Neuropathology of Cerebral Ischemia

*Masoud Fereidoni[1], Bahram Farhadi Moghadam[1], Arash Abdolmaleki[2,3]

[1]Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[2]Department of Engineering Sciences, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
[3]Bio Science and Biotechnology Research Center (BBRC), Sabalan University of Advanced Technologies (SUAT), Namin, Iran

Article Info:

Received: 26 Sep 2020 ***Revised:*** 12 Dec 2020 ***Accepted:*** 21 Jan 2021

ABSTRACT

Introduction: Cerebral ischemia results from glucose and oxygen reduction following insufficiency of brain blood supply. Ischemia could be induced in focal and diffuse models. A type of animal model of transient brain global ischemia is induced via common carotid arteries ligation and focal ischemia is induced by middle cerebral artery obstructions, which are the most common approach for investigation of the pathophysiology of brain ischemia and its mechanisms. Understanding of pathophysiological mechanisms of cerebral ischemia is important for the development of novel preventive and therapeutic approaches for brain ischemia. ***Conclusion:*** In the present study, we have described the pathophysiological mechanisms of brain ischemic events, such as decreases in cerebral blood flow, glutamate neurotoxicity, oxidative stress, inflammation, brain edema, cholinergic system dysfunction, neural cell death, and hippocampal damage. Extensive efforts are being performed to find effective drugs with the least side effects for the modulation of pathways involved in brain ischemia. In summation, represented information may be an appropriate guide to design novel therapeutic strategies for brain ischemia.

Keywords:

1. Neuropathology
2. Stroke
3. Brain Ischemia
4. Nervous System Diseases

Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: *Abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

نوروپاتولوژی ایسکمی مغزی

مسعود فریدونی[۱]، بهرام فرهادی مقدم[۱]، آرش عبدالملکی[۲،۳*]

[۱]گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
[۲]گروه علوم مهندسی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
[۳]مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست فناوری، دانشگاه فناوری‌های نوین سبلان، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۵ مهر ۱۳۹۹ اصلاحیه: ۲۲ آذر ۱۳۹۹ پذیرش: ۲ بهمن ۱۳۹۹

چکیده

مقدمه: ایسکمی مغزی ناشی از کاهش گلوکز و اکسیژن به‌دنبال نارسایی خون‌رسانی مغز است. ایسکمی را می‌توان در مدل‌های کانونی و سرتاسری ایجاد کرد. یک نوع از مدل حیوانی ایسکمی مغزی سراسری گذرا با انسداد دو سرخرگ کاروتید و ایسکمی کانونی با انسداد شریان مغزی میانی القا می‌شود که متداول‌ترین روش‌های بکارگیری شده برای تحقیقات پاتوفیزیولوژیک ایسکمی و ساز و کارهای آن است. درک مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک ایسکمی مغزی برای توسعهٔ رویکردهای پیشگیرانه و درمانی جدید برای ایسکمی مغز مهم است. **نتیجه‌گیری:** در مطالعهٔ حاضر مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک حوادث ایسکمیک مغز مانند کاهش جریان خون مغزی، سمیت عصبی گلوتامات، استرس اکسیداتیو، التهاب، ادم مغزی، اختلال عملکرد سیستم کولینرژیک، مرگ سلول‌های عصبی و آسیب هیپوکامپ را شرح داده‌ایم. تلاش‌های گسترده‌ای برای یافتن داروهای مؤثر با کمترین عوارض جانبی برای تعدیل مسیرهای درگیر در ایسکمی مغز در حال انجام است. در مجموع، اطلاعات ارائه شده ممکن است راهنمای مناسبی برای طراحی استراتژی‌های درمانی جدید برای ایسکمی مغز باشد.

واژه‌های کلیدی:
۱- نوروپاتولوژی
۲- سکته مغزی
۳- ایسکمی مغزی
۴- بیماری‌های سیستم عصبی

***نویسنده مسئول:** آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: *Abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

مقدمه

امروزه سکته مغزی به‌عنوان یک معضل بزرگ جهانی شناخته شده است. سکته مغزی یکی ازمهم‌ترین دلایل مرگ و میر و معلولیت در جهان است. آمارها موجب هدایت بسیاری از تحقیقات به سوی درمان این بیماری شده است، از این تحقیقات می‌توان به گسترش استفاده از درمان‌های حفاظت نورونی اشاره کرد که هدف آن‌ها کاهش مرگ سلولی و حجم سکته، بعد از بروز سکته مغزی است (۲، ۱). بررسی‌ها نشان می‌دهند حدود ۸۳ درصد سکته‌های مغزی در انسان در اثر مسدود شدن شریان‌های تغذیه کننده مغز (نوع ایسکمیک) و ۱۷ درصد در اثر پاره شدن عروق مغزی (نوع خونریزی دهنده) است (۳). با وجود پیشرفت‌های زیادی که در علم پزشکی صورت گرفته متأسفانه هنوز درمان موثر و اختصاصی برای این بیماران یافت نشده است. تا این تاریخ استفاده از ترومبولیتیک‌ها تنها روش درمان اختصاصی در بیماران سکته مغزی در کلینیک است (۴). استفاده از مدل‌های حیوانی می‌تواند کمک شایانی به مطالعه‌ساز و کار پاتوفیزیولوژی آسیب‌های مغزی ناشی از ایسکمی مغزی و احتمالاً یافتن روش‌های درمانی موثر در آینده بنماید. هر چند انجام اقدامات پیشگیرانه در خصوص عوامل موثر در بروز ایسکمی‌های مغزی باعث گردیده که در کشورهای پیشرفته طی یک دهۀ گذشته درصد ابتلا به این بیماری به یک حد ایستا و حالت کفه[1] برسد (۶، ۵). با این همه تاکنون درمان‌های دارویی به کار گرفته شده نتوانسته است استراتژی‌های درمانی مناسبی را در اختیار متخصصین امر قرار داده و به سوالات فراروی آن‌ها در خصوص چگونگی مواجه با این بیماری پاسخی در خور و قانع‌کننده دهد (۸، ۷). صرف‌نظر از هزینه‌های بالای صرف شده برای چنین بیمارانی عوارض جسمی و روحی ناشی از ایسکمی و سکتۀ مغزی که بسیاری از آن‌ها تا پایان عمر نیز گریبانگیر بیماران هستند، بیش از هر مسأله دیگری سلامت، امنیت فردی و اجتماعی و استقلال و اتکای به نفس مبتلایان را به مخاطره می‌اندازد که متأسفانه تبعات ناخوشایند آن به صورت‌های مختلف دامن‌گیر خانواده و اجتماع پیرامون فرد نیز می‌گردد، بدین منظور به سبب اهمیت اپیدمیولوژیک عارضه فوق، ضرورت انجام تحقیقات در سابقه علل بروز و راه‌های جلوگیری از بیماری و یا کاهش ضایعات حاصله، امروزه بیش از گذشته احساس می‌گردد. انواع مدل‌های ایسکمی مغز عبارتند از الف- ایسکمی سرتاسری: وقتی رخ می‌دهد که جریان خون کل مغز متوقف یا به شدت کاهش یابد، که بطور معمول توسط ایست قلبی ایجاد می‌شود (۹). از روش‌هایی که می‌توان به کمک آن مدل ایسکمی سرتاسری گذرا را در موش صحرایی القا کرد می‌توان به روش (Two-vessel occlusion 2VO) اشاره کرد. در این روش، دو سرخرگ کاروتید مشترک با کمک کلامپ‌های فلزی در مدت زمان مشخص بسته می‌شود (۱۰). ب- ایسکمی کانونی: ایسکمی فوکال منجر به کاهش جریان خون در مناطق خاصی از مغز می‌گردد و خطر مرگ سلولی در آن ناحیه خاص را بالا می‌برد که می‌تواند توسط ترومبوز یا آمبولی ایجاد شود (۱۱). به‌طور معمول برای القای این مدل در جوندگان از روش (MCAO)[2] (انسداد شریان میانی مغز) استفاده می‌شود. به‌عنوان مثال در نوعی از القای این مدل، بدون شکافتن جمجمه و از طریق شکافتن گردن با فرستادن یک نخ نایلون با پوشش سلیکونی از شریان کاروتید داخلی، سرخرگ میانی مغز مسدود شده و ایسکمی موضعی القا می‌گردد (۱۲). به‌طور کلی در مغز ایسکمیک دو نوع بافت در ناحیۀ آسیب دیده مشاهده می‌شود یکی در مرکز و دیگری ناحیۀ اطراف آن که این نواحی حاشیه‌ای، سایه روشن[3] نام‌گذاری شده است (۱۳). طی وقوع ایسکمی کانونی، جریان خون در ناحیۀ مرکز به کمتر از مقدار ۲۰ میلی لیتر در هر ۱۰۰ گرم بافت در دقیقه و در نواحی حاشیه‌ای به بیشتر از ۱۲ میلی لیتر در هر ۱۰۰ گرم بافت در دقیقه می‌رسد (۱۴). همچنین در نواحی آسیب دیده بر حسب میزان ایسکمی دو نوع متفاوت از مرگ سلولی شامل، نکروزیس و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوزیس) دیده می‌شود. کاهش زیاد جریان خون به ناحیۀ مرکزی، موجب نارسایی در فرایندهای مختلف شامل: فرایندهای متابولیک، تهیه و تدارک انرژی مورد نیاز سلول، ثبات و پایداری یونی و فرایند تنظیم یکپارچگی سلولی می‌شود. در نتیجه سلول در طول چند دقیقه می‌میرد و نکروزیس سلولی و بافتی گسترش می‌یابد. در ناحیۀ ایسکمیک محیطی احاطه کننده قسمت مرکزی، عروق جانبی تا حد کمی خون‌رسانی آن را بر آورده می‌کنند. اختلال در پایداری سلولی در ناحیۀ سایه روشن، به سمت مرگ سلولی و پیشرفت تدریجی صدمه هدایت می‌شود در این ناحیه آپوپتوزیس و آبشارهای پیام رسان التهابی نقش مهمی را ایفا می‌کنند (۱۵).

در صورتی که پس از گذشت یک دوره ایسکمی، جریان خون مجدداً به ناحیۀ آسیب دیده برقرار می‌شود که به این پدیده ریپرفیوژن گویند. این بازگشت جریان خون می‌تواند با بر هم زدن تعادل یونی، افزایش میزان کلسیم درون سلولی و فعال کردن آنزیم‌های مؤثر در تولید رادیکال‌های آزاد، موجب بروز التهاب و

[1] Plateau
[2] Middle Cerebral Artery Occlusion
[3] Penumbra

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

آسیب‌های اکسیداتیو از طریق القای استرس اکسیداتیو شود (۱۶). در هنگام وقوع ایست قلبی، به دلیل کاهش خون‌رسانی به مغز، ایسکمی رخ می‌دهد. با اقداماتی موسوم به احیای قلبی- تنفسی و فعالیت مجدد قلب، جریان خون دوباره به مغز برقرار می‌شود (ریپرفیوژن). این رخدادها مشابه شرایطی است که در مدل ایسکمی/ ریپرفیوژن مغزی سرتاسری گذرا مشاهده می‌شود (۱۷). ایسکمی می‌تواند موجب بروز: ۱) اختلالات شناختی و رفتاری، ۲) اختلالات در پیام رسانی نورون‌ها و سلول‌های گلیال، ۳) تغییرات پاتوفیزیولوژی در بخش‌های مختلف مغز به‌ویژه نواحی مختلف هیپوکامپ به‌عنوان بخش بسیار آسیب پذیر مغز و ۴) تغییرات متابولیک گردد (۱۹، ۱۸). عوامل کلیدی در مرگ نورونی ناشی از ایسکمی مغزی: سمیت ناشی از تحریک، استرس‌های اکسیداتیو و فرآیندهای التهابی است (۲۱-۲۰). اما علیرغم نتایج حاصل از تحقیقات آزمایشگاهی انجام شده، اقدامات بالینی صورت گرفته به‌منظور تعدیل دارویی ساز و کارهای آسیب ایسکمی تاکنون چندان موفقیت آمیز نبوده است (۲۲). در مقاله پیش رو به توضیح چگونگی بروز ایسکمی مغزی و مکانیسم‌های نوروپاتولوژی آن پرداخته شده است. همچنین با تمرکز بر نتایج حاصل از پیشرفت‌های اخیر به بررسی تغییرات بیوشیمیایی، بافت شناسی و مکانیسم‌های مولکولی مرگ نورونی، عملکردهای مهم شناختی از جمله یادگیری و حافظه و تغییرات میانجی‌های کولینرژیکی و گلوتاماتی پرداخته شده است.

اختلال در جریان خون‌رسانی به مغز

حفظ جریان خونی مغز به علت انتقال اکسیژن و گلوکز مورد نیاز فعالیت این اندام حائز اهمیت است. چهار رگ خونی اصلی شامل دو سرخرگ کاروتید داخلی و دو سرخرگ ستون مهره‌ای در خون‌رسانی به مغز مشارکت دارند که حلقه ویلیس را در قاعده مغز تشکیل می‌دهند. رگ‌های خونی کوچک‌تر از این سرخرگ‌ها منشعب شده و نواحی مختلف مغز را خون‌رسانی می‌کنند. کاهش میزان جریان خون مغز موجب بروز اختلالات عملکردی شناختی پس از ایسکمی می‌شود (۲۴، ۲۳). تحقیقات نشان داده است که چهار هفته پس از القای ایسکمی توسط انسداد دو سرخرگ کاروتید به دلیل کاهش میزان جریان خونی مغز در نواحی‌ای همچون قشر اکسی پیتال، ماده سفید و عقده‌های قاعده‌ای آسیب ایجاد می‌شود (۲۵). بررسی مدل‌های جانوری ایسکمی نشان می‌دهد که انسداد سرخرگ‌های کاروتید موجب کاهش ۳۵ تا ۴۵ درصدی جریان خون در قشر و ۶۰ درصدی آن در هیپوکامپ می‌شود. هر چند که پس از گذشت چهار هفته جریان خون‌رسانی به تدریج بهبود می‌یابد اما در قیاس با گروه کنترل همچنان سطح آن پایین است (۲۶). با گذشت دو ماه پس از انسداد، جریان خون به حالت عادی خود باز می‌گردد که این رخداد احتمالاً به واسطه افزایش جریان خون سرخرگ‌های قاعده‌ای ستون مهره‌ها است که با افزایش قطر سرخرگ‌های ارتباطی خلفی همراه است. هر چند که این خون‌رسانی در کوتاه مدت (تا یک هفته پس از ایسکمی) برای بازگشت به حالت طبیعی کافی نیست (۲۷). استفاده از روش اتورادیوگرافی و کربن رادیواکتیو برای سنجش تغییرات جریان خون در نواحی مغز پس از MCAO در موش‌های صحرایی نشان می‌دهد که کاهش جریان خون به زیر مقدار ۰/۲۳۸ ml/g/min موجب آسیب به هسته‌های دم دار[4]، پوتامن[5] و نئوکورتکس می‌شود. این در حالی است که هر چه از مرکز آسیب در این نوع مدل از ایسکمی دور می‌شویم شدت تخریب کمتر می‌شود. همچنین در مدل دیگری از القای ایسکمی با تجویز دوزهای مختلف اندوتلین-۱ افت سریع و ۶۰ درصدی جریان خون مغز دیده می‌شود که می‌تواند منجر به انسداد در مدت زمان ۱۵ تا ۳۰ دقیقه‌ای شود و با بازگشت دوباره جریان خون به صورت جزئی ریکاوری انجام می‌شود (۲۸).

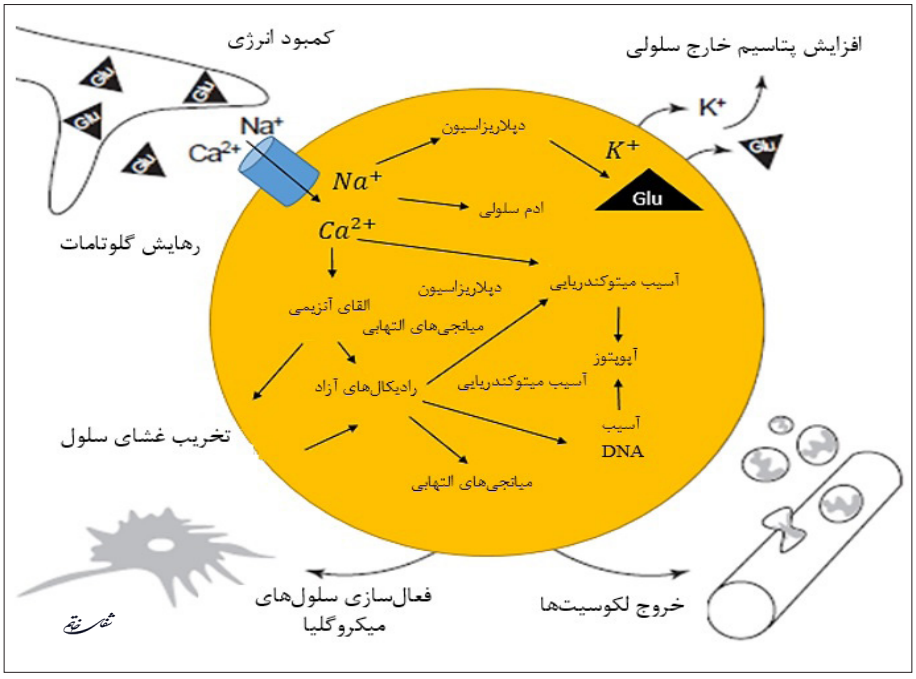
سمیت تحریکی ناشی از اختلال در سیستم گلوتاماترژیک

این فرآیند، به‌عنوان یکی از ساز و کارهای مولکولی مهم در آسیب بافتی ناشی از ایسکمی در مغز شناخته می‌شود (۲۰). مسمومیت ناشی از تحریک در اثر رهایش سریع و زیاد و یا مهار مکانیسم‌های مرتبط با باز جذب میانجی گلوتامات پدید می‌آید که ناشی از شکست در تولید انرژی است (۳۰، ۲۹). گلوتامات، اصلی‌ترین میانجی عصبی تحریکی درون زاد (اندوژن) در سامانهٔ عصبی مرکزی است که در فرآیندهای پاتولوژیک به‌عنوان میانجی و واسطه عمل می‌نماید (۳۲، ۳۱، ۲۰). با توجه به مصرف بالای اکسیژن و گلوکز و وابستگی شدید به فسفریلاسیون اکسیداتیو برای تولید انرژی توسط مغز، نقص در خون‌رسانی بدنبال ایسکمی مغزی موجب ایجاد محدودیت در رسیدن پیش ماده‌ها، به‌ویژه اکسیژن و گلوکز شده که در این صورت نیازهای انرژیتیک برای حفظ اختلاف غلظت یونی برطرف نمی‌شود. با کمبود انرژی، پتانسیل غشایی از دست رفته، نورون‌ها و سلول‌های گلیال دپلاریزه می‌شوند. سپس کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در نواحی سوماتودندریتیکی و پیش سیناپسی فعال شده و آمینو اسیدهای تحریکی به فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند. از طرف دیگر بازجذب پیش سیناپسی آمینواسیدهای تحریکی مثل گلوتامات نیز دچار اختلال

[4] Caudate
[5] Putamen

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

می‌گردد که به تبع آن گلوتامات در فضای خارج سلولی تجمع و افزایش می‌یابد (۳۳). ضایعات ناشی از اسید آمینه تحریکی گلوتامات بدنبال رهایش مقادیر زیاد گلوتامات پس از ضایعهٔ گیرنده‌های یونوتروپیکی و گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی فعال شده و منتج به افزایش شدید کلسیم درون سلولی، فعالیت فسفولیپاز C و پیام‌رسانی اینوزیتول تری فسفات می‌شود. یکی دیگر از رخدادهایی که بدنبال فعالیت گلوتامات رخ می‌دهد ورود بیش از حد یون‌های سدیم و کلر توسط کانال‌های یونی نظیر گیرنده-کانال amino-α-۳-isoxazolepropionic acid (AMPA)-٤-methyl-٥-hydroxy (34)) و کاینات به نورون‌ها است. ورود سدیم از طریق این گیرنده- کانال‌ها، می‌تواند بطور غیر مستقیم و با القای دپلاریزاسیون غشایی، رفع انسداد ناشی از حضور یون منیزیم در مدخل گیرنده NMDA، منجر به ورود کلسیم به درون سلول گردد. در عین حال با توجه به اینکه ورود سدیم و کلر به درون سلول بیشتر از خروج یون پتاسیم از سلول است، آب نیز به طریق اسمز وارد سلول شده و ایجاد ادم سلولی می‌کند که بر خون‌رسانی، نقل و انتقالات بافتی ناحیهٔ آسیب دیده و افزایش وسعت ناحیه آسیب دیده پس از ایسکمی اثر گذار است (۳۵، ۳۳). علاوه بر این، افزایش خروج بیش از حد پتاسیم از نورون‌ها و سلول‌های گلیال دپلاریزه شده متأثر از ایسکمی موجب افزایش غلظت این یون در فضای خارج سلولی می‌گردد که باعث دپلاریزاسیون سلول‌ها شده و در کنار اثر گلوتامات موجب بروز تحریکات مکرر در سایر سلول‌های مجاور می‌گردد (۳۶). یون کلسیم نیز به‌عنوان پیام بر ثانویه، آغازگر مجموعه‌ای از واکنش‌های سیتوپلاسمیک و هسته‌ای از قبیل فعال‌سازی آنزیم‌های پروتئولیتیکی است که پروتئین‌های اسکلت سلولی (اکتین و اسپکترین) و ماتریکس خارج سلولی (لامینین) را تجزیه می‌کند و در پیشبرد آسیب‌های بافتی دخالت دارد، فعال‌سازی فسفولیپاز A2 و سیکلواکسیژناز در ایجاد گونه‌های رادیکال آزاد بیش از ظرفیت تخریب آن‌ها توسط سلول‌ها، نقش دارد و به بروز پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب غشایی در ایسکمی/ ریپرفیوژن ختم می‌شود. گونه‌های فعال اکسیژن هم به نوبه خود مولکول‌های پیام‌رسان مهمی در شروع فرآیندهای التهاب و آپوپتوزیس هستند که منجر به فراخوانی و افزایش غلظت کلسیم درون سلولی به‌عنوان علامت دهنده آپوپتوزیس می‌شوند (۳۸، ۳۷، ۳۳). از طرفی نیتریک اکساید تولیدی به واسطه برهمکنش آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز نورونی[6] با کلسیم نیز هر چند در سلول‌های اندوتلیال منجر به گشادی عروق می‌شود، اما از طریق واکنشی که با آنیون‌های سوپراکسید می‌دهد منجر به تولید پروکسی نیتریت و گسترش آسیب بافتی می‌گردد (تصویر ۱) (۳۳). در مجموع مسمومیت ناشی از تحریک ناشی از ایسکمی می‌تواند به دو طریق مرگ سلولی را ایجاد نماید: ۱) با ایجاد نکروز بصورت حاد و آپوپتوز بصورت تأخیری و ۲) با راه اندازی مسیرهای پیام رسانی درون سلولی، بیان ژن‌هایی را آغاز نماید که در بروز فرآیندهای التهابی پسا ایسکمی نقش دارند (۳۳).



تصویر ۱- ساز و کار پاتوفیزیولوژی ایسکمی مغزی. کمبود انرژی به دپلاریزاسیون نورونی منجر می شود. فعالیت گیرنده های گلوتاماتی موجب افزایش غلظت درون سلولی یون کلسیم، سدیم، کلر و افزایش پتاسیم برون سلولی می شود. انتشار گلوتامات و یون پتاسیم در فضای خارج سلولی می تواند موجب ایجاد دپلاریزاسیون مکرر سایر سلول ها گردد. آب به‌دنبال شیب اسمزی ایجاد شده به سلول ورود پیدا کرده و ادم سلولی ایجاد می کند. کلسیم درون سلولی به‌عنوان پیامبر ثانویه موجب افزایش سطح فعالیت سامانه‌های آنزیمی (پروتئاز، لیپاز، اندونوکلئاز) می شود. رادیکال‌های آزاد بوجود آمده علاوه بر لیپولیز غشایی به میتوکندری نیز آسیب می‌رسانند که با فعالیت کاسپازها و مرگ سلولی همراه است. همچنین رادیکال‌های آزاد تشکیل میانجی‌های التهابی را القا می‌نمایند که میکروگلیاها را فعال کرده و منجر به دیاپدز سلول‌های ایمنی محیطی به بافت مغزی (لکوسیت‌ها) با افزایش برهم کنش میان آن‌ها با سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود (۲۹).

[6] Neuronal Nitric-Oxide Synthase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

تولید و فعالیت رادیکال‌های آزاد

استرس اکسیداتیو که در ایسکمی رخ می‌دهد ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن است (۳۹). در شرایط طبیعی، اجزای فسفریلاسیون اکسیداتیو فسفریله هستند و با حفظ پتانسیل غشای میتوکندری، انتقال الکترون بصورت کنترل شده صورت می‌پذیرد، که در این حالت تولید ATP بصورت حداکثری است و تولید گونه‌های فعال اکسیژن نیز در سطح حداقلی رخ می‌دهد. در شرایط ایسکمی، پیام‌رسانی کلسیم برای رفع نیاز به ATP افزایش می‌یابد که به دلیل فقدان اکسیژن برای جذب الکترون این تلاش بیهوده است. در نتیجه ایسکمی سطح فعالیت سامانه فسفریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری افزایش می‌یابد. در این حالت یون کلسیم، با فعال‌سازی فسفاتازهای میتوکندریایی موجب دفسفریله کردن، فقدان مهار توسط ATP و افزایش فعالیت پروتئین‌های سیتوکروم C و کمپلکس ۴ می‌شود که تنفس میتوکندریایی، تولید ATP و ROS را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، وقوع ریپرفیوژن می‌تواند موجب شروع انتقال الکترون، پمپ پروتونی و تولید ATP گردد. با این تفاوت که آنزیم‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو در فعالیت حداکثری هستند و قطبیت غشای میتوکندری هم بر هم خورده است. با بازگشت اکسیژن، گونه‌های فعال توسط کمپلکس‌های ۱ و یا ۳ تولید می‌شوند (۲۹). این ترکیبات به‌عنوان پیام راه انداز فرآیند آپوپتوزیس عمل کرده و موجب اختلال در عملکرد میتوکندری می‌گردند که باعث کاهش فعالیت سامانه انتقال الکترونی و در نتیجه شکست در تولید انرژی می‌شود (۲۹). علاوه بر این، افزایش کلسیم در سلول و به‌ویژه در میتوکندری موجب تولید و رهایش آنیون سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن، نیتریک اکساید یا پروکسی نیتریت در ناحیه آسیب دیده بخصوص پس از ریپرفیوژن می‌کند. رادیکال‌های هیدروکسیل و پروکسی نیتریت اکسیداسیون و نیتریشن پروتئین‌ها، پروکسیداسیون لیپیدها، آسیب DNA و میتوکندری، فعال‌سازی یا غیر فعال سازی مسیرهای پیام رسانی مربوط به پاسخ‌های التهابی، آپوپتوز و نکروز را تقویت می‌بخشند (۴۳-۴۰).

التهاب

التهاب فرآیندی است که در پی عفونت و یا آسیب بافتی بروز می‌کند. آسیب به بافت‌ها، سلول‌های التهابی هم چون مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، بازوفیل‌ها، ماست سل‌ها و پلاکت‌ها را فعال کرده و این سلول‌ها نیز مولکول‌های پیش برنده التهاب مانند سایتوکین‌های التهابی (عامل نکروز تومور آلفا، اینترلوکین‌های- ۱ آلفا و بتا)، هیستامین، سروتونین و نیتریک اکساید را ترشح می‌کنند (۴۴). اینترلوکین- ۱ بتا یکی از اصلی‌ترین سایتوکین‌های پیش برنده التهاب در آسیب ایسکمی مغزی است که در راه اندازی آپوپتوز نیز دخیل است (۴۶-۴۵). سه مسیر احتمالی در التهاب، به مرگ سلولی منجر می‌شود: ۱- القای مرگ سلولی با فعال‌سازی گیرنده‌ها، که در آن با سه روش: الف) اتصال عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α) به گیرنده (FADD)[7]، مسیر فعالیت کاسپازها فعال شده و آپوپتوز القا می‌شود. ب) فعال‌سازی گیرنده‌های ترکیبات پاتوژن که هم با تحریک کاسپازها مسیر آپوپتوز را فعال نموده و هم با فعال کردن پروتئین‌های سرین ترئونین کیناز موجب القای نکروز می‌گردد. ج) ترکیبات حاصل از سلول‌های آسیب دیده هم با فعال کردن گیرنده‌های مربوطه در سطح سلول، در القای پیروپتوزیس[8] (حالتی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی که در حالات شدید التهابی نظیر عفونت‌ها رخ می‌دهد) را نیز فعال می‌کنند. ۲- القای غیرمستقیم مرگ سلولی بطور ثانویه ناشی از آسیب بافتی که می‌تواند با افزایش ترشح سایتوکین‌ها و یا تغییرات ناشی از فعالیت برخی گیرنده‌های التهابی همراه باشد و ۳- القای مرگ سلولی با اثرات سمی محصولات لکوسیت‌ها نظیر گونه‌های اکسیژن فعال (پراکسید و سوپراکسید) (۴۸، ۴۷). همچنین پپتیدهای التهابی مانند ماده P که باعث افزایش در جریان یون کلسیم می‌گردد و پپتید وابسته به ژن کلسی تونین که موجب گشادی عروق می‌گردد با اثر کوتاه مدت ترشح می‌شوند (۴۹). به‌علاوه، عوامل مؤثر بر لخته شدن خون نیز تولید می‌گردند که در فعال کردن میانجی‌هایی مثل برادی کینین و تاکی کینین نقش دارد (۵۰). برادی کینین طی ایسکمی مغزی افزایش یافته و با اتصال به گیرنده B2 بدنبال ریپرفیوژن موجب گشادی، افزایش نفوذپذیری عروق و برهمکنش میان لکوسیت‌ها و اندوتلیوم عروق شده که منتج به ادم مغزی می‌گردد (۵۲، ۵۱). گیرنده B2 بر روی نورون‌ها، سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی و سلول‌های غیر نورونی (آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاها) شناسایی شده است و فعالیت آن علاوه بر ایجاد یک سامانه پیام‌رسانی بین این سلول‌ها، در آغاز مرگ نورونی ناشی از ایسکمی مغزی نیز دخالت دارد بطوری که فقدان این گیرنده موجب کاهش حجم ادم مغزی، کاهش وسعت ناحیهٔ آسیب دیده و مرگ و میر می‌گردد. احتمالاً مرگ نورونی ناشی از فعالیت برادی کینین‌ها نتیجه تولید میانجی‌های التهابی، فعال‌سازی و مهاجرت لکوسیت‌ها به‌ویژه نوتروفیل‌ها و تولید رادیکال‌های آزاد است (۵۲، ۵۱).

[7] FAS-Associated Via Death Domain
[8] Pyro Ptosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

سایتوکاین‌ها نیز که مواد شیمیایی التهابی هستند، منجر به جذب و فعال شدن سلول‌های ایمنی می‌شوند. در نواحی آسیب دیده متعاقباً آنزیم‌هایی مانند سیکلواکسیژنازها و پروستاگلاندین سینتازها نیز فعالیت دارند که در تولید پروستاگلاندین‌ها نقش دارند. پروستاگلاندین‌ها از اجزای شرکت‌کننده در فرایند التهاب می‌باشند بویژه پروستاگلاندین E2 که در انبساط عروق و افزایش حساسیت به درد و التهاب نقش دارد (۵۴، ۵۳).

ادم مغزی

ادم مغزی ناشی از تجمع آب درون سلول یا فضای برون سلولی به دنبال سکتهٔ مغزی است و یکی از عواملی است که نقش مهمی را در بروز مرگ سلولی و پیشرفت آسیب‌های مغزی دارد (۵۶-۵۵). به طوری که می‌توان سهم ۵۰ درصد بروز مرگ و میر ناشی از آسیب‌های مغزی را به این فرایند نسبت داد (۵۷). آشکار است که افزایش فشار داخل جمجمه، فشرده شدن عروق مغزی و کاهش خون‌رسانی تحت تأثیر این فشار باعث گسترش ضایعه می‌شود (۵۸). اکسیژن و گلوکز در نواحی متأثر از ایسکمی در مدت زمان کوتاهی به سطحی غیر قابل اندازه‌گیری می‌رسد (۵۹). اختلال در میتوکندری به‌دنبال کمبود اکسیژن در کنار کاهش PH درون سلول‌ها موجب تخریب تدریجی فسفولیپیدهای غشا، افزایش نفوذپذیری به سدیم و کلسیم و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود (۶۱، ۶۰). نتایجی کسب شده از تحقیقاتی درباره افزایش زمان قرارگیری در معرض هیپوکسی در محیط‌های کشت نورونی نشان دهنده افزایش قابل توجه میزان سوپر اکسید در فضای خارج سلولی است (۶۲). وقوع ریپرفیوژن نیز سطح یون کلسیم و تولید گونه‌های فعال اکسیژن نظیر سوپراکسیدها را افزایش داده، و در ایجاد آسیب به میتوکندری نقش اصلی را بر عهده دارند (۶۵-۶۳). افزایش یافتن سطح کلسیم از یک آستانه مشخص، به پیدایش نواحی انتقالی در غشای میتوکندری، ادم میتوکندریایی، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد، کاهش پتانسیل غشا و آزاد شدن محتویات این اندامک منجر می‌شود (۶۷، ۶۶). جالب توجه است که معمولاً ایسکمی خفیف، بدون وقوع ریپرفیوژن، به تولید رادیکال‌های آزاد آسیب رسان ختم نمی‌گردد (۶۹، ۶۸). بنابراین جریان مجدد خون پس از ایسکمی مغزی در سرعت بخشیدن به تشکیل رادیکال‌های آزاد و بروز مرگ سلولی نقش دارد (۷۲-۷۰). سازوکارهای شرکت‌کننده که در تشکیل ادم وازوژنیک ناشی از فعالیت آنیون سوپر اکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل به طور دقیق شناسایی نشده‌اند. در این میان پراکسی نیتریت که حاصل واکنش بین سوپراکسید با نیتریک اکساید است، روند اکسیداسیون لیپیدهای غشا را شدت می‌بخشد. پس مشخص است که رادیکال‌های آزاد در ایجاد ادم مغزی ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن مغزی نقش مهمی دارند (۷۵-۷۳). این احتمال مطرح شده است که سلول‌های اندوتلیال عروق مغز بدلیل فعالیت چند برابری گزانتین اکسیداز (آنزیم تولید کننده سوپر اکسید) در پاسخ به برادی کنین، ترکیبات سوپراکسید تولید می‌کنند (۷۷، ۷۶). شکسته شدن سدخونی- مغزی، ادم و تورم بافتی پس از وقوع ایسکمی/ ریپرفیوژن، ترومای مغزی و آسیب‌های مغزی حاصل از عوارض جانبی رادیوتراپی سرطان مغزی است که در آن تحت تأثیر تشعشعات داروهای رادیواکتیویته بافت‌های سالم مغز نیز تحت تأثیر قرار گرفته و عوارض نورولوژیکی را به‌دنبال دارد که سبب پیشرفت ضایعه می‌شود. کاهش تولید سوپراکسید در طی و بعد از ایسکمی، مغزی منجر به کاهش در شکسته شدن سد خونی– مغزی و ادم مغزی می‌شود (۸۱-۷۸). بنابراین یکی از اهداف احتمالی رادیکال‌های آزاد سلول‌های پوششی عروق مغزی می‌باشد. که بعد از وقوع ایسکمی، موجب افزایش نفوذ پذیری سد خونی- مغزی شده و با میزان ضایعهٔ مغزی ارتباط مستقیم دارد (۸۳، ۸۲). علاوه بر سوپر اکسیدها، فعالیت پروتئازها نیز در تغییر نفوذپذیری سد خونی- مغزی، وقوع ادم نورولوژیک و مرگ سلولی ناشی از آن پس از ایسکمی/ ریپرفیوژن گذرا نقش ایفا می‌کند (۸۴، ۷۷).

اختلالات کولینرژیک

عملکردهای سیستم کولینرژیک در مغز بسیار گسترده است که از جمله آن می‌توان به مشارکت در خواب و بیداری، توجه، حافظه و یادگیری اشاره کرد (۸۶، ۸۵). اختلال در فعالیت این سیستم موجب بروز آسیب در فرایندهای شناختی همانند آلزایمر می‌شود (۸۷). بنابراین می‌توان برای بررسی ارتباط فعالیت سیستم کولینرژیک در اختلالات نورونی ناشی از ایسکمی، از مارکرهای مخصوص این سیستم استفاده کرد. این مارکرها می‌توانند به منظور شناسایی کولین استیل ترانسفراز[9] و یا گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین به آن‌ها متصل شوند تا میزان فعالیت آن‌ها را به‌عنوان بخش‌های سیستم کولینرژیک نشان دهند (۸۸). نتایج بسیاری از مطالعات که در این باره انجام شده است نشان می‌دهد که سطح فعالیت این سیستم به‌دنبال وقوع ایسکمی مغزی و نقص در خون‌رسانی دچار کاهش قابل توجهی شده است (۹۰، ۸۹). همچنین مطالعه‌ای مشابه در سال ۲۰۱۰ نیز به کاهش فعالیت گیرنده‌های موسکارینی و کولین استیل ترانسفراز به‌دنبال ایسکمی

[9] Choline Acetyltransferase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

سرتاسری گذرا اشاره کرده است (۹۱). درمان با داروی اکسوترمورین[10] به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های موسکارینی و فیزوستگمین به‌عنوان مهارکننده استیل کولین استراز موجب بهبود نقص حافظه و مهار تحریک‌های مکرر و طولانی مدت ناشی از ایسکمی می‌شود (۹۲). به‌علاوه، تحقیقات نشان می‌دهد که استفاده از آگونیست‌های کولینرژیکی می‌تواند موجب تقویت فعالیت‌های سیناپسی در ناحیهٔ هیپوکامپ پس از ایسکمی در مدل‌های جانوری باشد (۹۳).

مرگ نورونی

آپوپتوز نورون‌ها در هیپوکامپ، قشر مخ و استریاتوم یکی از نتایج حاصل از ایسکمی مغزی است (۹۵، ۹۴). با توجه به اینکه فرایند آپوپتوز، فرایندی نیازمند انرژی است. بنابراین در مراحل اولیهٔ وقوع ایسکمی که میزان ATP به شدت کاهش می‌یابد، آپوپتوز رخ نمی‌دهد. اما در مراحل بعدی (۳ روز اول پس از ایسکمی) وقوع آپوپتوز قابل مشاهده است (۹۴، ۹). مرگ سلولی ناشی از آپوپتوز را می‌توان با کمک رنگ آمیزی به روش تانل یا هوچست[11] و بررسی بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز شناسایی کرد (۹۶، ۶). وقوع نورودژنراسیون، افزایش میزان پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز نظیر انواع کاسپازها و کاهش سطح پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 نیز در بازه زمانی ۱ تا ۳ روز پس از ایسکمی قابل رؤیت است (۹۵). نتایج پژوهشی که در سال ۲۰۰۷ بر روی میزان فعالیت آنزیم کاسپاز ۳ انجام شده نشان می‌دهد که فعالیت این آنزیم ۱۰ ساعت پس از القای ایسکمی در آستروسیت‌های موش‌های صحرایی به صورت قابل توجهی افزایش یافته است و این رخداد همزمان با تغییرات اسکلت سلولی در این سلول‌ها است (۹۷). بنابر گزارش‌های موجود، دیرترین زمان برای شناسایی آپوپتوز در مدل 2VO، یک هفته بعد از القای ایسکمی می‌باشد و در آن سطح پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز نظیر Bax و کاسپاز ۳ افزایش یافته و سطح پروتئین Bcl-2 کاهش می‌یابد (۹۸). مسیر آپوپتوز با فقدان انرژی آغاز می‌شود که به اختلال در پتانسیل غشا منجر می‌گردد. به‌دنبال آن یون کلسیم به فضای برون سلولی آزاد شده و پروتئین آنزیمی Calpain را فعال کرده که به برش پروتئین (BID BH3 Interacting-Domain Death) منجر می‌شود. این پروتئین نیز پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز Bad و Bax را فعال کرده و در نهایت موجب آزادسازی سیتوکروم C می‌شود. سیتوکروم C عامل القای آپوپتوز از طریق منافذ میتوکندریایی است. سیتوکروم C رها شده با Protein-Activating Factor 1 و پیش- کاسپاز ۹ برهمکنش داده و در ادامه فسفوریلاسیون کاسپاز ۹ و ۳ رخ می‌دهد. فعالسازی کاسپاز ۳ موجب شکسته شدن DNA می‌شود (۹۹). مطالعات بافت شناسی بر اساس رنگ آمیزی تانل نیز تأییدکننده وقوع آپوپتوز در نورون‌های هرمی نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ در هفته ۲۷ پس از القای ایسکمی مدل 2VO است (۱۰۰). همچنین ۳۰ روز پس از ایسکمی آپوپتوز اولیگودندروسیت‌ها نیز قابل شناسایی است که با فعالیت کاسپاز ۳ و تخریب میلین در جسم پینه‌ای همراه است (۱۰۱). آپوپتوز نورونی مرتبط با استرس اکسیداتیو، چرخه سلولی غیرطبیعی نورونی و بیان بیش اندازه پروتئین‌های چرخهٔ سلولی نظیر سایکلین B1 و CDK4 است. مطالعات نشان داده است که ۷ روز پس از القای ایسکمی با روش 2VO، در هیپوکامپ و قشر گیجگاهی میزان این پروتئین‌ها رو به افزایش قابل توجهی گذاشته است (۱۰۲). در مدل ایسکمی MCAO نیز تغییراتی در جسم سلولی نورون‌های ناحیهٔ پره اپتیک، پوتامن و قشر مخ مشاهده می‌شود. این تغییرات به نحوی است که درصد نورودژنراسیون از ۲۹ درصد پس از گذشت ۳۰ دقیقه به ۷۹ درصد پس از گذشت ۶ ساعت می‌رسد (۱۰۳).

آسیب هیپوکامپ

در اثر وقوع ایسکمی/ ریپرفیوژن مغزی نواحی متفاوت مغزی دچار عارضه می‌شوند، اما ناحیهٔ اصلی درگیر در حافظه و یادگیری یعنی هیپوکامپ، حساسیت بالایی به کاهش جریان خون و اکسیژن دارد. از این رو، افرادی که دچار کاهش جریان خون مغزی می‌شوند، به طور متداول درجات متفاوتی از فراموشی را نیز بروز می‌دهند (۱۰۴، ۹). وقایعی که به‌دنبال ایسکمی دراز مدت مغزی رخ می‌دهد، عبارتند از: ۱) کاهش خون‌رسانی مغز که منجر به آسیب نورونی می‌شود. این تخریب با نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ، نورون های پشتی- شکمی استریاتال و هرمی نئوکورتکس همراه است (۱۸). ۲) تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتریک اکساید در مغز به واسطه کمبود ATP (۹۴). ۳) و فعالسازی میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در ناحیه CA1 هیپوکامپ (۱۰۵). در یک بررسی مشخص شده است دوره ایسکمی مغزی بر آسیب پاتولوژی بافتی در نواحی آسیب پذیر نظیر CA1 هیپوکامپ، استریاتوم و نئوکورتکس تأثیر دارد. محققان دریافتند که مرگ نورونی در ۴ دقیقه پس از ایسکمی مغزی رخ می‌دهد. در مجموع تقریباً ۸۰ درصد نورون‌های هرمی CA1 هیپوکامپ و نورون‌های نئوکورتیکال ۱۰ دقیقه پس از ایسکمی دچار ضایعه می‌شوند. اگر مدت زمان ایسکمی به ۱۵ دقیقه افزایش یابد موجب بروز مرگ تأخیری ۹۰ درصد نورن‌های CA1 هیپوکامپ و ۵ تا ۱۰ درصد نورون‌های نئوکورتیکال

[10] Oxotremorine
[11] Hoechst

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

می‌شود. این درحالی است که انسداد ۲۰ دقیقه‌ای می‌تواند موجب مرگ ۳۰ درصد نورون‌های نئوکورتیکال و همچنین مرگ نورنی در ناحیه CA3 شود. مطالعات مستقل دیگری که درباره شناسایی تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در مقاطع مختلف زمانی با کمک روش تانل انجام شده است نشان می‌دهد تعداد سلول‌هایی که دچار مرگ شده‌اند با گذشت زمان (روزهای ۷، ۱۴ و ۲۸ پس از ضایعه) رو به کاهش گذاشته‌اند. این در حالی است که ۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی (2VO) افزایش قابل توجهی در سطح فعالیت آنزیم کاسپاز و تعداد سلول‌های آپوپتوزی با کمک تست تانل مشاهده شده است که تا ۲۸ روز پس از ایسکمی هم قابل شناسایی هستند. در مجموع فعالیت کاسپازها به دلیل فعالیت سیگنالینگ Neureguline 1 (NRG1)/ErbB در هیپوکامپ پس از ۲۴ ساعت تدریجاً رو به کاهش می‌گذارد که نشان‌دهنده آغاز مکانیسم حفاظت نورونی است (۱۰۶). مطالعهٔ دیگری در سال ۲۰۱۰ نشان داده است که تعداد سلول‌های تانل مثبت در ظرف یک هفته تا ۳ ماه پس از القای ایسکمی 2VO رو به کاهش گذاشته و در بازه زمانی ۶ ماهه دیگر قابل شناسایی نیستند. محققین این طرح فرضیه‌ای را مطرح کردند که بر طبق آن می‌توان گفت فرایند رگزایی بدنبال فرایند نورون‌زایی در هیپوکامپ موجب کاهش تعداد سلول‌های تانل مثبت به مرور زمان شده است. این کاهش تراکم نورونی و همچنین آسیب‌های وارده بر CA1 ناشی از ایسکمی مغزی، در فرایندهای بازشناسی و حافظهٔ هم اثرات خود را نشان داده است. این فرایندهای شناختی به ترتیب توسط آزمون‌های شناسایی شیء جدید و ماز آبی موریس در مطالعات مختلف اندازه گیری شده است (۱۰۷). کاهش جریان خون و انتقال اکسیژن و گلوکز مورد نیاز بافت مغز بر روی تشکیل ارتباطات سیناپسی و انشعابات دندریتی تأثیر می‌گذارد. بنابراین کاهش فسفوپروتئین‌های اسکلت سلولی، میکروتوبول‌های دندریتیکی و پروتئین سیناپتوفیزین موجب بروز نقایصی در عملکردهای شناختی از قبیل یادگیری و حافظه می‌شود. تحقیقی در سال ۲۰۰۲ که بر روی حیات و تغییرات مورفولوژیکی سلول‌های گلیال و نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در دوره‌های زمانی مختلف پس از ایسکمی سرتاسری مغزی انجام شده است نشان می‌دهد که نورون‌های هرمی ناحیه CA1 در روزهای ۳، ۵ و ۱۰ پس از ایسکمی دچار مرگ تأخیری می‌شوند. همچنین تعداد آستروسیت‌ها و اولیگودندروسیت‌ها بطور قابل توجهی کاهش یافته‌اند و تغییرات مورفولوژیکی نیز به وضوح در آنان مشاهده می‌شود (۱۰۸). نتایج مطالعه‌ای که با تکنیک رنگ آمیزی Fluoro-Jade برای شناسایی نورون‌های دژنره شده در ناحیه استریاتوم بعد از ایسکمی انجام شده است بیان می‌کند که ۶ ساعت پس از آسیب فرایند دژنراسیون نورونی آغاز می‌شود. این فرایند در هیپوکامپ از ۱۲ ساعت تا ۷ روز پس از ایسکمی قابل تشخیص است و در روز چهارم به اوج خود می‌رسد. بررسی اثرات استروک بر فعالیت مدارات نورونی هیپوکامپ مشخص می‌کند که نقایص شناختی ظاهر شده در رفتارهای مرتبط با حافظه و یادگیری ناشی از آسیب مستقیم به هیپوکامپ و آسیب‌های غیرمستقیمی است که به نواحی مرتبط با هیپوکامپ وارد شده است (۱۰۹). به‌عنوان مثال بررسی ها با کمک روش MRI[12] به تخریب مسیرهای ارتباطی بین تالاموس و هیپوکامپ اشاره دارد (۱۱۰). در مطالعهٔ دیگری نیز محققان دریافته‌اند که تغییر بیان پروتئین‌های شوک حرارتی[13] به واسطهٔ کاهش خون‌رسانی ناشی از ایسکمی موجب بروز آسیب بافتی در هیپوکامپ می‌شود (۱۱۱).

نتیجه‌گیری

ایسکمی مغزی یکی از حوادث عروقی محسوب می‌شود که خون‌رسانی به مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. یکی از کاستی‌های موجود در درمان کلینیکی این عارضه ناتوانی در تشخیص و بهبود پاتوفیزیولوژی مراحل مختلف ایسکمی مغزی است. بنابراین استفاده از مدل‌های حیوانی برای بررسی شرایط ایسکمی مغزی مشابه آنچه در انسان رخ می دهد و همچنین تحقیق بر روی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی آن می‌تواند موجب پیشرفت در یافتن راهکارهای درمانی کارآمدتر گردد. در این میان، تحقیقات نشان داده است که داروها یا روش‌های درمانی‌ای می‌توانند از اهمیت بالایی برخوردار باشند که بتوانند عوامل آسیب های ایسکمی/ ریپرفیوژن را ضمن القای عوارض جانبی کمتر، جهت کاهش آسیب تحت تأثیر قرار دهند. به‌عنوان نمونه می‌توان به بررسی اثر حفاظت نورونی تجویز مناکوئینون-۴ بر آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ ریپرفیوژن گذرای سرتاسری مغزی اشاره کرد. مناکوئینون-۴ نوعی از ویتامین K2 است که یکی از ویژگی‌های مهم آن، در کنار اثرات درمانی، فقدان بروز عوارض جانبی است (۹). در این مقاله به مرور مکانیسم‌های ایسکمی نظیر اختلالات کولینرژیک و گلوتاماترژیک و نتایج حاصل از آن نظیر مرگ سلولی پرداخته شد. افت جریان خون در ناحیهٔ آسیب دیده باعث آسیب بافتی و نقص در عملکرد نواحی مختلف هیپوکامپ و عقده‌های قاعده‌ای می‌شود که به بروز اختلالات شناختی و رفتاری ختم می‌گردد. بدین صورت که افزایش سطح گلوتامات در نورون‌ها منجر

[12] Magnetic Resonance Imaging
[13] Heat shock proteins

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

به افزایش ورود یون کلسیم به درون سلول و به دنبال آن به راه افتادن مسیرهای آپوپتوز سلولی می‌شود. همچنین فقدان ATP به میزان مورد نیاز نیز نقش با اهمیتی را در نوروپاتولوژی ایسکمی ایفا می‌نماید.

در مجموع می‌توان با تمرکز تحقیقات بر ارتباط میان ایسکمی مغزی، نواقص عروقی و نتایج رفتاری حاصل از آن، در جهت پیشگیری از وقوع ایسکمی یا بهبود هر چه سریع‌تر مبتلایان به نتایج قابل قبولی دست یافت.

منابع

1. Bacigaluppi M, Comi G, Hermann DM. Animal models of ischemic stroke. Part two: modeling cerebral ischemia. The Open Neurology Journal. 2010; 4: 34.

2. Abdolmaleki A, Akram M, Saeed MM, Asadi A, Kajkolah M. Herbal Medicine as Neuroprotective Potential Agent in Human and Animal Models: A Historical Overview. Journal of Pharmaceutical Care. 2020; 8(2): 75-82.

3. Banerjee A. Pathology of cerebrovascular disease. Neurology India. 2000; 48(4): 305.

4. Friedman HS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med. 1995; 333(24): 1581-7.

5. Kempski O, editor Cerebral edema 2001.
6. Rosenberg GA. Ischemic brain edema. Progress in cardiovascular diseases. 1999; 42(3): 209-16.

7. Brainin M, Dachenhausen A, Steiner M. Epidemiology of stroke]. Wiener medizinische Wochenschrift (1946). 2003; 153(1-2): 3.

8. Nagahiro S, Uno M, Sato K, Goto S, Morioka M, Ushio Y. Pathophysiology and treatment of cerebral ischemia. The journal of medical investigation: JMI. 1998; 45(1-4): 57.

9. Farhadi Moghadam B, Fereidoni M. Neuroprotective effect of menaquinone-4 (MK-4) on transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rat. Plos one. 2020; 15(3): e0229769.

10. Traystman RJ. Animal models of focal and global cerebral ischemia. ILAR journal. 2003; 44(2): 85-95.

11. Miettinen S, Fusco FR, Yrjänheikki J, R Keinänen, Hirvonen T, Roivainen R, et al. Spreading depression and focal brain ischemia induce cyclooxygenase-2 in cortical neurons through N-methyl-D-aspartic acid-receptors and phospholipase A2. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1997; 94(12): 6500.

12. Khoshnazar M, Parvardeh S, Bigdeli MR. Alpha-pinene exerts neuroprotective effects via anti-inflammatory and anti-apoptotic mechanisms in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020; 29(8): 104977.

13. Wang J, Ma C, Zhu J, Rao G, Li H. Effect of 3-aminobenzamide on the ultrastructure of astrocytes and microvessels after focal cerebral ischemia in rats. Dose-Response. 2020; 18(1): 1559325819901242.

14. Kloska SP, Wintermark M, Engelhorn T, Fiebach JB. Acute stroke magnetic resonance imaging: current status and future perspective. Neuroradiology. 2010; 52(3): 189-201.

15. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. Stroke. 1981; 12(6): 723-5.

16. Elzawahry H, Hernandez-Frau P, Behrouz R, Clark M. Reperfusion injury in stroke. 2009.

17. Krause GS, Kumar K, White BC, Aust SD, Wiegenstein JG. Ischemia, resuscitation, and reperfusion: mechanisms of tissue injury and prospects for protection. American heart journal. 1986; 111(4): 768-80.

18. Damodaran T, Hassan Z, Navaratnam V, Muzaimi M, Ng G, Müller CP, et al. Time course of motor and cognitive functions after chronic cerebral ischemia in rats. Behavioural brain research. 2014; 275: 252-8.

19. Candelario-Jalil E, Mhadu NH, Al-Dalain SM, Martínez G, León OS. Time course of oxidative damage in different brain regions following transient cerebral ischemia in gerbils. Neuroscience research. 2001; 41(3): 233-41.

20. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. Annals of neurology. 1986; 19(2): 105-11.

21. Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, Radical, Suicidal. Stroke. 2005; 36(2): 189-92.

22. O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, Horky LL, van der Worp BH, Howells DW. 1,026 experimental treatments in acute stroke. Annals of neurology. 2006; 59(3): 467-77.

23. Heiss W-D, Zeiler K, Havelec L, Reisner T, Bruck J. Long-term prognosis in stroke related to cerebral blood flow. Archives of neurology. 1977; 34(11): 671-6.

24. Meyer JS, McClintic KL, Rogers RL, Sims P, Mortel KF. Aetiological considerations and risk factors for multi-infarct dementia. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1988; 51(12): 1489-97.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

25. Sopala M, Danysz W. Chronic cerebral hypoperfusion in the rat enhances age-related deficits in spatial memory. Journal of neural transmission. 2001; 108(12): 1445-56.

26. Otori T, Katsumata T, Muramatsu H, Kashiwagi F, Katayama Y, Terashi A. Long-term measurement of cerebral blood flow and metabolism in a rat chronic hypoperfusion model. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2003; 30(4): 266-72.

27. Coyle P, Panzenbeck MJ. Collateral development after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. Stroke. 1990; 21(2): 316-21.

28. Nikolova S, Moyanova S, Hughes S, Bellyou-Camilleri M, Lee T-Y, Bartha R. Endothelin-1 induced MCAO: dose dependency of cerebral blood flow. Journal of neuroscience methods. 2009; 179(1): 22-8.

29. Sanderson TH, Reynolds CA, Kumar R, Przyklenk K, Hüttemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. Molecular neurobiology. 2013; 47(1): 9-23.

30. Ghayour MB, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M. The effect of Riluzole on functional recovery of locomotion in the rat sciatic nerve crush model. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2017; 43(5): 691-9.

31. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia: Part I: Pathophysiology. Journal of neurosurgery. 1992; 77(2): 169-84.

32. Belov Kirdajova D, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. Front Cell Neurosci. 2020; 14: 51.

33. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. Trends in neurosciences. 1999; 22(9): 391-7.

34. Reiken S, Lacampagne A, Zhou H, Kherani A, Lehnart SE, Ward C, et al. PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle. The Journal of cell biology. 2003; 160(6): 919-28.

35. Lin T-N, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. Stroke. 1993; 24(1): 117-21.

36. Hossmann K. Periinfarct depolarizations. Cerebrovascular and brain metabolism reviews. 1995; 8(3): 195-208.

37. Kemmerling U, Muñoz P, Müller M, Sánchez G, Aylwin ML, Klann E, et al. Calcium release by ryanodine receptors mediates hydrogen peroxide-induced activation of ERK and CREB phosphorylation in N2a cells and hippocampal neurons. Cell calcium. 2007; 41(5): 491-502.

38. Granados MP, Salido GM, González A, Pariente JA. Dose-dependent effect of hydrogen peroxide on calcium mobilization in mouse pancreatic acinar cells. Biochemistry and cell biology. 2006; 84(1): 39-48.

39. Li J, Wang H, Rosenberg PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12-lipoxygenase in developing oligodendrocytes. Journal of neuroscience research. 2009; 87(9): 1997-2005.

40. Chamorro Á, Dirnagl U, Urra X, Planas AM. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation. The Lancet Neurology. 2016; 15(8): 869-81.

41. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiological reviews. 2008; 88(4): 1243-76.

42. Roy P, Roy SK, Mitra A, Kulkarni AP. Superoxide generation by lipoxygenase in the presence of NADH and NADPH. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1994; 1214(2): 171-9.

43. Zuo L, Christofi FL, Wright VP, Bao S, Clanton TL. Lipoxygenase-dependent superoxide release in skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2004; 97(2): 661-8.

44. Abdolmaleki A, Fereidoni M, Asgari A. Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of Hydroalcoholic Extract of Salvia multicaulis on Male Rats. Sciences. 2015; 21(2): 121-8.

45. Pradillo JM, Murray KN, Coutts GA, Moraga A, Oroz-Gonjar F, Boutin H, et al. Reparative effects of interleukin-1 receptor antagonist in young and aged/co-morbid rodents after cerebral ischemia. Brain, Behavior, and Immunity. 2017; 61: 117-26.

46. Honardoost M, Soleimanjahi H, Rajaei F. Apoptosis: programmed cell death. JQUMS. 2013; 17(3): 48-57.

47. Wallach D, Kang T-B, Kovalenko A. Concepts of tissue injury and cell death in inflammation: a historical perspective. Nature Reviews Immunology. 2014; 14(1): 51-9.

48. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2018; 9(6): 7204.

49. Svíženská I, Dubový P, Šulcová A. Cannabinoid

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures-a short review. Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2008; 90(4): 501-11.

50. Hajipoor F, Fereidoni M, Moghimi A. Effects of Intrathecal Administration of Vitamin K2 on Pain in the Tail Flick and Formalin Test in Rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2014; 24(119): 132-40.

51. Gröger M, Lebesgue D, Pruneau D, Relton J, Kim S-W, Nussberger J, et al. Release of bradykinin and expression of kinin B2 receptors in the brain: role for cell death and brain edema formation after focal cerebral ischemia in mice. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2005; 25(8): 978-89.

52. Lehmberg J, Beck J, Baethmann A, Uhl E. Influence of the Bradykinin Bl/B2-Receptor-Antagonist B 9430 on the Cerebral Microcirculation and Outcome of Gerbils from Global Cerebral Ischemia. Brain Edema XI: Springer; 2000. p. 39-41.

53. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of neural science: McGraw-hill New York; 2000.

54. Williams CS, Mann M, DuBois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. Oncogene. 1999; 18(55).

55. Cellular OR. The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. Cleveland Clinic journal of medicine. 2004; 71: S7.

56. Sharma HS, Westman J, Nyberg F. Pathophysiology of brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury. Progress in brain research. 1998; 115: 351-412.

57. Bennett MVL, Contreras JE, Bukauskas FF, Sez JC. New roles for astrocytes: gap junction hemichannels have something to communicate. Trends in Neurosciences. 2003; 26(11): 610-7.

58. Dietrich WD. Neurobiology of stroke. International review of neurobiology. 1998; 42: 55-101.

59. Stout CE, Costantin JL, Naus CCG, Charles AC. Intercellular calcium signaling in astrocytes via ATP release through connexin hemichannels. Journal of Biological Chemistry. 2002; 277(12): 10482-8.

60. Hormuzdi SG, Pais I, LeBeau FEN, Towers SK, Rozov A, Buhl EH, et al. Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice. Neuron. 2001; 31(3): 487-95.

61. Abdolmaleki A, Zahri S, Bayrami A. Rosuvastatin enhanced functional recovery after sciatic nerve injury in the rat. European Journal of Pharmacology. 2020: 173260.

62. Scemes E, Dermietzel R, Spray DC. Calcium waves between astrocytes from Cx43 knockout mice. Glia. 1998; 24(1) :65.

63. Micevych PE, Abelson L. Distribution of mRNAs coding for liver and heart gap junction proteins in the rat central nervous system. The Journal of comparative neurology. 1991; 305(1): 96-118.

64. Belliveau DJ, Naus CGC. Cellular Localization of Gap Junction mRNAs in Developing Rat Brain (Part 2 of 2). Developmental neuroscience. 1995; 17(2): 90-6.

65. Spray DC, Dermietzel R. X-linked dominant Charcot Marie Tooth disease and other potential gap-junction diseases of the nervous system. Trends in Neurosciences. 1995; 18(6): 256-62.

66. Suter U, Snipes GJ. Biology and genetics of hereditary motor and sensory neuropathies. Annual review of neuroscience. 1995; 18(1): 45-75.

67. Giaume C, Venance L. Gap junctions in brain glial cells and development. Perspectives on developmental neurobiology. 1995; 2(4): 335.

68. Cino M, Del Maestro RF. Generation of hydrogen peroxide by brain mitochondria: the effect of reoxygenation following postdecapitative ischemia. Archives of biochemistry and biophysics. 1989; 269(2): 623.

69. Love S. Oxidative stress in brain ischemia. Brain Pathology. 1999; 9(1): 119-31.

70. Piantadosi CA, Zhang J. Mitochondrial generation of reactive oxygen species after brain ischemia in the rat. Stroke. 1996; 27(2): 327-32.

71. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2001; 21(1): 2-14.

72. Liu PK, Hsu CY, Dizdaroglu M, Floyd RA, Kow YW, Karakaya A, et al. Damage, repair, and mutagenesis in nuclear genes after mouse forebrain ischemia reperfusion. The Journal of neuroscience. 1996; 16(21): 6795-806.

73. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. Neurosurgery. 1990; 27(1): 1.

74. Chan PH, Yurko M, Fishman RA. Phospholipid degradation and cellular edema induced by free radicals in brain cortical slices. Journal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

of neurochemistry. 1982; 38(2): 525-31.

75. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. Free Radical Biology and Medicine. 2005; 39(1): 51-70.

76. Stanimirovic D, Satoh K. Inflammatory mediators of cerebral endothelium: a role in ischemic brain inflammation. Brain Pathology. 2000; 10(1): 113-26.

77. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood brain barrier permeability. Cellular and molecular neurobiology. 2000; 20(2): 131-47.

78. Beaumont A, Marmarou A, Hayasaki K, Barzo P, Fatouros P, Corwin F, et al. The permissive nature of blood brain barrier (BBB) opening in edema formation following traumatic brain injury. Acta Neurochirurgica. 2001: 125-9.

79. d'Avella D, Cicciarello R, Angileri FF, Lucerna S, La Torre D, Tomasello F. Radiation-induced blood-brain barrier changes: pathophysiological mechanisms and clinical implications. ACTA NEUROCHIRURGICA SUPPLEMENTUM-WIEN-. 1998; 71: 282-4.

80. Nordal RA, Wong CS. Molecular targets in radiation-induced blood-brain barrier disruption. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2005; 62(1): 279-87.

81. Yang Z, Bai S, Gu B, Peng S, Liao W, Liu J. Radiation-induced brain injury after radiotherapy for brain tumor. Molecular Considerations and Evolving Surgical Management Issues in the Treatment of Patients with a Brain Tumor. 2015.

82. Betz AL, Keep RF, Beer ME, Ren X. Blood-brain barrier permeability and brain concentration of sodium, potassium, and chloride during focal ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1994; 14(1): 29-37.

83. Hatashita S, Hoff JT. Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. Stroke. 1990; 21(4): 582-8.

84. Yang GY, Betz AL. Reperfusion-induced injury to the blood-brain barrier after middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke. 1994; 25(8): 1658-64.

85. Thiel CM. Cholinergic modulation of learning and memory in the human brain as detected with functional neuroimaging. Neurobiology of learning and memory. 2003; 80(3): 234-44.

86. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain. 2018; 141(7): 1917-33.

87. de Souza Silva MA, Lenz B, Rotter A, Biermann T, Peters O, Ramirez A, et al. Neurokinin3 receptor as a target to predict and improve learning and memory in the aged organism. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2013; 110(37): 15097-102.

88. Tanaka K-i, Ogawa N, Asanuma M, Kondo Y, Nomura M. Relationship between cholinergic dysfunction and discrimination learning disabilities in Wistar rats following chronic cerebral hypoperfusion. Brain research. 1996; 729(1): 55-65.

89. Ahmad A, Khan MM, Javed H, Raza SS, Ishrat T, Khan MB, et al. Edaravone ameliorates oxidative stress associated cholinergic dysfunction and limits apoptotic response following focal cerebral ischemia in rat. Molecular and cellular biochemistry. 2012; 367(1-2): 215-25.

90. Ishimaru H, Takahashi A, Ikarashi Y, Maruyama Y. Pentobarbital protects against CA1 pyramidal cell death but not dysfunction of hippocampal cholinergic neurons following transient ischemia. Brain research. 1995; 673(1): 112-8.

91. Zakharova E, Storozheva Z, Dudchenko A, Kubatiev A. Chronic cerebral ischaemia forms new cholinergic mechanisms of learning and memory. International Journal of Alzheimer's Disease. 2010; 2010.

92. Damodaran T, Müller CP, Hassan Z. Chronic cerebral hypoperfusion-induced memory impairment and hippocampal long-term potentiation deficits are improved by cholinergic stimulation in rats. Pharmacological Reports. 2019; 71(3): 443-8.

93. Azam NF, Stanyard RA, Mat NH, Hassan Z. Cholinergic modulation of hippocampal long-term potentiation in chronic cerebral hypoperfused rats. Neuroscience Research Notes. 2018; 1(1): 42-57.

94. Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases. Brain research reviews. 2007; 54(1): 162-80.

95. Stanojlović M, Guševac I, Grković I, Zlatković J, Mitrović N, Zarić M, et al. Effects of chronic cerebral hypoperfusion and low-dose progesterone treatment on apoptotic processes, expression and subcellular localization of key elements within Akt and Erk signaling pathways in rat hippocampus. Neuroscience. 2015; 311: 308-21.

96. Wang J-K, Guo Q, Zhang X-W, Wang L-C, Liu Q, Tu P-F, et al. Aglaia odorata Lour. extract inhibit ischemic neuronal injury potentially via suppressing

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]

p53/Puma-mediated mitochondrial apoptosis pathway. Journal of Ethnopharmacology. 2020; 248: 112336.

97. Acarin L, Villapol S, Faiz M, Rohn TT, Castellano B, González B. Caspase-3 activation in astrocytes following postnatal excitotoxic damage correlates with cytoskeletal remodeling but not with cell death or proliferation. Glia. 2007; 55(9): 954-65.

98. Liu G, Wang T, Wang T, Song J, Zhou Z. Effects of apoptosis related proteins caspase 3, Bax and Bcl 2 on cerebral ischemia rats. Biomedical reports. 2013; 1(6): 861-7.

99. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. Stroke. 2009; 40(5): e331-e9.

100. Bennett SA, Tenniswood M, Chen J-H, Davidson CM, Keyes MT, Fortin T, et al. Chronic cerebral hypoperfusion elicits neuronal apoptosis and behavioral impairment. Neuroreport. 1998; 9(1): 161-6.

101. Cai Q, Yao Z, Li H. Catalpol promotes oligodendrocyte survival and oligodendrocyte progenitor differentiation via the Akt signaling pathway in rats with chronic cerebral hypoperfusion. Brain research. 2014; 1560: 27-35.

102. Xu L, Di Q, Zhang Y. Cell cycle proteins preceded neuronal death after chronic cerebral hypoperfusion in rats. Neurological research. 2008; 30(9): 932-9.

103. Iadecola C, Zhang F, Xu S, Casey R, Ross ME. Inducible nitric oxide synthase gene expression in brain following cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1995; 15(3): 378-84.

104. Kho AR, Choi BY, Lee SH, Hong DK, Lee SH, Jeong JH, et al. Effects of protocatechuic acid (PCA) on global cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death. International journal of molecular sciences. 2018; 19(5): 1420.

105. Farkas E, Donka G, de Vos RA, Mihály A, Bari F, Luiten PG. Experimental cerebral hypoperfusion induces white matter injury and microglial activation in the rat brain. Acta Neuropathologica. 2004; 108(1): 57-64.

106. Hei Y, Chen R, Yi X, Wei L, Long Q, Liu W. The expression of hippocampal NRG1/ErbB4 correlates with neuronal apoptosis, but not with glial activation during chronic cerebral hypoperfusion. Frontiers in aging neuroscience. 2018; 10: 149.

107. De Jong G, Farkas E, Stienstra C, Plass J, Keijser J, De la Torre J, et al. Cerebral hypoperfusion yields capillary damage in the hippocampal CA1 area that correlates with spatial memory impairment. Neuroscience. 1999; 91(1): 203-10.

108. Sugawara T, Noshita N, Lewen A, Gasche Y, Ferrand-Drake M, Fujimura M, et al. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic rats protects vulnerable neurons against ischemic damage by blocking the mitochondrial pathway of caspase activation. Journal of Neuroscience. 2002; 22(1): 209-17.

109. Butler TL, Kassed CA, Sanberg PR, Willing AE, Pennypacker KR. Neurodegeneration in the rat hippocampus and striatum after middle cerebral artery occlusion. Brain research. 2002; 929(2): 252-60.

110. Baumgartner P, El Amki M, Bracko O, Luft AR, Wegener S. Sensorimotor stroke alters hippocampo-thalamic network activity. Scientific reports. 2018; 8(1): 1-11.

111. Shah FA, Zeb A, Li S, Al Kury LT. Pathological Comparisons of the Hippocampal Changes in the Transient and Permeant Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Models. Frontiers in Neurology. 2019; 10: 1178.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.90]