۵۰) و چرخۀ روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ عصر) نگهداری شدند. تمام مراحل نگهداری این حیوانات در آزمایشگاه تخصصی علوم جانوری دانشگاه علوم و تحقیقات فارس صورت گرفته است.

به منظور بررسی اثرات تری متیل تین در القاء سمیت سلولی مخچه و نیز بررسی اثرات محافظت عصبی لیتیوم کلراید، موش‌های صحرایی در ۳ گروه به تفکیک زیر تقسیم‌بندی شدند، به‌گونه‌ای که در هر گروه ۱۰ سر موش صحرایی قرارگرفت. گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت هیچ نوع تیماری قرار نگرفتند. بررسی‌های هیستوپاتولوژی مخچه در این گروه انجام گرفت که به منظور بررسی مقایسه‌ای با سایر گروه‌های مورد مطالعه کاربرد داشت. گروه شم (TMT+Saline): حیوانات این گروه تک دوز تری متیل تین (۸ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به‌صورت درون صفاقی دریافت نمودند، آنگاه به مدت ۱۴ روز حلال لیتیوم کلراید یعنی نرمال سالین به آن‌ها تجویز شد. سپس بررسی‌های هیستوپاتولوژی مخچه به منظور بررسی اثرات تحلیل برندۀ عصبی این ماده در آن‌ها صورت گرفت. گروه آزمون (TMT+LiCl): حیوانات این گروه از بین حیوانات تیمار شده با تری متیل تین انتخاب شدند که پس از دریافت تری متیل تین، دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لیتیوم کلراید را

[1] Trimethyltin chloride
[2] Lithium chloride
[3] Amyotrophic lateral sclerosis
[4] Glycogen synthase kinase 3
[5] Brain derived neurotrophic factor
[6] Extracellular signal regulated kinase
[7] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

طی چندین تزریق درون صفاقی در مدت ۱۴ روز و روزانه یک تزریق دریافت کردند. اولین تزریق لیتیوم کلراید ۲ ساعت پس از تجویز تری متیل تین صورت گرفت.

هیستوپاتولوژی، پرفیوژن ترانس کاردیالی

برای انجام مطالعه‌های بافت‌شناسی، جداسازی و توزین مغز، حیوانات با مخلوطی از دو داروی کتامین هیدروکلراید (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شده، سپس پرفیوژن ترانس کاردیالی انجام شد. پس از اتمام پرفیوژن، جدا کردن مغز و توزین آن، آماده‌سازی بافت مغز جهت برش گیری صورت گرفت و سپس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین -ائوزین انجام شد و تصویربرداری‌های میکروسکوپی با میکروسکوپ نوری (Olympus BH2) صورت گرفت.

تعیین تراکم سلول‌های گرانولار

تعداد کلی سلول‌ها در مناطق مختلف مخچه و در هر دو نیمکره با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین -ائوزین تخمین زده شدند. در این مرحله، از روش نمونه‌برداری تصادفی استفاده شد و برای شمارش سلول‌های گرانولار فولیای V و VI از روش دایسکتور استفاده گردید. در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع شمارش می‌گردند. اگر سلولی در هر دو چهارچوب باشد، در شمارش محسوب نمی‌شود اما اگر سلولی در چهارچوب مرجع باشد ولی در چهارچوب بعدی (برش دوم) نباشد، شمارش می‌شود (۲۶-۲۴).

پس از شمارش سلول‌ها، دانسیتهٔ نورونی[8]، بدین گونه محاسبه می‌گردد:

$$N_A=\sum Q/\sum P\times AH$$

N_A= دانسیتهٔ نورونی
$\sum Q$= مجموع سلول‌های شمارش شده در یک نمونه است.
$\sum P$= تعداد دفعات نمونه‌برداری شده در یک نمونه است.
A= مساحت چهارچوب نمونه‌برداری است.
H= فاصله بین دو برش متوالی، یا ضخامت هر برش می‌باشد.
تشخیص فولیای V و VI موش صحرایی با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شده است. همچنین به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های موردنظر، آزمون بررسی واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی انجام گردید. از نظر آماری مقادیر $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

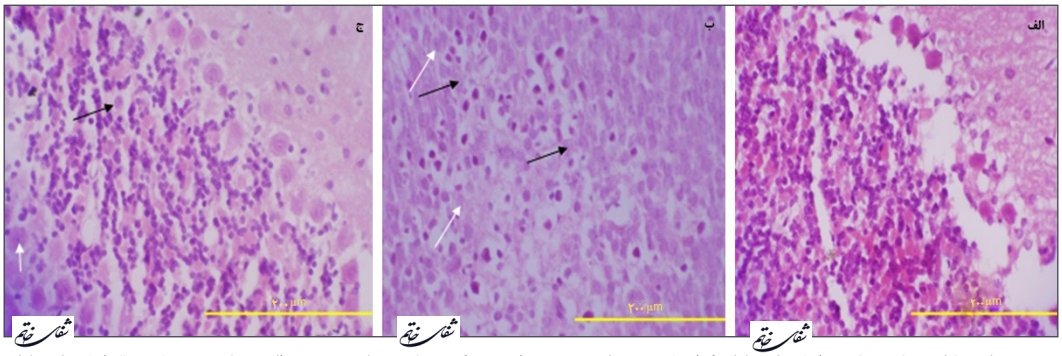
یافته‌ها

بررسی کیفی هیستوپاتولوژی و میکروآناتومی لایهٔ سلولی گرانولار

بررسی کیفی برش‌های به‌دست آمده از نواحی مختلف لایهٔ سلولی گرانولار نشان داد که تراکم سلولی گرانولار به‌طور معنی‌داری در گروه شم کاهش داشته است. بدین ترتیب که در یک سطح مقطع مشخص تعداد نورون‌ها در گروه کنترل بیشتر از گروه شم و آزمون و گروه آزمون بیشتر از گروه شم می‌باشد. کاهش تعداد سلول‌ها به‌صورت محسوس در گروه شم و در برش‌های لایهٔ سلولی گرانولار مشاهده می‌شود که نشان‌دهندهٔ مرگ نورونی وسیع در لایهٔ سلولی گرانولار موش صحرایی تیمار شده با تری متیل تین می‌باشد.

به نظر می‌رسد حجم لایهٔ سلولی گرانولار نیز در گروه‌های تیمار شده با تری متیل تین یعنی گروه شم و گروه آزمون کاهش یافته باشد، هرچند مطالعهٔ حجم سنجی انجام نگرفته است. استحاله‌های نورونی و رنگ پریدگی نورون‌ها، از بین رفتن هستهٔ سلول و مشاهدهٔ بقایای هسته به‌صورت نقاط متراکم کوچک در کنار هم و در یک سطح سیتوپلاسمی وسیع نشان از مرگ نورونی و نورون‌های در حال تخریب در لایهٔ سلولی گرانولار موش‌های صحرایی تیمار شده با تری متیل تین دارد (تصویر ۱ ب).

هرچند تجویز لیتیوم کلراید تا اندازه‌ای توانسته است از میزان این مرگ نورونی جلوگیری به عمل آورد و کاهش تعداد نورون‌های رنگ پریده و هسته‌های متراکم در برش‌های لایهٔ سلولی گرانولار موش‌های صحرایی گروه‌های آزمون نیز بر این فرضیه صحه می‌گذارد (تصویر ۱ ج).



تصویر ۱- مقاطع میکروسکوپی از لایهٔ سلولی گرانولار مخچهٔ موش صحرایی در گروه‌های مختلف. تصویر الف یک برش فرونتال از لایهٔ سلولی گرانولار را در گروه کنترل نشان می‌دهد. در تصویر ب برشی از لایهٔ سلولی گرانولار گروه شم نشان داده شده است. در تصویر ج مقطع میکروسکوپی از لایهٔ سلولی گرانولار گروه آزمون دیده می‌شود. فلش‌های سیاه رنگ، نورون‌های آسیب‌دیده را نشان می‌دهند و فلش‌های سفید رنگ به هسته‌های متراکم اشاره دارند.

[8] Neuronal density

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

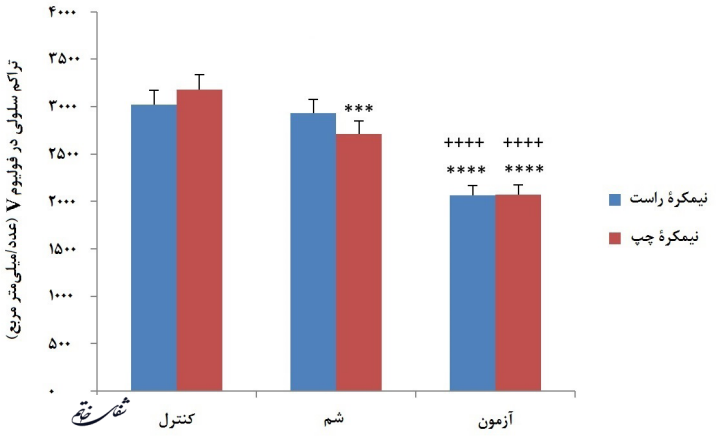
بررسی استریولوژی تراکم سلول‌های گرانولار فولیاهای مختلف

فولیوم V: نتایج نشان داد که در تراکم سلول‌های گرانولار در نیمکرهٔ چپ و همچنین نیمکرهٔ راست، سلول‌های گرانولار فولیوم V گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۰۱$). هرچند که بین گروه کنترل و شم در نیمکرهٔ راست اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P=۰/۶۷۷$). بین گروه شم و آزمون در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ اختلاف معنی‌داری به چشم می‌خورد. بین گروه کنترل و آزمون نیز اختلاف معنی‌دار $P<۰/۰۰۰۱$ قابل تأیید است.

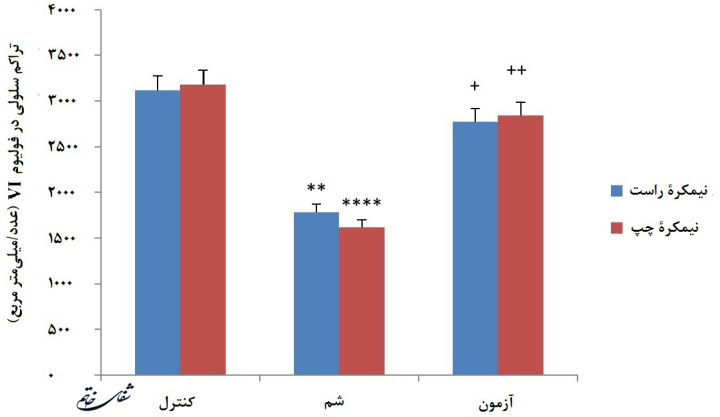
نتایج حاصل از بررسی واریانس یک‌طرفه نشان داد که در نیمکرهٔ چپ نیز بین گروه کنترل و شم در دانسیتهٔ سلول‌های گرانولار اختلاف معنی‌داری وجود دارد. به‌گونه‌ای که در سطح $P<۰/۰۰۱$ این اختلاف قابل تأیید است. بین گروه شم و آزمون در نیمکرهٔ چپ اختلاف معنی‌داری در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ مشاهده گردید و همچنین بین گروه آزمون و کنترل در نیمکرهٔ چپ اختلاف معنی‌داری در سطح $P<۰/۰۰۰۱$ دیده شد. این امر نشان می‌دهد که تجویز مزمن ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لیتیوم کلراید تا حد زیادی توانسته از مرگ سلول‌های گرانولار در نیمکرهٔ راست و چپ جلوگیری کند (نمودار ۱).

فولیوم VI: نتایج نشان داد که در دانسیتهٔ سلول‌های گرانولار فولیوم VI در نیمکرهٔ چپ و همچنین نیمکرهٔ راست گروه‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری وجود دارد. به‌گونه‌ای که بین گروه کنترل و شم اختلاف معنی‌دار در سطح $P<۰/۰۱$ مشاهده گردید. بین گروه شم و آزمون نیز در سطح $P<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌داری به چشم می‌خورد. این در حالی است که بین گروه کنترل و آزمون نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد ($P=۰/۶۶۶$). نتایج حاصل از بررسی واریانس یک‌طرفه نشان داد که در نیمکرهٔ چپ نیز بین گروه کنترل و شم در تعداد سلول‌های گرانولار فولیوم VI اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۰۱$). بین گروه شم و آزمون در نیمکرهٔ چپ اختلاف معنی‌داری در سطح $P<۰/۰۱$ مشاهده شد و اما بین گروه آزمون و کنترل در نیمکرهٔ چپ اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=۰/۶۵۱$).

بنا به نتایج به دست آمده می‌توان بیان داشت؛ تراکم سلول‌های گرانولار در فولیوم VI در موش‌های صحرایی تیمار شده با تری متیل تین در گروه شم نسبت به گروه کنترل و آزمون به‌طور



نمودار ۱- مقایسهٔ میانگین±انحراف معیار تراکم نورونی در نواحی مختلف لایهٔ سلولی فولیوم V. در نیمکرهٔ چپ و راست گروه‌های مورد مطالعه (n=۱۰ در هر گروه): نتایج نشان می‌دهد که بین گروه کنترل و شم نیمکرهٔ راست اختلاف معنی‌داری وجود ندارد ($P=۰/۶۷۷$). اما در نیمکرهٔ چپ بین گروه کنترل و شم در دانسیتهٔ سلول‌های گرانولار اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۱^{***}$). بین گروه شم و آزمون نیز اختلاف معنی‌دار قابل تأیید است (در هر دو نیمکره $P<۰/۰۰۰۱^{++++}$). همچنین بین گروه کنترل و گروه آزمون نیز در هر دو نیمکره اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید (در هر دو نیمکره $P<۰/۰۰۰۱^{****}$).



نمودار ۲- مقایسهٔ میانگین±انحراف معیار دانسیتهٔ نورونی در نواحی مختلف لایهٔ سلولی سلولی فولیوم VI. در نیمکرهٔ چپ و راست گروه‌های مورد مطالعه (n=۱۰ در هر گروه): نتایج نشان می‌دهد که بین گروه کنترل و شم در نیمکرهٔ راست و چپ اختلاف معنی‌داری وجود دارد (نیمکرهٔ راست $P<۰/۰۱^{**}$ و نیمکرهٔ چپ $P<۰/۰۰۰۱^{****}$). بین گروه شم و آزمون نیز اختلاف معنی‌دار قابل تأیید است (نیمکرهٔ راست $P<۰/۰۵^{+}$ و نیمکرهٔ چپ $P<۰/۰۱^{++}$)؛ اما بین گروه کنترل و گروه آزمون در هر دو نیمکره اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (نیمکرهٔ راست $P=۰/۶۶۶$ و نیمکرهٔ چپ $P=۰/۶۵۱$).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

معنی‌داری کاهش یافته است و لیتیوم کلراید باعث جلوگیری از کاهش تعداد سلول‌ها در مخچه شده است (نمودار ۲).

بحث و نتیجه گیری

در تحقیق پیش رو، تراکم سلول‌های گرانولار در فولیوم VI به دنبال مسمومیت با تری متیل تین کاهش یافت و سپس تیمار با لیتیوم کلراید توانست تا حدودی این کاهش تراکم را در گروه آزمون جبران نماید.

در آزمایش مخچهٔ انسان با روش تصویربرداری رزونانس مغناطیسی عملکردی (fMRI)[9]، اعمال حسی -حرکتی را به لوبول‌های V و VI نسبت داده‌اند. علاوه بر این، این لوبول‌ها در حافظه، زبان و پردازش‌های سطوح بالاتر همچون حس لامسه، عملکرد فضایی و اجرایی نقش دارند (۲۷).

بنابر تحقیقات گذشته این گونه می‌توان فرض کرد که تری متیل تین مکانیسم‌های پاتوژنیک را فعال کرده که خود می‌تواند عاملی تدافعی به شمار آید. از سویی دیگر بیان ژنی، مسیرهای درگیر در هموستاز کلسیم و نورون زایی را فعال می‌کند.

همچنین پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تیمار حیوانات با تری متیل تین بسته به نژاد، گونه، نوع، زمان و مدت تجویز و به خصوص محل تجویز می‌تواند واکنش‌های متفاوتی در پی داشته باشد (۲۷). هرچند تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تأثیر تری متیل تین بر نواحی مختلف مخچه انجام نشده است، گویا این ماده اثرات متفاوتی بر مرگ نورونی نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی از جمله مخچه اعمال می‌نماید. در مطالعهٔ حاضر شدت آسیب وارد شده به فولیوم VI بیشتر از فولیوم V می‌باشد که باید مطالعه‌های بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

تحقیق حاضر بر این نکته تأکید دارد که لیتیوم دارای اثرات حمایت‌گر عصبی بر ضد ترکیبات سمی از جمله تری متیل تین نیز می‌باشد. بررسی‌های فابریزی[10] و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان داد که ممانعت کننده‌های اتوفاژی به مقدار زیادی باعث افزایش سمیت نورونی تری متیل تین می‌شوند و برعکس فعال‌کننده‌های اتوفاژی از جملهٔ لیتیوم کلراید و راپامایسین[11]، نقش حفاظت نورونی بر ضد این ترکیبات سمی را بازی می‌کنند. این گروه گزارش کردند که افزودن لیتیوم کلراید به‌طور مزمن در غلظت ۳-۲ میلی مول، نورون‌ها را از طریق فعال‌سازی GSK-3، از سمیت تری متیل تین محافظت می‌کند (۲۸).

وساطت نوروتروفین‌ها و فعال‌کننده‌های عصبی به همراه مسیر ERK، نقشی اساسی در تنظیم نورون زایی، بقاء و احیای سلولی دارد. لیتیوم به‌واسطهٔ مسیر ERK می‌تواند باعث افزایش و بقای نورونی شود (۲۳). نتایج تحقیقات یونی یاما[12] و همکاران در سال ۲۰۱۴ تأثیر درمانی لیتیوم کلراید را در شرایط In vivo بر ترمیم نورون‌های هیپوکامپی در مدل موشی تیمار شده با تری متیل تین نشان داد. ۳ روز پس از تیمار با تری متیل تین، سلول‌ها در شکنج دندانه‌ای به هم پیوستند و خود ترمیمی انجام دادند. جالب توجه اینکه درمان تک با لیتیوم تغییر معنی‌داری در تعداد سلول‌های گرانول دندانه‌ای و SGZ[13] ایجاد نکرد. در کل یافته‌های آن‌ها پیشنهاد می‌کند که لیتیوم دارای اثر مثبت بر روی ترمیم نورونی به دنبال مرگ نورونی در شکنج دندانه‌ای است که از طریق تکثیر، بقاء و تمایز نورونی در سلول‌های اجدادی رخ می‌دهد (۲۹). تحقیق ما برای نخستین بار، تأثیر همزمان تجویز مزمن داروی لیتیوم کلراید و ارگانوتین تری متیل تین کلراید را بر روی دانسیتهٔ سلول‌های گرانولار در فولیاهای V و VI مورد تجزیه و تحلیل قرار داد.

در این تحقیق، با تزریق تری متیل تین در حیوانات و بررسی استریولوژی سلول‌های گرانولار و مقایسهٔ آن با گروه کنترل، توانستیم نشان دهیم که این ارگانوتین می‌تواند سبب مرگ نورونی در فولیاهای مورد بررسی گردد. در قیاسی دیگر اثرات حفاظت کنندهٔ عصبی لیتیوم کلراید به عنوان عاملی حمایت‌کننده و ضد تری متیل تین در گروه آزمون ارزیابی شد. همان‌طور که انتظار می‌رفت، این ترکیب توانست اثرات سمیت سلولی تری متیل تین را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد.

منابع

1. Armstrong DM, Harvey RJ, Schild RF. Topographical localization in the olivo-cerebellar projection: an electrophysiological study in the cat. J Comp Neurol. 1974; 154(3): 287-302.

2. Cerasa A, Valentin P, Chiriaco C, Pirritano D, Nistico R, Gioia CM, et al. MR imaging and cognitive correlates of relapsing-remitting multiple sclerosis patients with cerebellar symptoms. J Neurol. 2013; 260(5): 1358-66.

3. Li W, Han T, Qin W, Zhang J, Liu H, Li Y, et al. Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in well-recovered stroke patients. Neural Plast. 2013; 2013: 452439. doi: 10.1155/2013/452439.

4. Stoodley CJ.The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. Cerebellum. 2012; 11(2): 352-65.

5. Okamoto T, Endo S, Shirao T, Nagao S. Role of cerebellar cortical protein synthesis in transfer of memory trace of cerebellum-dependent motor learning. J Neurosci. 2011; 31(24): 8958-66.

6. Diaz MR, Wadleigh A, Kumar S, De Schutter E, Valenzuela CF. Na+/K+-ATPase inhibition partially

[9] Functional magnetic resonance image
[10] Fabrizi
[11] Rapamycin
[12] Yoneyama
[13] Sub-granular zone

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

mimics the ethanol-induced increase of the Golgi cell-dependent component of the tonic GABAergic current in rat cerebellar granule cells. PLoS One. 2013; 8(1): e55673. doi: 10.1371/journal.pone.0055673.

7. Spanne A, Jorntell H. Processing of multi-dimensional sensorimotor information in the spinal and cerebellar neuronal circuitry: a new hypothesis. PLoS Comput Biol. 2013; 9(3): e1002979. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002979.

8. Szemes M, Davies RL, Garden CL, Usowicz MM. Weaker control of the electrical properties of cerebellar granule cells by tonically active GABAA receptors in the Ts65Dn mouse model of Down's syndrome. Mol Brain. 2013; 6(1): 33. doi: 10.1186/1756-6606-6-33.

9. Gunasekar P, Li L, Prabhakaran K, Eybl V, Borowitz JL, Isom GE. Mechanisms of the apoptotic and necrotic actions of trimethyltin in cerebellar granule cells. Toxicol Sci. 2001; 64(1): 83-9.

10. Shuto M, Seko K, Kuramoto N, Sugiyama C, Kawada K, Yoneyama M, et al. Activation of c-Jun N-terminal kinase cascades is involved in part of the neuronal degeneration induced by trimethyltin in cortical neurons of mice. J Pharmacol Sci. 2009; 109(1): 60-70.

11. Philbert MA, Billingsley ML, Reuhl KR. Mechanisms of injury in the central nervous system. Toxicol Pathol. 2000; 28(1): 43-53.

12. Bouldin TW, Goines ND, Bagnell RC, Krigman MR. Pathogenesis of trimethyltin neuronal toxicity. Ultrastructural and cytochemical observations. Am J Pathol. 1981. 104(3): 237-49.

13. Trabucco A, Di Pietro P, Nori SL, Fulceri F, Fumagalli L, Paparelli A, et al. Methylated tin toxicity a reappraisal using rodents models. Arch Ital Biol. 2009; 147(4): 141-53.

14. Balaban CD, O'Callaghan JP, Billingsley ML. Trimethyltin-induced neuronal damage in the rat brain: comparative studies using silver degeneration stains, immunocytochemistry and immunoassay for neuronotypic and gliotypic proteins. Neuroscience. 1988; 26(1): 337-61.

15. Einat H, Yuan P, Gould TD, Li J, Du J, Zhang L, et al. The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation. J Neurosci. 2003; 23(19): 7311-6.

16. Tso CY, Chiu KH, Cheung KW. Ceramic insert dislodgment after revision ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. J Arthroplasty. 2010; 25(4): 660 e5-7. doi: 10.1016/j.arth.2009.04.012.

17. Lei P, Ayton S, Bush AI, Adlard P. GSK-3 in Neurodegenerative diseases. Int J Alzheimers Dis. 2011; 189246. doi:10.4061/2011/189246.

18. Chiu CT, Chuang DM. Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2011; 36(6): 461-76.

19. Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Manji HK. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. Neuropsychobiology. 2010; 62(1): 50-60.

20. Su H, Zhang W, Guo J, Guo A, Yuan Q, Wu W. Lithium enhances the neuronal differentiation of neural progenitor cells in Vitro and after transplantation in to the avulsed ventral horn of adult rats through the secretion of brain-drived neurotrophic factor. Journal of Neurochemistry. 2009; 108: 1385-98.

21. Wada A. Lithium and neuropsychiatric therapeutics: Neuroplasticity via Glycogen Synthase Kinase-3β, β-Catenin, and neurotrophin cascades. J Pharmacol Sci. 2009; 110: 14-28.

22. Yan XB, Hou HL, Wu LM, Liu J, Zhou JN. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. Neuropharmacology. 2007; 53(4): 487-95.

23. Valvezan AJ, Klein PS. GSK-3 and Wnt signaling in neurogenesis and bipolar disorder. Front Mol Neurosci. 2012; 5: 1. doi: 10.3389/fnmol.2012.00001.

24. Chareyron LJ, Banta Lavenex P, Amaral DG, Lavenex P. Stereological analysis of the rat and monkey amygdala. J Comp Neurol. 2011; 519(16): 3218-39.

25. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. J Urol. 2003; 169(6): 2008-12.

26. Riddle DR. Brain aging: models, methods, and mechanisms. Schmitz C, Hof PR. Design-based stereology in brain aging research. Boca Raton (FL): CRC Press. 2007; p. 64-88.

27. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. Neuroimage. 2012; 59(2): 1560-70.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]

28. Fabrizi C, Somma F, Pompili E, Biagioni F, Lenzi P, Fornai F, et al. Role of autophagy inhibitors and inducers in modulating the toxicity of trimethyltin in neuronal cell cultures. J Neural Transm. 2012; 119(11): 1295-305.

29. Yoneyama M, Shiba T, Hasebe S, Umeda K, Yamaguchi T, Ogita K. Lithium promotes neuronal repair and ameliorates depression-like behavior following trimethyltin-induced neuronal loss in the dentate gyrus. PLoS One. 2014; 9(2): e87953. doi: 10.1371/journal.pone.0087953.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.3.2.41]