Effects of Iron on the Neuronal Degeneration of the L4 Dorsal Root Ganglion in an Animal Model of Sciatic Nerve Transection

Somaye Mohammadi Abisofla, Morteza Behnam Rassouli*, Maryam Mousavinezhad Moghaddam, Naser Mahdavi Shahri

Peripheral Nerve Regeneration Research Lab, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **29 Nov 2017** ***Revised:*** **12 Apr 2018** ***Accepted*****: 22 May 2018**

ABSTRACT

Introduction: Iron is an essential and potentially toxic metal in the mammalian body. In the present study, the effects of Ferrous Sulphate as an exogenous iron on the neuronal degeneration induced by unilateral sciatic nerve transection (SNT) in L4 dorsal root ganglion (L4-DRG) have been investigated in rats. ***Materials and Methods:*** Twenty-four male Wistar rat were divided into 4 groups (n=6); control (intact), SNT+ Salin, SNT+ iron (5.6 mg/kg; i.p), and sham. Treatment was started 1 hour after injury and continued for 7 days following the injury. The L4-DRG were dissected out, fixed (formalin 10%) and then processed for paraffin embedding 3 weeks after injury. Serial sections of L4-DRGs were prepared, s tained (H&E and Toluidine blue) and examined microscopically. The mean volume of L4-DRG was estimated using Cavalieri principle and neuron count was done by a stereological approach (Disector method). ***Results:*** The mean number of neurons in SNT and SNT+ iron groups were significantly decreased compared to the control group. In addition, the mean DRG volume in SNT+iron group was significantly lower than control group. ***Conclusion:*** Treatment with iron seems to exacerbate the neuronal death induced by SNT in rats.

Key words:

1. Iron
2. Sciatic Nerve
3. Rats

***Corresponding Author:** Morteza Behnam Rassouli

E-mail: *behnam@ferdowsi.um.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

اثرات آهن بر دژنراسیون نورونی گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 در مدل حیوانی قطع عصب سیاتیک

سمیه محمدی آبی‌سفلی، مرتضی بهنام رسولی*، مریم موسوی نژاد مقدم، ناصر مهدوی شهری

آزمایشگاه تحقیقاتی ترمیم اعصاب محیطی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۸ آذر ۱۳۹۶ **اصلاحیه:** ۲۳ فروردین ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۱ خرداد ۱۳۹۷

چکیده

مقدمه: آهن یک مادهٔ ضروری و به طور بالقوه سمی در بدن پستانداران است. در مطالعهٔ حاضر اثرات سولفات فرو به‌عنوان آهن اگزوژن بر دژنراسیون نورونی ناشی از قطع عصب سیاتیک در گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 نخاع در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است. ***مواد و روش‌ها:*** ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به ۴ گروه: (n=۶) کنترل سالم (بدون مداخله)، قطع عصب سیاتیک + تجویز نرمال سالین، قطع عصب سیاتیک + آهن (تجویز درون صفاقی ۵/۶ mg/kg) و شم تقسیم شدند. درمان یک ساعت پس از قطع عصب آغاز شد و برای ۷ روز متوالی پس از آسیب ادامه یافت. پس از ۳ هفته از آسیب گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 نخاع قطع گردید و پس از تثبیت در فرمالین ۱۰ درصد، برای قالب‌گیری در پارافین آماده شدند. برش‌های سریالی از گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 نخاع تهیه گردید و با هماتوکسیلین – ائوزین و تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند و به صورت میکروسکوپی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین حجم گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 نخاع با استفاده از روش کاوالیه برآورد شد و تعداد نورون‌ها با روش استریولوژیک محاسبه گردید (روش دایسکتور). ***یافته‌ها:*** میانگین تعداد نورون‌ها در گروه‌های قطع عصب سیاتیک و قطع عصب سیاتیک + آهن به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. علاوه بر این میانگین حجم گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 نخاع در گروه قطع عصب سیاتیک + آهن به طور معنی‌داری از گروه کنترل سالم کمتر بود. ***نتیجه‌گیری:*** به نظر می‌رسد درمان با آهن موجب تشدید مرگ نورونی ناشی از قطع عصب سیاتیک در موش‌های صحرایی می‌گردد.

کلید واژه‌ها:

۱. آهن
۲. عصب سیاتیک
۳. موش‌های صحرایی

* **نویسنده مسئول:** مرتضی بهنام رسولی

آدرس الکترونیکی: *behnam@ferdowsi.um.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

مقدمه

آسیب عصب محیطی که عموماً اشاره به جراحات اکتسابی عصبی دارد، از آسیب‌های فاجعه‌بار است که پیامدهای ناگواری را بر جامعه تحمیل می‌کند. در سال‌های گذشته، مداخله‌های فیزیکی یا داروئی، به‌منظور کمک به تسریع و بهبودی روند ترمیم متمرکز بوده است. با این حال، نتیجهٔ این تلاش‌ها، چندان امیدوارکننده نبوده است. حفظ و تداوم ترمیم آکسونی و عصب‌دهی مجدد و مناسب بافت هدف مستلزم زنده ماندن نورون‌ها است. بنابراین روشن است که به‌منظور دستیابی به نتایج مطلوب، توجه به مکانیسم‌های درگیر در مرگ و بقاء نورونی ضروری است.

به طور خلاصه، آسیب فیزیکی عصب محیطی موجب بروز رویدادهایی در تنهٔ دیستال و پروگزیمال عصب می‌گردد؛ در تنهٔ دیستال، رویدادهایی نظیر دژنراسیون والرین موجب فراهم شدن بستر ترمیم می‌شود؛ دژنراسیون والرین مسئول مرگ آکسون تنهٔ دیستال و تمایز زدایی سلول‌های شوان است. این سلول‌های تمایز زدایی شده قادر به تکثیر و همچنین ترشح برخی عوامل رشد هستند که اثر تروفیک و تروپیک روی رشد جوانه‌های آکسونی از تنهٔ پروگزیمال دارد (۱). تنهٔ پروگزیمال عصب آسیب‌دیده که ارتباط تنگاتنگی با جسم سلولی دارد مسئول ارسال پیام‌های گوناگون به جسم سلولی نورون‌ها است. در این راستا ژن‌های مرتبط با رشد آکسون که پس از تکوین دستگاه عصبی غیرفعال شده‌اند مجدداً فعال شده و موجب موفقیت ترمیم می‌شوند، از طرفی، رویدادهایی نظیر توقف انتقال رتروگراد فاکتورهای رشد عصبی (NGF)[1]، التهاب کنترل نشده و استرس اکسیداتیو موجب آسیب جسم سلولی می‌گردد (۲). بر این اساس، در آزمایشات گوناگون، نقش فاکتورهای مولکولی متعدد در تنظیم و تسریع این فرایندها مورد بررسی قرار گرفته است (۳، ۴).

از آنجایی که آهن کوفاکتور ضروری بسیاری از پروتئین‌هایی است که در عملکردهای اختصاصی دستگاه عصبی نظیر سنتز میلین در الیگودندروسیت‌ها (۵) و سلول‌های شوان (۶) و یا سایر اعمال عمومی نظیر سنتز DNA، متابولیسم انرژی (۷) و فعالسازی سیگنال‌های مرتبط با رشد و توسعهٔ سلولی (۸) شرکت دارند، کاربرد این عنصر برای کمک به روند ترمیم در جراحات عصبی و نوروپاتی‌های ناشی از سایر بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۱۱-۸، ۵). بر اساس تازه‌ترین گزارشات، میزان جذب آهن و بیان گیرندهٔ ترانسفرین در سلول‌های شوان پس از جراحت عصب محیطی و در طول ترمیم آن افزایش می‌یابد (۹)؛ همین نتایج در رابطه با نورون‌های شاخ قدامی نخاع پس از آکسوتومی به دست آمده است (۱۲). علاوه بر این کونژوگاسیون آهن با فاکتورهای رشد عصبی با افزایش پایداری فاکتورهای رشد موجب بهبودی روند ترمیم در مدل‌های تجربی شده است (۱۳). با این وجود بر اساس آزمایشات مختلف، سطوح افزایش یافتهٔ آهن با افزایش تولید رادیکال‌های هیدروکسیل و متعاقب آن، مصرف گلوتاتیون (GSH)[2]، دناتوره شدن پروتئین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدی و تغییرات اسید نوکلئیک، موجب تسریع نوروتوکسیسیتی می‌گردد (۱۷-۱۴).

از آنجایی که گام اصلی در آغاز آبشارهای بیوشیمیایی آسیب سلول، تولید رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل است. در حضور فلزات فعال نظیر آهن، تولید رادیکال‌های هیدروکسیل با سرعت بیشتری انجام می‌شود. غلظت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD)[3] که در آسیب‌های حاد دستگاه عصبی نظیر لهیدگی و سایر جراحات افزایش می‌یابد به سرعت سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌کند. پراکسید هیدروژن در حضور آهن فرو (Fe^{+2}) رادیکال هیدروکسیل تولید می‌کند. در پی این فرایند که واکنش فنتون نامیده می‌شود آهن فرو به‌عنوان عامل آسیب‌رسان، نقش کلیدی ایفاء می‌کند (۱۸). علاوه بر این، در شرایط ترومایی، افزایش متابولیسم اکسیداتیو موجب تشدید استرس اکسیداتیو می‌گردد که به موازات آن GSH اکسید می‌شود و میزان ROS و فعالیت SOD و کاتالاز (CAT)[4] افزایش می‌یابد که طی آن هیدروژن پراکسید تولید می‌شود (۱۹). در این شرایط فاکتورهای رونویسی حساس به ROS نیز فعال شده و عوامل مرگ سلولی نظیر کاسپاز-۳ (کاسپازها جزء خانوادهٔ سیستئین پروتئاز هستند که نقش محوری در شروع و فاز اجرایی آپوپتوز ایفاء می‌کنند. به دنبال فعال شدن، این آنزیم‌ها روی سوبستراهای خاصی عمل و تغییرات بیوشیمیایی و ریخت‌شناسی[5] در سلول آپوپتیک ایجاد می‌کنند. از جمله چروک شدن سلول، متراکم شدن کروماتین، قطعه قطعه شدن DNA و غیره، بنابراین فعالیت کاسپاز به‌عنوان یک نشانگر بیوشیمیایی آپوپتوز است) و Bax افزایش یافته، آبشارهای مرگ سلولی را به راه می‌اندازد (۲۰)-(معادلهٔ واکنش فنتون):

$$H2O2 + Fe2 + \rightarrow OH^{-} + \bullet OH + Fe3+$$

در واقع یکی از قدرتمندترین عوامل دخیل در آسیب‌های ثانویه، آسیب اکسیداتیو است که می‌تواند با القاء مرگ سلولی موجب کاهش قابلیت ترمیم و بازیابی عملکردی گردد (۱۸). بنابراین چنین به نظر می‌رسد که در آسیب حاد یا زمانی که سلول به دلایل متعدد دچار استرس اکسیداتیو شده است، کاربرد آهن به‌عنوان فاکتور

[1] Nerve growth factor
[2] Glutathione
[3] Superoxide dismutase
[4] Catalase
[5] Morphology

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

مولکولی افزایش دهندهٔ قابلیت ترمیم، می‌تواند اثرات منفی بر جسم سلولی نورون‌ها اعمال کند. از این رو در تحقیق حاضر اثرات تجویز آهن فرو بر میزان مرگ سلول‌های گانگلیون قطعهٔ L4 نخاع (L4-DRG) پس از قطع عصب سیاتیک در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

تجویز سیستمیک آهن فرو در نارسایی‌های مختلف موجب بهبود روند درمان می‌گردد که در این رابطه دوز مؤثر، حدود ۳ تا ۹ میلی‌گرم می باشد که مقادیر فراتر از آن موجب بروز اثرات سمی این عنصر و پایین‌تر از این مقدار توسط آنتی‌اکسیدانت‌های شلاته کنندهٔ فلزات نظیر اسیدآسکوربیک و آلفاتوکوفرول خنثی می‌گردد (۲۱، ۲۰). به‌منظور تهیهٔ محلول سولفات فرو (۵/۶ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) : پودر سولفات فرو (FeSO4,7H2O) به میزان ۲۸۰ میلی‌گرم وزن و سپس ۰/۱ میلی‌لیتر اسید سولفوریک غلیظ (H2SO4,12N) به آن اضافه گردید، سپس ۵۰ میلی‌لیتر نرمال سالین استریل به آن اضافه گردید (۲۲). برای تنظیم PH محلول در محدودهٔ فیزیولوژیک از نمک NaOH استفاده شد (۱۶).

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (سن ۶ تا ۷ هفته، وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) که در اتاق حیوانات دانشکده علوم دانشگاه فردوسی تکثیر و پرورش یافته بودند استفاده شد. این حیوانات در شرایط استاندارد با دمای ۲±۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد و سیکل روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و رطوبت ۴۰-۳۰ درصد نگهداری و با آب و غذای استاندارد مورد تغذیه قرار گرفتند. مراقبت از حیوانات و روش‌های آزمایشی طبق دستورالعمل "راهنمای اخلاقی پژوهش بر حیوانات" کمیتهٔ ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی اعلام شده از طرف وزارت بهداشت انجام شده است.

گروه‌های آزمایشی

حیوانات به طور تصادفی در چهار گروه (n=۶)؛ کنترل (بدون جراحی و مداخلهٔ دارویی)، شم (جراحی بدون قطع عصب)، تیمار (قطع عصب و تجویز سولفات فرو به میزان ۶/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)-(۲۳)، کنترل منفی (قطع عصب و تجویز نرمال سالین) قرار گرفتند. عصب سیاتیک پای راست حیوانات در گروه‌های آزمایشی در یک سوم فوقانی استخوان ران به طور کامل قطع گردید. تزریق مواد در حجم مساوی (۱ میلی‌لیتر) به طور داخل صفاقی، حدود یک ساعت پس از قطع عصب، روزانه و به مدت ۷ روز متوالی انجام شد (۲۲).

جراحی

حیوانات پس از بیهوشی کامل به وسیلهٔ تزریق داخل صفاقی کتامین (۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) مورد جراحی قرار گرفتند. ابتدا پوست و عضلات پای راست حیوانات در بخش یک سوم فوقانی استخوان ران کنار زده شد و عصب سیاتیک نمایان و با استفاده از قیچی جراحی قطع و تنهٔ پروگزیمال به طور کامل از تنهٔ دیستال جدا گردید، سپس عضلات با استفاده از نخ جذبی (۰/۴) و پوست با نخ معمولی (۰/۳) بخیه شد؛ همین روند جراحی در حیوانات گروه شم بدون قطع عصب انجام شد. گروه‌های آزمایشی (به جز گروه کنترل سالم) تا روز هفتم پس از جراحی، به طور روزانه با داروهای مربوطه تیمار شدند. ۲۱ روز پس از قطع عصب سیاتیک، حیوانات مورد بیهوشی عمیق قرار گرفتند، سپس عصب سیاتیک از محل زیر مفصل ران تا مجاورت ستون مهره‌ها در قطعات S1 تا L3 آشکارسازی و گانگلیون L4، در امتداد دومین ریشهٔ عصب سیاتیک، برداشته شد (۲۳). نمونه‌های به دست‌آمده بلافاصله در داخل فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در داخل فرمالین نگهداری شدند.

بافت شناسی

نمونه‌ها برای قالب‌گیری در پارافین آماده‌سازی شدند. مقاطع سریال افقی (ضخامت هر مقطع ۵ میکرومتر) از گانگلیون‌ها تهیه شد. مقاطع بافتی با روش هماتوکسیلین ائوزین رنگ‌آمیزی شدند (۲۴). به‌منظور ارزیابی کیفی و مشاهدهٔ دقیق‌تر اجسام نیسل و تغییرات ریخت‌شناسی هسته، نمونه‌هایی نیز در آبی‌تولوئیدین ۳٪ رنگ‌آمیزی شدند (۲۵). طی مطالعات میکروسکوپ نوری، به‌منظور ارزیابی سطح مقطع کل گانگلیون در هر نمونه، ۱ سری تصویر با عدسی شیئی 4x (بزرگنمایی ۴۰ برابر) از مقاطع هر نمونه گانگلیون در هر گروه تهیه شد که این مجموعه تصاویر برای برآورد میانگین حجم گانگلیون‌ها در هر گروه با استفاده از روش کاوالیه مورد استفاده قرار گرفت. علاوه بر این، زوج میکروگراف‌هایی با استفاده از عدسی شیئی x ۲۰ (بزرگنمایی ۲۰۰) به طور تصادفی از هر نمونه گانگلیون در هر گروه تهیه شد؛ به این صورت که در زیر میکروسکوپ مجهز به دوربین تصویربرداری یک میدان دید تصادفی در یک برش تصادفی از هر نمونه، انتخاب و تصویر معادل همان میدان دید در برش بعدی با فاصلهٔ ۵ میکرون، تنظیم و تهیه گردید؛ بدین ترتیب مجموعهٔ تصاویر از میدان دیدهای تصادفی از همهٔ نمونه‌ها در هر گروه تهیه گردید. مجموعهٔ زوج تصاویر به دست آمده، در شمارش سلولی مورد استفاده قرار گرفت.

استریولوژی

روش‌های استریولوژیکی امکان مطالعه و بررسی سه‌بعدی ساختارهای میکروسکوپی را فراهم می‌کند. اصل کاوالیه و دایسکتور فیزیکی ازجملهٔ این روش‌هاست که در آن با استفاده از قوانین و فرمول‌های اثبات شدهٔ ریاضی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

می‌توان ارزیابی و برآورد دقیق از حجم و تراکم ذرات انجام داد (۲۴).

برای محاسبهٔ میانگین حجم گانگلیون و تعداد نورون‌ها به ترتیب از اصل کاوالیه و روش دایسکتور فیزیکی استفاده شد. بر اساس اصل کاوالیه، با استفاده از برش‌های تصادفی منظم با فاصلهٔ مشخص و در دست داشتن مساحت سطح مقطع و ضخامت آن‌ها، می‌توان حجم نمونه را محاسبه کرد. به این منظور، یک شبکهٔ نقطه‌ای که بر روی آن نقاطی با مساحت مشخص ترسیم شده بود تهیه و بر روی تصاویر سریال مربوط به حجم هر نمونه قرار داده شد و تعداد نقاطی که با بخش سلول‌دار گانگلیون (جسم سلولی نورون‌ها) تلاقی می‌کرد، مورد شمارش قرار گرفت. سپس طبق رابطهٔ i حجم گانگلیون در هر نمونه محاسبه شد. برای برآورد میانگین تعداد نورون‌ها نیز از دایسکتور فیزیکی استفاده شد. برای این منظور، فریم دایسکتور فیزیکی با رسم دو مربع با اضلاع پنج سانتی‌متر بر روی تلق تهیه شد؛ اضلاع پایین و چپ آن با خطوط ممتد مشخص شد و دو ضلع دیگر با خطوط منقطع ترسیم شد. این فریم‌ها بر روی جفت تصاویر متوالی، با بزرگنمایی‌های برابر و فاصلهٔ مشخص (۵ میکرون) بر روی تصاویر قرار گرفت. معادل ناحیه‌ای که در برش اول به صورت تصادفی در داخل فریم اول قرار گرفته بود در تصویر مقطع دوم نیز در داخل فریم قرار داده شد؛ بدین ترتیب امکان شمارش سلول‌ها فراهم شد. تعداد موارد ناهمسان (حضور یا نبود هسته)، با فرض اینکه هر نورون حسی گانگلیون ریشهٔ خلفی فقط یک هسته دارد، مبنای شمارش قرار گرفت و به طور قراردادی مواردی که با خطوط ممتد تلاقی می‌کرد مورد شمارش قرار می‌گرفت و از مواردی که بر روی اضلاع غیرممتد واقع بود صرف‌نظر می‌شد. به‌این‌ترتیب تعداد نورون‌ها در فضای سه‌بعدی که حاصل‌ضرب ضخامت برش‌ها در مساحت چهارچوب نمونه‌برداری است در واحد حجم به دست آمد (رابطهٔ ii). در نهایت، مقدار به دست آمده، در حجم گانگلیون مربوط به هر نمونه ضرب و تعداد کل نورون‌های هر گانگلیون محاسبه شد. لازم به توضیح است که حجم اندازه‌گیری شده به روش کاوالیه، به‌عنوان حجم مرجع (Vref)، در نظر گرفته شد و برای محاسبهٔ تعداد نورون‌ها ابتدا تعداد ذرات موجود در حجم دایسکتور (Vdis) با عنوان چگالی عددی (Nv) محاسبه شد. در نهایت تعداد کل نورون‌ها (Ntotal) در هر گانگلیون محاسبه گردید (رابطهٔ iv)؛ که برابر با میانگین تعداد نورون‌های موجود در هر گانگلیون است.

i. $Vref = a \times n \times t$

ii. $Vdis = a(dis) \times h$

iii. $Nv = \frac{\sum Q}{\sum dis \times Vdis}$

iv. $Ntotal = Nv \times Vref$

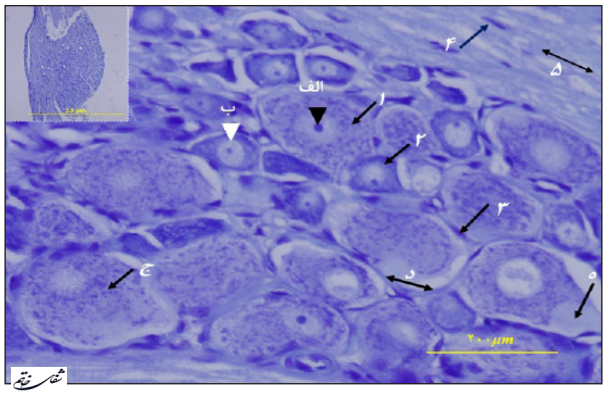
a: مساحت هر نقطه، n: تعداد نقاط، t: ضخامت برش، a (dis): مساحت دایسکتور، h: ارتفاع دایسکتور (فاصلهٔ بین دو برش متوالی)، ∑Q: مجموع تعداد نورون‌های شمارش‌شده، ∑dis: مجموع تعداد دایسکتورها.

تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخهٔ ۱۶) انجام شد. ابتدا نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف -اسمیرنوف نشان داده شد. سپس مقایسهٔ میانگین داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey انجام شد. میانگین‌ها به صورت Mean ± SEM نمایش و سطح معنی‌داری نمونه‌ها P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد (سطح اطمینان ۹۵ درصد).

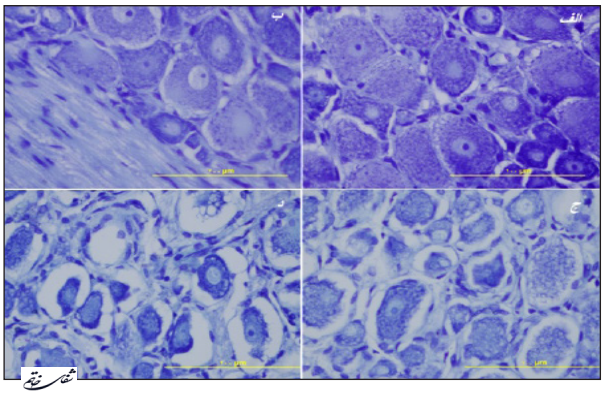
یافته‌ها

ویژگی‌های ریخت‌شناسی طبیعی L4-DRGs و تغییرات ناشی از قطع عصب، به ترتیب در تصاویر ۱ و ۲ آمده است. بروز بی‌نظمی‌های ریخت‌شناسی و کاهش تراکم نورونی در مقاطع گروه‌های قطع عصب به‌ویژه گروه تیمار شده با آهن به وضوح قابل مشاهده است. کاهش تراکم نورونی عمدتاً ناشی از مرگ سلولی است که نشانه‌های آن در مقاطع بافتی قابل مشاهده است. مرحلهٔ اولیهٔ غیرفعال شدن سلول نظیر هیپرکروماتیسم و ناپدید شدن هسته و همچنین تشکیل حفرات سیتوپلاسمی و هسته‌ای از مراحل نهایی مرگ سلولی است که در گروه تیمار شده با آهن در مقایسه با گروه کنترل منفی تشدید شده است (تصویر ۲- د).



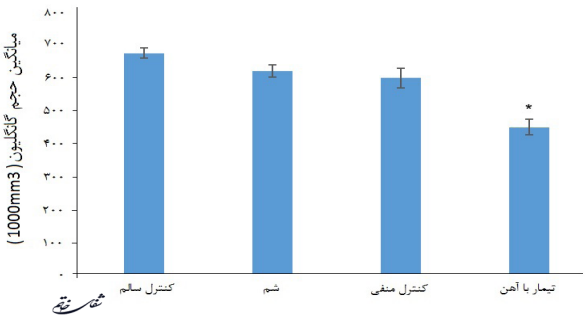
تصویر ۱- مقطع گانگلیون ریشهٔ خلفی L4 موش صحرایی. دو نوع سلول A و B در مقطع DRG قابل مشاهده است. در سلول‌های A گرانول‌های نیسل در زمینهٔ روشن سیتوپلاسمی مشاهده می‌شود، برخی از سلول‌ها، درشت و کم‌رنگ و برخی کوچک و رنگ‌پذیرتر هستند. برخی از نواحی حاشیهٔ سیتوپلاسم که رنگ نمی‌گیرند به‌عنوان تیغهٔ آکسونی شناسایی می‌شوند. هسته به صورت شفاف رنگ می‌گیرد و معمولاً با هستک مرکزی تیره همراه است. سلول‌های B دارای سیتوپلاسم تیره و یکنواخت هستند. سایر اقسام جسم سلولی نیز مشاهده می‌شود که در سطح میکروسکوپ نوری قابل توصیف نیستند و به‌عنوان سلول‌های غیرقابل دسته‌بندی به‌حساب می‌آیند. همهٔ سلول‌ها توسط غلاف اپی‌نوریوم احاطه شده‌اند که محل استقرار سلول‌های قمری است (۲۵). شماره‌ها و حروف به ترتیب بیانگر؛ (۱) سلول A، (۲) سلول B، (۳) سلول قمری، (۴) سلول شوان، (۵) فیبر عصب، (الف) هستک، (ب) هسته، (ج) دانه‌های نیسل، (د) غلاف اپی‌نوریوم، (ه) تیغهٔ آکسونی است (رنگ‌آمیزی آبی‌تولوئیدین، بزرگنمایی ۲۰۰).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

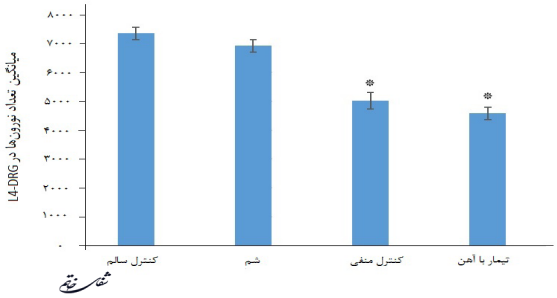


تصویر ۲- مقایسهٔ مقاطع گانگلیون قطعهٔ L4 گروه‌های سالم و آزمایشی در روز ۲۱ پس از قطع عصب سیاتیک در موش صحرایی. الف ؛ کنترل سالم، ب؛ شم ج: کنترل منفی د : تیمار با آهن (دوز۵/۶ میلی‌گرم). بی‌نظمی‌های ریخت‌شناسی پس از قطع عصب در گروه تیمار با آهن افزایش یافته است (رنگ‌آمیزی آبی‌تولوئیدین، بزرگنمایی ۴۰۰).

نتایج مربوط به اندازه‌گیری میانگین حجم L4-DRG و شمارش نورونی گروه‌ها به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ ارائه شده است. همچنان که مشاهده می‌شود میانگین داده‌های حاصل از اندازه‌گیری حجم گانگلیون گروه تیمار با آهن در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد (P<۰/۰۵). با این حال میانگین حجم گانگلیون در گروه کنترل منفی در مقایسه با گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد. تعداد نورون‌های شمارش شده در گروه کنترل منفی و تیمار با آهن در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری پیدا کرده است (P<۰/۰۵). میانگین تعداد نورون‌ها در گروه کنترل سالم ۷۳۰۰ عدد برآورد شد که مشابه گروه شم است و میانگین تعداد نورون‌ها در گروه‌های کنترل منفی و تیمار با آهن به ترتیب ۵۰۱۶ و ۴۸۸۱ عدد به دست آمد.



نمودار ۱- میانگین حجم L4-DRG در گروه‌های کنترل و آزمایشی، ۲۱ روز پس از قطع عصب سیاتیک در موش صحرایی. میانگین حجم گانگلیون گروه تیمار با آهن در مقایسه با گروه کنترل سالم تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM ارائه شده است (*P <۰/۰۵).



نمودار ۲- میانگین تعداد نورون‌های L4-DRG در گروه‌های کنترل و آزمایشی، ۲۱ روز پس از قطع عصب سیاتیک در موش صحرایی. میانگین تعداد نورون‌ها در گروه‌های کنترل منفی و تیمار با آهن در مقایسه با گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت Mean ± SEM ارائه شده است (*P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

متعاقب ضایعات اعصاب محیطی دو نوع دژنراسیون آنتروگراد و رتروگراد در مسیر اعصاب حسی و یا اعصاب مختلط اتفاق می‌افتد. دژنراسیون رتروگراد، بسته به شدت ضایعه موجب تغییرات بیوشیمیایی و ریخت‌شناسی در جسم سلولی نورون‌ها می‌گردد. یکی از این تغییرات بیوشیمیایی وقوع استرس اکسیداتیو است که موجب آسیب سلول عصبی می‌شود (۱۵). آسیب جسم سلولی نورون‌ها در غالب تغییرات ریخت‌شناسی و کاهش حجم و تعداد سلول‌ها قابل ارزیابی است (۲۶). در تحقیق حاضر عصب سیاتیک موش صحرایی در معرض قطع کامل فیزیکی قرار گرفت و ۲۱ روز بعد، گانگلیون واقع در ریشهٔ L4 نخاع که یکی از ریشه‌های کلیدی تشکیل دهندهٔ عصب سیاتیک است، مورد نمونه‌برداری و بررسی کیفی و کمی قرار گرفت.

اجسام سلولی نورون‌ها در گروه تیمار با آهن دستخوش تغییر ریخت‌شناسی و بی‌نظمی شدید شدند که با پیدایش واکوئل‌های متعدد سیتوپلاسمی، ناپدید شدن حاشیه‌های سیتوپلاسمی و چروکیدگی همراه بود. همچنین، در گروه‌های قطع عصب به‌ویژه گروه کنترل منفی، مرحلهٔ اولیهٔ غیرفعال شدن سلول نظیر هیپرکروماتیسم و ناپدید شدن هسته و همچنین تشکیل حفرات سیتوپلاسمی و هسته‌ای که از مراحل نهایی مرگ سلولی است مشاهده گردید (۲۷). علاوه بر این، یکی از نشانه‌های احتمالی آپوپتوز از هم‌پاشیدگی اجسام نیسل و حضور متراکم آن به‌صورت حباب‌های متمایز است که در گروه‌های قطع عصب به‌ویژه گروه کنترل منفی و تیمار با آهن مشهود بود. بی‌نظمی‌های دیگر؛ نظیر قطعه قطعه شدن، واکوئله شدن و یا ناپدید شدن هسته در گروه تیمار با آهن در مقایسه با گروه کنترل منفی بیشتر بود. یکی دیگر از تغییرات ریخت‌شناسی ، قرار گرفتن هسته در حاشیهٔ سلول است که تحت عنوان مرکزگریزی هسته شناخته می‌شود این پدیده در یک تا دو هفتهٔ اول پس از قطع عصب روی می‌دهد که به‌تدریج طی یک ماه به جایگاه قبلی خود برمی‌گردد (۲۸)؛ در تحقیق حاضر این پدیده کماکان در مقاطع گانگلیون گروه‌های قطع عصب مشاهده می‌شود. علاوه بر این، در گروه‌های کنترل کنفی و تیمار با آهن پدیدهٔ نسبی کروماتولیز مشاهده شد. کروماتولیز یکی از رویدادهای اولیه پس از قطع عصب است که در پی آن اجسام نیسل به محیط سلول منتشر می‌شود و به صورت هلالی در حاشیهٔ سلول متمرکز می‌گردد، سپس در پی بهبودی سلول از کروماتولیز، مجدداً در سیتوپلاسم پراکنده می‌شوند. این پدیده در هفتهٔ اول و دوم پس از آسیب رخ می‌دهد و پس از آن برطرف می‌گردد. سلول‌هایی که دچار کروماتولیز شدید می‌شوند قابل بازیابی نیستند و به‌تدریج دچار آتروفی و مرگ می‌شوند (۲۷).

در تحقیق حاضر، پدیدهٔ کروماتولیز در برخی نورون‌ها

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

در گروه‌های قطع عصب کماکان قابل مشاهده است (تصویر ۲- ج، د). بر اساس مجموع مشاهدات به نظر می‌رسد بی‌نظمی‌های ریخت‌شناسی ناشی از قطع عصب، در گروه تیمار شده با آهن به‌شدت افزایش یافته است.

نتایج حاصل از اندازه‌گیری حجم DRG حاکی از کاهش حجم در گروه‌های قطع عصب بود. بدین ترتیب که در مقایسه با گروه کنترل سالم، بیشترین کاهش حجم DRG مربوط به گروه تیمار با آهن بود. همچنین، بررسی کیفی مقاطع بافتی DRG نشان داد که در گروه تیمار با آهن، نورون‌ها متحمل تغییرات ریخت‌شناسی شدید نظیر چروکیدگی غشا و کاهش اندازهٔ جسم سلولی شده‌اند (تصویر ۲). در مقاطع بافتی گروه کنترل منفی نیز کاهش اندازهٔ جسم سلولی نورون‌ها، البته نه به‌شدت گروه تیمار با آهن، مشاهده شد (تصویر ۲، ج). بر این اساس چنین به نظر می‌رسد که تجویز آهن موجب افزایش آسیب‌پذیری سلول‌های DRG در این شرایط می‌شود. از آنجا که بخشی از کاهش حجم گانگلیون ممکن است ناشی از کاهش تعداد نورون‌ها باشد، تعداد نورون‌های موجود در هر گانگلیون نیز شمارش شد.

شمارش تعداد نورون‌های DRG با روش دایسکتور در این تحقیق نشان داد که میانگین تعداد کل نورون‌های گانگلیون L4 موش صحرایی نژاد ویستار در گروه کنترل سالم ۷۳۰۰ است. در این رابطه خلاصه‌ای از گزارش‌های موجود به این شرح است؛ در سال ۱۹۸۴ تعداد نورون‌های DRG که با استفاده از برش‌های انجمادی و با روش دایسکتور شمارش شد، ۵۷۰۰ (۲۹) و در سال ۱۹۸۵ تعداد نورون‌ها با استفاده از مقاطع پارافینی ۷۱۰۰ سلول گزارش گردید (۳۰). این در حالی است که در گزارش‌های دیگر تعداد سلول‌های گانگلیون L4 در موش صحرایی با سن ۲۳ هفته‌ای که در آن از روش بافتی رزین و تهیهٔ مقاطعی با ضخامت ۳ میکرون استفاده شده بود تعداد نورون‌ها ۱۱۶۰۰ اعلام شد (۳۱). در آزمایشی دیگر که بر روی حیواناتی با سن ۴۳ هفته‌ای صورت گرفت و برای شمارش نورون‌ها از روش‌های مختلفی استفاده گردید، در بلوک‌های رزینی تعداد نورن‌ها ۱۶۰۱۰ و در بلوک‌های پارافینی با برش‌هایی به ضخامت ۱۲ میکرون، میانگین تعداد نورون‌ها ۸۴۶۰ به دست آمد (۳۲). بر این اساس به نظر می‌رسد نتایج به دست آمده در توافق با برخی گزارش‌ها است. در عین حال این نتایج در مقایسه با برخی مطالعات دیگر دارای تفاوت‌های برجسته است. بخشی از این تفاوت‌ها را می‌توان به تفاوت در روش اندازه‌گیری حجم گانگلیون نسبت داد؛ در تحقیق حاضر برای اندازه‌گیری حجم گانگلیون تنها بخش سلول‌دار گانگلیون مورد توجه و اندازه‌گیری قرار گرفت در حالی که اگر حجم کل گانگلیون یعنی مجموع بخش‌های سلول‌دار و فاقد سلول به‌عنوان حجم مرجع، مد نظر قرار می‌گرفت تعداد نورون‌ها و میزان تغییرات آن شباهت بیشتری با گزارش‌های قبلی پیدا می‌کرد (۳۳، ۳۱). بنابراین می‌توان چنین ادعا کرد که اعداد گزارش شده در این تحقیق به طور دقیق‌تر به تغییرات حجم ناشی از کاهش تعداد نورون‌ها و یا حجم آن‌ها دلالت می‌نماید. تفاوت در سن و جنس، نوع و شدت آسیب و نزدیکی یا دوری محل جراحت، نیز بخش دیگری از فاکتورهای دخیل در وجود تناقضات در نتایج به دست آمده است (۳۵، ۳۴).

بر اساس گزارش‌های منتشر شده مرگ سلول‌های گانگلیون حسی از هفتهٔ اول پس از آسیب آغاز و در ماه دوم پس از قطع عصب به بیشترین مقدار خود می‌رسد (۳۴). در این تحقیق، تعداد نورون‌ها در روز ۲۱ پس از قطع عصب به ۵۱۰۰ کاهش یافت که کاهشی معادل ۳۰ درصد را نشان می‌دهد. در این زمینه، بر اساس گزارشی، میزان کاهش تعداد نورون‌های DRG، یک ماه پس از قطع عصب سیاتیک، ۱۳ درصد گزارش شده است (۲۶). نتایج حاصل از تحقیق حاضر در توافق با بعضی از گزارش‌های قبلی است (۳۰)، در عین حال عدم توافق آن با سایر گزارش‌ها را می‌توان به کم بودن سن حیوانات در این تحقیق و همچنین تفاوت در روش آماده‌سازی بافتی و یا چگونگی اندازه‌گیری حجم مرجع که از آن برای محاسبهٔ تعداد کل نورون‌ها استفاده می‌شود، نسبت داد.

در سال‌های گذشته، مداخله‌های فیزیکی یا داروئی، به‌منظور کمک به تسریع و بهبودی روند ترمیم متمرکز بوده است که در این میان کاربرد آهن به‌عنوان مادهٔ مکمل برای تسریع روند ترمیم و افزایش تمایزیابی و میلین‌زایی در دستگاه عصبی محیطی و مرکزی مورد توجه قرار گرفته است. در این تحقیق، اثرات تیمار با آهن بر جسم سلولی نورون‌ها مورد بررسی قرار گرفت که نتایج، نشان دهندهٔ گستردگی آسیب نورونی و کاهش قابل ملاحظهٔ حجم و تعداد نورون‌ها است. بر این اساس چنین به نظر می‌رسد که به دنبال جراحت تنهٔ عصب، تجویز آهن موجب تشدید روند مرگ سلولی و نکروز شده است. با این حال، برخی گزارشات اخیر بیانگر تأثیرات مثبت آهن بر روند ترمیم است. بر اساس مطالعات گذشته، به دنبال جراحت تنهٔ عصب، افزایش ذاتی بیان گیرندهٔ ترانسفرین و تجمع آهن در اعصاب محیطی موجب افزایش میلین‌سازی و بهبود روند ترمیم می‌گردد (۳۶، ۱۲، ۶) و یا بر اساس مطالعات قدیمی‌تر، نورون‌های DRG در موش‌های محروم از آهن به ناهنجاری‌های ناشی از اختلال در هدایت پیام عصبی، اختلالات میتوکندری و همچنین دژنراسیون فیبرهای عصبی مبتلا می‌شوند (۳۷). همچنین بر اساس تحقیقات گستردهٔ انجام گرفته در دستگاه عصبی مرکزی، آهن به واسطهٔ افزایش سطح cAMP و فعالسازی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

مسیرهای پیام‌رسانی ویژه، مسئول تسریع میلین‌سازی الیگودندروسیت‌ها و جلوگیری از آسیب بیشتر در ضایعات دستگاه عصبی مرکزی ذکر شده است (۳۸، ۵). از این رو کاربرد آهن در دستگاه عصبی به‌ویژه مغز و نخاع به‌عنوان رویکرد فیزیولوژیکی در مدل‌های مختلف تجربی مطرح است.

تاکنون مطالعات مربوط به دستگاه عصبی محیطی به آزمایشات در محیط کشت محدود بوده است. و بر اساس آن‌ها، آهن با افزایش میزان تمایزیابی و میلین‌زایی سلول‌های شوان و همچنین افزایش cAMP گزینهٔ مناسبی برای بهبود روند ترمیم پیشنهاد شده است (۴۱-۳۹، ۸). بدیهی است که برای موفقیت ترمیم و بازیابی کامل عملکرد عصب، سلول عصبی باید زنده بماند. بنابراین روشن است که برای دستیابی به نتایج مطلوب، توجه به مکانیسم‌های درگیر در مرگ و بقاء نورونی ضروری است. درحال حاضر، در مورد ماهیت سیگنال‌هایی که به دنبال آسیب، به جسم سلولی مخابره می‌شود و موجب آغاز رویدادهای رژنراتیو یا دژنراتیو می‌گردد، اتفاق نظر وجود ندارد زیرا این پیام‌ها علاوه بر آنکه می‌توانند موجب بروز اثرات آنابولیک و افزایش قابلیت ترمیم شوند، در شرایط خاص موجب القاء مرگ سلولی و کاهش قابلیت ترمیم و بازیابی عملکردی می‌گردند (۴۲، ۲).

بخشی از علت بروز تغییرات دژنراتیو در جسم سلولی، ناشی از محروم شدن جسم سلولی از عوامل تروفیک است که در شرایط طبیعی، از عضو هدف واقع در انتهای دیستال آکسون به طرف جسم سلولی می‌آید (۴۳). مکانیسم اثر عواملی نظیر NGF و نوروتروفین-۳ (NT-۳)[6] مهار فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز (NOS)[7] و تنظیم استرس اکسیداتیو و یا افزایش تولید GSH در جسم سلولی است (۴۴). افزایش متابولیسم پایه و تأمین انرژی در میتوکندری، در پی تلاش جسم سلولی برای ترمیم ضایعه نیز موجب افزایش تولید ROS و در نتیجه آسیب بیشتر سلول‌ها می‌گردد (۴۵). همچنین، اختلال در هموستازی یونی و افزایش کلسیم داخل سلولی باعث آسیب غشای میتوکندری می‌گردد که این امر به نوبهٔ خود موجب افزایش ROS و آزادسازی مواد پروآپوپتیک می‌گردد (۲). علاوه بر این مقادیر زیادی از مواد اکسیدانت توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها و سایر لکوسیت‌ها تولید می‌شود که منجر به تشدید آسیب بافتی می‌شود (۱۸). بافت عصبی به خاطر سطح پائین آنتی‌اکسیدانت‌های محافظت‌کننده، غلظت بالای لیپیدهای با قابلیت پراکسیدازی و مصرف بالای اکسیژن، بسیار آسیب‌پذیر است. به نظر می‌رسد در چنین شرایطی تجویز آهن با تسریع واکنش‌های زنجیره‌ای کنترل نشدهٔ رادیکال‌های آزاد و تولید گسترهٔ بی‌پایانی از گونه‌های فعال اکسیژن سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول را مغلوب کرده و در نهایت با تشدید اکسیداسیون پروتئین‌ها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای نوکلئیک، عملکرد آن‌ها را تغییر داده و موجب مرگ سلول عصبی می‌گردد (۱۸). شناسایی صحیح عوامل آسیب‌رسان ثانویه و تلاش برای برطرف کردن آن‌ها علاوه بر جلوگیری از مرگ سلولی گسترده ظرفیت ترمیم ذاتی سلول را نیز بالا می‌برد. از این رو به نظر می‌رسد کاربرد آهن در وضعیت ترومایی نه تنها به بهبود شرایط ترمیم کمک نمی‌کند بلکه موجب تشدید آسیب می‌گردد. با این حال شناسایی مکانیسم مولکولی این فرایند در مدل تجربی حاضر حائز اهمیت بوده و در این راستا نیاز به تحقیقات تکمیلی می‌باشد.

به طور کلی نتایج حاصل از بررسی تغییرات حجم گانگلیون و تعداد نورون‌ها نشان داد که ۲۱ روز پس از قطع عصب حجم گانگلیون و تعداد نورون‌ها کاهش می‌یابد. یکی از دلایل بروز تغییرات، مرگ نورونی است که ممکن است به علت وقوع استرس اکسیداتیو باشد. در این رابطه نشان داده شد که تجویز آهن فرو با دوز ۵/۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب تشدید مرگ نورونی می‌گردد.

[6] Neurotrophin-3
[7] Nitric oxide synthase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]
[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

منابع

1 .Rotshenker S. Wallerian degeneration: the innate-immune response to traumatic nerve injury. J Neuroinflammation. 2011; 8(1): 109. doi: 10.1186/1742-2094-8-109.

2. Terenghi G, Hart A, Wiberg M. The nerve injury and the dying neurons: diagnosis and prevention. J Hand Surg Eur Vol. 2011; 36(9): 730-4.

3. Raivich G, Makwana M. The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. Brain Res Rev. 2007; 53(2): 287-311.

4. Goldstein EZ, Church JS, Hesp ZC, Popovich PG, McTigue DM. A silver lining of neuroinflammation: beneficial effects of myelination. Exp Neurol. 2016; 283: 550-9.

5. Todorich B, Pasquini JM, Garcia CI, Paez PM, Connor JR. Oligodendrocytes and myelination: the role of iron. Glia. 2009; 57(5): 467-78.

6. Hung HA, Sun G, Keles S, Svaren J. Dynamic regulation of Schwann cell enhancers after peripheral nerve injury. J Biol Chem. 2015; 290(11): 6937-50.

7. Laskey J, Webb I, Schulman HM, Ponka P. Evidence that transferrin supports cell proliferation by supplying iron for DNA synthesis. Exp Cell Res. 1988; 176(1): 87-95.

8. Salis C, Davio C, Usach V, Urtasun N, Goitia B, Martinez-Vivot R, et al. Iron and holotransferrin induce cAMP-dependent differentiation of Schwann cells. Neurochem Int. 2012; 61(5): 798-806.

9. Martinez-Vivot R, Copello G, Leal C, Piñero G, Usach V, Rozenszajn M, et al. DMT1 iron uptake in the PNS: bridging the gap between injury and regeneration. Metallomics. 2015; 7(10): 1381-9.

10. Baum P, Kosacka J, Estrela-Lopis I, Woidt K, Serke H, Paeschke S, et al. The role of nerve inflammation and exogenous iron load in experimental peripheral diabetic neuropathy (PDN). Metabolism. 2016; 65(4): 391-405.

11 .Rosato-Siri MV, Marziali L, Guitart ME, Badaracco ME, Puntel M, Pitossi F, et al. Iron availability compromises not only oligodendrocytes but also astrocytes and microglial cells. Mol Neurobiol. 2018; 55(2): 1068-81.

12. Raivich G, Graeber M, Gehrmann J, Kreutzberg G. Transferrin receptor expression and iron uptake in the injured and regenerating rat sciatic nerve. Eur J Neurosci. 1991; 3(10): 919-27.

13. Ziv-Polat O, Shahar A, Levy I, Skaat H, Neuman S, Fregnan F, et al. The role of neurotrophic factors conjugated to iron oxide nanoparticles in peripheral nerve regeneration: in vitro studies. Biomed Res Int. 2014; 2014. doi: 10.1155/2014/267808.

14. Batista-Nascimento L, Pimentel C, Andrade Menezes R, Rodrigues-Pousada C. Iron and neurodegeneration: from cellular homeostasis to disease. Oxid Med Cell Longev. 2012; 2012. doi: 10.1155/2012/128647.

15. Poh Loh K, Hong Huang S, De Silva R, Tan H, Benny K, Zhun Zhu Y. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. Curr Alzheimer Res. 2006; 3(4): 327-37.

16. Núñez MT, Urrutia P, Mena N, Aguirre P, Tapia V, Salazar J. Iron toxicity in neurodegeneration. Biometals. 2012; 25(4): 761-76.

17 .Dixon SJ, Stockwell BR. The role of iron and reactive oxygen species in cell death. Nat Chem Biol. 2014; 10(1): 9-17.

18. Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. Biochim Biophys Acta. 2012; 1822(5): 675-84.

19 .Gozzelino R, Arosio P. The importance of iron in pathophysiologic conditions. Front Pharmacol. 2015; 6: 26. doi: 10.3389/fphar.2015.00026.

20. Levi S, Taveggia C. Iron homeostasis in peripheral nervous system, still a black box? Antioxid Redox Signal. 2014; 21(4): 634-48.

21. Aldrich RA. Acute iron toxicity. Iron in Clinical Medicine. 1958: 93.

22. Schwertmann U, Cornell RM. Iron oxides in the laboratory: preparation and characterization: John Wiley & Sons; 2008.

23. Ali YF, Desouky OS, Selim NS, Ereiba KM. Assessment of the role of α-lipoic acid against the oxidative stress of induced iron overload. J Radiat Res Appl Sci. 2015; 8(1): 26-35.

24. Gundersen H, Bagger P, Bendtsen T, Evans S, Korbo L, Marcussen N, et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. Apmis. 1988; 96(7-12): 857-81.

25. Snell RS. Clinical neuroanatomy: Lippincott

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]

Williams & Wilkins; 2010.

26. Groves MJ, Christopherson T, Giometto B, Scaravilli F. Axotomy-induced apoptosis in adult rat primary sensory neurons. J Neurocytol. 1997; 26(9): 615-24.

27. Atlasi MA, Mehdizadeh M, Bahadori MH, Joghataei MT. Morphological identification of cell death in dorsal root ganglion neurons following peripheral nerve injury and repair in adult rat. Iran Biomed J. 2009; 13(2): 65-72.

28 .Hart AM, Brannstrom T, Wiberg M, Terenghi G. Primary sensory neurons and satellite cells after peripheral axotomy in the adult rat. Exp Brain Res. 2002; 142(3): 308-18.

29. Bondok AA, Sansone FM. Retrograde and transganglionic degeneration of sensory neurons after a peripheral nerve lesion at birth. Exp Neurol. 1984; 86(2): 322-30.

30 .Devor M, Govrin-Lippmann R, Frank L, Raber P. Proliferation of primary sensory neurons in adult rat dorsal root ganglion and the kinetics of retrograde cell loss after sciatic nerve section. Somatosens Res. 1985; 3(2): 139-67.

31 .Schmalbruch H. Loss of sensory neurons after sciatic nerve section in the rat. Anat Rec. 1987; 219(3): 323-9.

32. Schmalbruch H. The number of neurons in dorsal root ganglia L4–L6 of the rat. Anat Rec. 1987; 219(3): 315-22.

33. Tandrup T. A method for unbiased and efficient estimation of number and mean volume of specified neuron subtypes in rat dorsal root ganglion. J Comp Neurol. 1993; 329(2): 269-76.

34. Vestergaard S, Tandrup T, Jakobsen J. Effect of permanent axotomy on number and volume of dorsal root ganglion cell bodies. J Comp Neurol. 1997; 388(2): 307-12.

35 .Ygge J. Neuronal loss in lumbar dorsal root ganglia after proximal compared to distal sciatic nerve resection: a quantitative study in the rat. Brain Res. 1989; 478(1): 193-5.

36. Graeber M, Raivich G, Kreutzberg G. Increase of transferrin receptors and iron uptake in regenerating motor neurons. J Neurosci Res. 1989; 23(3): 342-5.

37. Finch C, Miller L, Inamdar A, Person R, Seiler K, Mackler B. Iron deficiency in the rat. Physiological and biochemical studies of muscle dysfunction. J Clin Invest. 1976; 58(2): 447-53.

38. Connor JR, Menzies SL. Relationship of iron to oligondendrocytes and myelination. Glia. 1996; 17(2): 83-93.

39. Salis C, Goedelmann C, Pasquini J, Soto E, Setton-Avruj C. Holotransferrin but not apotransferrin prevents schwann cell de-differentiation in culture. Dev Neurosci. 2002; 24(2-3): 214-21.

40. Salis C, Setton C, Soto E, Pasquini J. The mRNA of transferrin is expressed in Schwann cells during their maturation and after nerve injury. Exp Neurol. 2007; 207(1): 85-94.

41. Vivot RM, Goitia B, Usach V, Setton-Avruj PC. DMT1 as a candidate for non-transferrin-bound iron uptake in the peripheral nervous system. Biofactors. 2013; 39(4): 476-84.

42. Donaldson K, Höke A. Studying axonal degeneration and regeneration using in vitro and in vivo models: the translational potential. Future Neurology. 2014; 9(4): 461-73.

43. Bastien D, Lacroix S. Cytokine pathways regulating glial and leukocyte function after spinal cord and peripheral nerve injury. Exp Neurol. 2014; 258: 62-77.

44. Jackson GR, Apffel L, Werrbach-Perez K, Perez-Polo JR. Role of nerve growth factor in oxidant-antioxidant balance and neuronal injury. I. Stimulation of hydrogen peroxide resistance. J Neurosci Res. 1990; 25(3): 360-8.

45. Al-Abdulla NA, Martin LJ. Apoptosis of retrogradely degenerating neurons occurs in association with the accumulation of perikaryal mitochondria and oxidative damage to the nucleus. Am J Pathol. 1998; 153(2): 447-56.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-17]

[DOI: 10.29252/shefa.6.4.24]