A Review on the Experimental Animal Models of Cerebral Ischemia

Hamzeh Mirshekari Jahangiri[1], Ghazal Rahmani[1], Fariba Karimzadeh[2]*

[1]Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **30 May 2021** ***Revised:*** **14 Oct 2021** ***Accepted*****: 4 Nov 2021**

ABSTRACT

Introduction: Stroke is the third leading cause of death and the major cause of adult physical disability in the world. Despite advances in understanding the pathophysiological mechanisms of cerebral ischemia over the past few decades, the available therapies have not been effective for these patients. Nowadays, various animal models are used to study pathophysiology as well as risk factors, and to find therapeutic strategies for cerebral ischemia. These models divide into two forms: global cerebral ischemia and focal cerebral ischemia. Global ischemia models are divided into complete and incomplete models of ischemia, which are produced by occluding the cerebral blood flow completely or incompletely. Several focal cerebral ischemic stroke models have been developed in a variety of species that interrupt the blood flow to the brain in one or more areas of the brain. The vast majority of cerebral stroke cases are caused by transient or permanent occlusion of a cerebral blood vessel (ischemic stroke) eventually leading to brain infarction. The infarct size and the neurological outcome depend on a multitude of factors such as the duration and severity of ischemia, the existence of collateral systems, age, sex, and genetic background. ***Conclusion:*** Thus, ischemic stroke is a highly complex and heterogeneous disorder. It is obvious that experimental models of stroke cannot cover all the specific aspects of this disease. Therefore, the success of preclinical stroke research in developing new therapeutics for these patients might rely on the selection of the appropriate animal stroke model. This review deals with the most common stroke models and also discusses the advantages and limitations of each model.

Keywords:

1. Ischemic Stroke
2. Brain Ischemia
3. Models, Animal

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

Email: *Karimzade.f@iums.ac.ir*

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

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

مروری بر مدل‌های آزمایشگاهی حیوانی ایسکمی مغزی

حمزه میرشکاری جهانگیری[۱]، غزال رحمنی[۱]، فریبا کریم‌زاده*[۲]

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۹ خرداد ۱۴۰۰ اصلاحیه: ۲۲ مهر ۱۴۰۰ پذیرش: ۱۳ آبان ۱۴۰۰

چـــــکیده

مقدمه: سکتهٔ مغزی سومین علت مرگ و میر و عامل اصلی ناتوانی جسمی بزرگسالان در جهان است. علیرغم پیشرفت در روشن شدن مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک ایسکمی مغزی در چند دههٔ گذشته، درمان‌های موجود برای این بیماران موثر نبوده است. امروزه مدل‌های حیوانی مختلفی به منظور مطالعه پاتوفیزیولوژی و همچنین ریسک فاکتورها و یافتن استراتژی های درمانی برای ایسکمی مغزی بکار گرفته شده است. این مدل ها به دو دسته تقسیم می‌شوند: ایسکمی مغزی سراسری و ایسکمی مغزی موضعی. مدل‌های ایسکمی سراسری خود به دو مدل کامل و ناقص ایسکمی تقسیم می‌شوند که به دنبال انسداد کامل یا ناقص جریان خون- مغزی القا می‌شوند. مدل‌های موضعی متعددی به منظور القا سکتهٔ مغزی موضعی در گونه‌های مختلف ارائه شده است که منجر به اختلال در جریان خون‌رسانی به مغز در یک یا نواحی متعدد از مغز می‌شوند. اکثریت قریب به اتفاق موارد سکتهٔ مغزی ناشی از انسداد موقت یا دائمی یک رگ خونی مغزی (سکته مغزی ایسکمیک) است که در نهایت منجر به انفارکتوس مغزی می‌شود. اندازه ناحیهٔ انفارکتوس و پیامدهای عصبی آن به عوامل متعددی مانند مدت و شدت ایسکمی، وجود سیستم‌های خون‌رسانی جانبی، سن، جنس و پیشینه ژنتیکی وابسته است. ***نتیجه‌گیری:*** بنابراین سکتهٔ مغزی ایسکمیک یک اختلال بسیار پیچیده و ناهمگن است. بدیهی است که مدل‌های آزمایشگاهی سکتهٔ مغزی نمی‌توانند تمامی جوانب خاص این بیماری را در بر گیرند. لذا موفقیت درتحقیقات پیش- بالینی سکتهٔ مغزی به منظور یافتن درمان‌های جدید برای این بیماران، ممکن است متّکی به انتخاب متناسب مدل سکتهٔ مغزی حیوانی باشد. این مطالعه به مرور رایج‌ترین مدل‌های سکتهٔ مغزی پرداخته و همچنین مزایا و محدودیت‌های هر مدل را مورد بحث قرار داده است.

واژه‌های کلیدی:
۱- سکتهٔ مغزی ایسکمیک
۲- ایسکمی مغزی
۳- مدل‌های حیوانی

***نویسنده مسئول:** فریبا کریم‌زاده

پست الکترونیک: *Karimzade.f@iums.ac.ir*

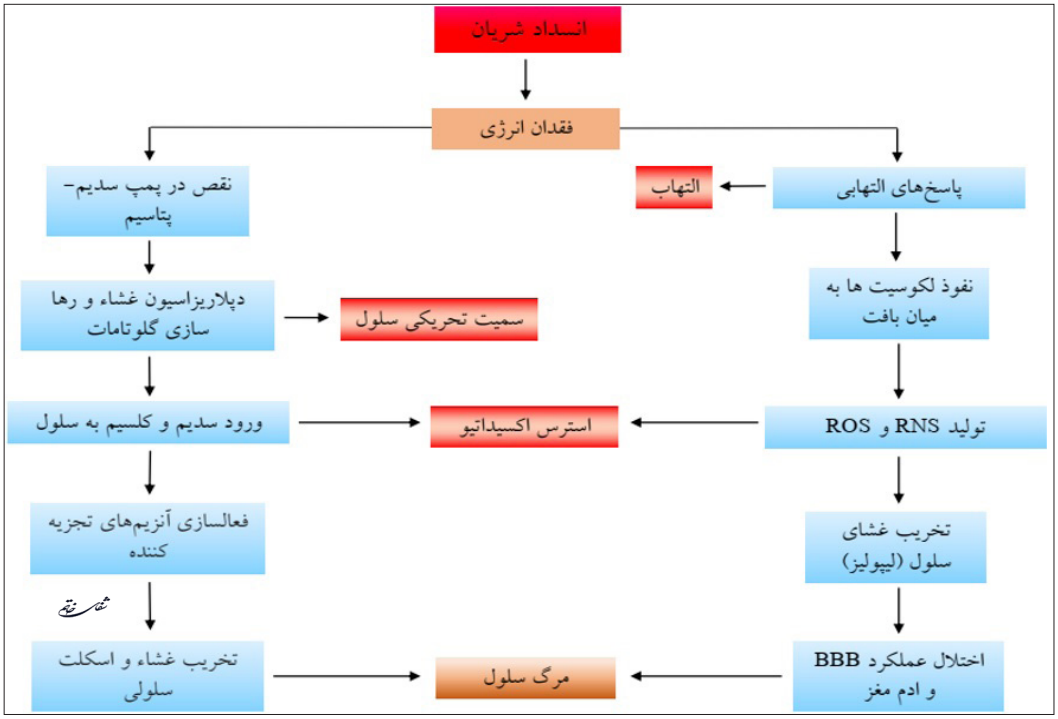
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

مقدمه

سکتهٔ مغزی چهارمین علت مرگ در ایالات متحده و علت اصلی ناتوانی در بزرگسالان در سراسر جهان است (۱). سکته‌های مغزی بر دو نوع‌اند: سکته‌های ایسکمیک[1] و سکته‌های هموراژیک[2] (۲). تقریباً ۸۰ درصد سکته‌ها از نوع ایسکمیک و ناشی از آمبولی یا ترومبوز در یکی از شریان‌های بزرگ مغزی یا شاخه‌های آن و یا ایست قلبی می‌باشد (۳). همانطور که در تصویر ۱ نشان داده شده است پس از ایسکمی مغزی یکسری از رویدادهای پیاپی آغاز می‌شوند که به نام آبشار[3] ایسکمی نامگذاری شده‌اند، ایسکمی مغزی مسیرهایی را در آبشار ایسکمی شروع می‌کند که شامل سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو و التهاب است که نهایتاً به جراحت و مرگ سلول در طی دقایق و ساعات اولیه می‌انجامد (۴). این آسیب سلول‌های عصبی بسته به ناحیه‌ای که دچار ایسکمی شده، ممکن است باعث بروز اختلالات حسی و حرکتی و اختلال در حافظه و یادگیری شود (۵). علیرغم پیشرفت در درک مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی سکته ایسکمی مغزی در طی چند دهه گذشته، روش‌های درمانی مختلف نتوانسته برای این بیماران چندان موثر واقع شود. روش اصلی برای درمان سکته مغزی ایسکمی برقراری مجدد جریان خون است، در این روش از داروهای ترومبولیتیک یا دستگاه‌های مکانیکی برای باز کردن عروقی که دچار انسداد شده اند استفاده می‌کنند. تنها معالجه پزشکی تأیید شده برای سکتهٔ مغزی ایسکمیک حاد، ترومبولیز داخل وریدی به وسیله فعال کننده پلاسمینوژن بافت نوترکیب[4] (rtPA) است (۶). با این وجود درمان با rtPA فقط تا ۴/۵ ساعت پس از سکته مغزی موثر است و rtPA به‌عنوان درمان فقط در ۵ درصد از کل بیماران قابل استفاده است (۷). بنابراین، نیاز فوری به گزینه‌های درمانی دیگر، کاربردهای بیشتری دارد. امروزه مدل‌های حیوانی مختلفی در تحقیقات جهت مطالعه پاتوفیزیولوژی، ارزیابی ریسک فاکتورها و یافتن روش‌های درمانی ایسکمی مغزی استفاده می‌شود. هر چند هیچ یک از این مدل‌ها به طور صد در صد مشابه شرایط کلینیکی که در طی ایسکمی مغزی در انسان رخ می دهد نیست اما با این وجود مدل‌های حیوانی به دلایل مختلفی از جمله آسان بودن نسبی، کم هزینه بودن و نداشتن معذورات اخلاقی خاص کار با انسان، به وسیله پژوهشگران به طور گسترده در تحقیقات استفاده می‌شوند (۸، ۹). با وجود چندین دهه کار با این مدل‌ها تنها اطلاعات قابل تعمیم اندکی در رابطه با حفاظت عصبی برای انسان بدست آمده است. موفقیت در توسعه درمان‌های جدید برای بیماران سکتهٔ مغزی ممکن است وابسته به انتخاب مدل حیوانی مناسب در تحقیقات باشد. در این مقاله مروری، در مورد متداول‌ترین مدل‌های سکتهٔ مغزی جوندگان و همچنین مزایا و محدودیت‌های هر مدل بحث می شود.

مدل‌های سکته ایسکمی مغزی



تصویر ۱- مسیرهای مهم در سکتهٔ ایسکمی مغزی. به دنبال ایسکمی، کاهش سطح انرژی مغز باعث ایجاد آبشار ایسکمی و در نهایت مرگ سلولی می‌شود. RNS: گونه‌های فعال نیتروژن، ROS: گونه‌های فعال اکسیژن و BBB: سد خونی- مغزی

[1] Ischemic stroke
[2] Hemorrhagic stroke
[3] Cascade
[4] Recombinant tissue plasminogen activator
[5] Global cerebral ischemia
[6] Focal cerebral ischemia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

این مدل‌ها به دو شکل مدل‌های سکته ایسکمی سراسری[5] و سکته ایسکمی مغزی موضعی[6] وجود دارند (جدول ۱). مدل‌های ایسکمی سراسری به مدل‌های ایسکمی کامل و ناقص تقسیم می‌شوند که با قطع جریان خون- مغزی به طور کامل یا ناقص تولید می‌شوند (۱۰). چندین مدل سکته مغزی موضعی در گونه‌های مختلف توسعه یافته است. این‌ها شامل انسداد مکانیکی شریان میانی مغزی، مدل‌های ترومبوامبولیک و مدل‌های فتوشیمیایی است (۱۵-۱۱). در ایسکمی مغزی موضعی، ممکن است جریان خون در هسته مرکزی ناحیهٔ ایسکمی وجود نداشته باشد، اما معمولاً مقداری جریان وجود دارد که از طریق گردش خون نواحی مجاور به ناحیه ایسکمی شده می‌رسد (۱۶).

جدول ۱- مدل‌های حیوانی سکتهٔ ایسکمی مغزی

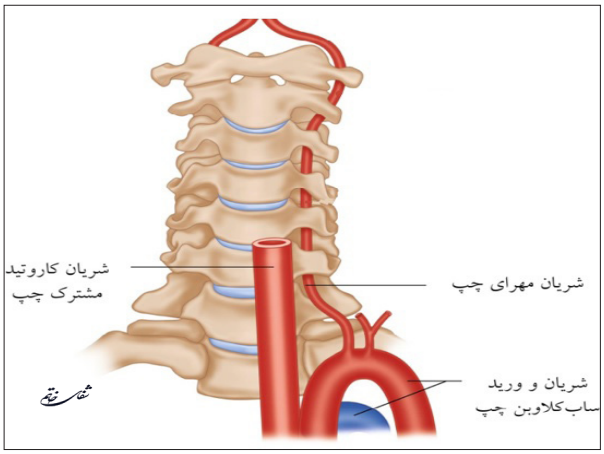
مدل سکته مغزی ایسکمی ایسکمی مغزی سراسری	مدل سکته مغزی ایسکمی ایسکمی مغزی موضعی
ایسکمی مغزی سراسری کامل انسداد آئورت و وریدهای اجوف تورنیکت یا کاف گردنی انسداد شریان سفالیک (گردن، قفسه سینه) فیبریلاسیون بطنی	**ایسکمی مغزی موضعی تک کانونی** انسداد شریان میانی مغزی انسداد شریان میانی مغزی + انسداد یکطرفه شریان کاروتید انسداد شریان میانی مغزی + انسداد دو طرفه شریان کاروتید انفاراکتوس خودبخودی مغز
ایسکمی مغزی سراسری ناقص خونریزی یا کاهش فشار خون هیپوکسی افزایش فشار خون داخل جمجمه‌ای انسداد دو رگی انسداد چهار رگی	**ایسکمی مغزی موضعی چند کانونی** انسداد با استفاده از آمبولی انسداد با استفاده از لخته خون انسداد از طریق روش فتوشیمیایی

مدل‌های ایسکمی مغزی سراسری

انواع مختلفی از مدل‌های ایسکمی مغزی سراسری توسعه یافته است (جدول ۱). اگر مدت زمان ایسکمی محدود باشد ایسکمی مغزی سراسری با کاهش شدید جریان خون در کل مغز باعث آسیب عصبی در نواحی آسیب پذیر از جمله ناحیه CA1 هیپوکامپ، نواحی زیر قشری، عقده های قاعده ای، در بین سلول‌های پورکنژ و در نئوکورتکس فرونتال می شود (۱۷،۱۸). واضح است، اگر ایسکمی مغزی سراسری به طور نامحدود ادامه یابد، تمام نورون‌ها خواهند مرد (۱۶).

مدل انسداد چهار رگی

مدل انسداد چهاررگی در سال ۱۹۷۹ به عنوان یک روش برگشت‌پذیر از ایسکمی دو طرفه مغزی در موش‌های صحرایی با حرکت آزاد و هوشیار ارایه شد. مدل اصلی شامل جراحی دو مرحله ای با انسداد دائمی شریان‌های مهره‌ای در روز اول و انسداد شریان‌های کاروتید مشترک راست و چپ بصورت گذرا در روز بعد است (۱۹) (تصویر ۲). در صورت موفقیت با علائمی نظیر از دست رفتن هوشیاری و رفلکس رایتینگ[7] در حیوان هوشیار و برگشتن آن پس از آزاد کردن رگ‌های کاروتید و برقراری مجدد جریان خون همراه می‌باشد (۲۰، ۷). یکی از ویژگی‌های بارز این مدل آن است که به دنبال کاهش جریان خون به کمتر از ۳ درصد سطح کنترل در نئوکورتکس، جسم مخطط و هیپوکامپ، یک پرخونی قوی مغزی ۵ تا ۱۵ دقیقه پس از برقراری مجدد خونرسانی دیده می‌شود. سپس افت خونرسانی مغزی رخ می‌دهد، که می‌تواند تا ۲۴ ساعت در بعضی از مناطق مغز ادامه یابد (۲۱). تغییرات جریان خون مغزی با توزیع و پیشرفت آسیب عصبی مرتبط است در این مدل که نزدیکترین مدل به بیماری ایست قلبی یا است جریان خون مغز تا حد ممکن کاهش پیدا می‌کند که بیانگر مدل دقیق‌تری از ایسکمی مغزی سراسری می‌باشد (۲۲).



تصویر ۲- شریان کاروتید و شریان مهره‌ای چپ. این دو شریان به همراه شریان‌های کاروتید و مهره‌ای راست عروق اصلی خون‌رسان مغز هستند.

[7] righting reflex

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

مدل انسداد دو رگی

مدل انسداد دو رگی برای اولین بار در سال ۱۹۷۲ جهت توصیف حالت انرژی مغزی به دنبال ایسکمی ناقص مغزی ارایه شد. در مدل ایسکمی انسداد دو رگی دو شریان کاروتید مشترک بسته شده و مغز فقط از طریق شریان‌های مهره‌ای خونرسانی می‌شود. میزان جریان خون در این مدل سراسری مغزی حدود ۸۵ درصد کاهش یافته و خونرسانی مغز به حدود ۱۵ درصد می‌رسد (۲۳). این روش ایسکمی را در سراسر مناطق آسیب پذیر مغز مانند نورون‌های هرمی ناحیه CA1 هیپوکامپ، هسته پوتامن و نئوکورتکس ایجاد می‌کند، در نتیجه الگویی از آسیب مغزی ایجاد می کند که مشابه الگوی آسیب در کسانی است که از ایست قلبی جان سالم به در برده‌اند. گزارش شده است که مدل انسداد چهار رگی منجر به ضایعات بیشتری در سلول‌های عصبی CA1 هیپوکامپ نسبت به مدل انسداد دو رگی پس از ۲۴ ساعت برقراری مجدد جریان خون می‌شود (۲۴). در مقایسه با مدل انسداد چهاررگی، مدل انسداد دو رگی راحت‌تر انجام می شود و کاملاً برگشت پذیر است، و با توجه به مداخلات جراحی کمتر، این مدل امکان انجام آزمایشات بیشتری را در فاز بهبودی بعد از سکته فراهم می‌سازد (۲۵).

فیبریلاسیون بطنی

فیبریلاسیون بطنی روش دیگری برای ایجاد ایسکمی مغزی سراسری است. در بیماران بزرگسال، ایسکمی مغزی سراسری معمولاً در اثر ایست قلبی با فیبریلاسیون بطنی ایجاد می‌شود (۲۷، ۲۶). ایست قلبی با تزریق کلرید پتاسیم از طریق سوند به داخل ورید ژوگولار ایجاد و با کاهش فوری فشار میانگین شریانی تایید می‌شود (۲۸). این مدل بسیار نزدیک به شرایط ایست قلبی است، اما پر هزینه و بسیار دشوار است و به دلیل درصد بالای مرگ و میر، باید مراقبت کامل از حیوانات خصوصاً در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول پس از ایجاد مدل انجام شود. بنابراین، این مدل بین پژوهشگران محبوبیت چندانی ندارد.

تورنیکت یا کاف گردنی

این مدل با تورم یک کاف در اطراف گردن موش بیهوش شده و افزایش فشار تا ۶۰۰ میلی‌متر جیوه القا می‌شود، که منجر به کاهش جریان خون مغزی به ۱ درصد نسبت به سطح کنترل در سراسر مغز می‌رسد (۲۹). در این تکنیک، علاوه بر شریان‌ها و وریدهای کاروتید که بصورت دو طرفه مسدود می‌شوند سایر ساختارهای گردن نیز تحت فشار زیادی قرار می‌گیرند که می‌تواند منجر به نتایج متغیری در این نوع مدل ایسکمی شود. بنابراین، این مدل در چند دهه گذشته بطور گسترده‌ای برای القاء ایسکمی مغزی سراسری مورد استفاده قرار نگرفته است. ۲ دقیقه تورم کاف گردنی منجر به از دست رفتن هوشیاری و سپس بهبودی کامل حیوان می‌شود و پس از ۴ تا ۶ دقیقه ایسکمی، حیوان به مدت ۲۴ ساعت به حالت اغماء می‌رود اما عملکرد عصبی طبیعی آن بازیابی می‌گردد (۳۰). پس از ۸ دقیقه ایسکمی، نقص عصبی دائمی ایجاد می‌شود (۳۱).

انسداد آئورت و وریدهای اجوف

این مدل برای اولین بار در سال ۱۹۷۹ ارایه شد. با هدایت یک بالون از طریق شریان فمورال به محل قوس آئورت و یک بالون دیگر از طریق ورید فمورال به بخش پروگزیمال ورید اجوف تحتانی و ایجاد انسداد در نواحی مذکور این مدل القا می‌شود (۳۲). با توجه به میزان بالای مرگ و میر در این مدل و توسعه مدل‌های دیگر و همچنین مدل‌های جدیدتر محققان چندان از آن استفاده نمی‌کنند.

مدل‌های ایسکمی مغزی موضعی

مدل‌های سکته ایسکمی مغزی موضعی برای سکته مغزی انسان واقع بینانه‌تر هستند. اما به دلیل ناهمگونی زمانی و مکانی پیچیده‌تر از مدل های ایسکمی مغزی سراسری هستند این مدل‌های حیوانی شرایط کلینیکی مشابه سکته مغزی ناشی از آتریواسکلروزیس، ترومبوز و آمبولی را شبیه سازی می‌کنند و به طور کلی می‌توان آن‌ها را به دو بخش مدل‌های سکته مغزی چند کانونی و مدل‌های سکته مغزی تک کانونی تقسیم کرد (۳۳).

مدل‌های ایسکمی تک کانونی مغز

ایسکمی مغزی موضعی با کاهش جریان خون به یک ناحیهٔ خاص مغز مشخص می‌شود. در ایسکمی مغزی موضعی ، ممکن است جریان خون در هسته مرکزی ناحیهٔ ایسکمی شده وجود نداشته باشد، اما معمولاً مقداری جریان وجود دارد، که از طریق گردش خون نواحی اطراف به محدوده ناحیهٔ ایسکمی می‌رسد. سکتهٔ مغزی در انسان اغلب به علت مسدود شدن شریان میانی مغز که یکی از بزرگترین و مهمترین شریان‌های تغذیه کننده مغز است به وسیله ترمبوز و یا آمبولی ایجاد می‌شود (۳۴). انسداد شریان میانی مغزی[8] منجر به آسیب مغزی و کاهش جریان خون مغز در استریاتوم و قشر می‌شود، اما میزان و توزیع جریان خون به مدت زمان انسداد، محل انسداد در امتداد شریان مغزی

[8] Middle cerebral artery occlusion

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

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

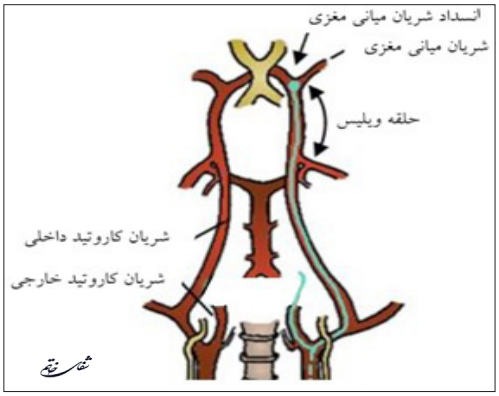
میانی و میزان ورود جریان خون جانبی به نواحی تحت پوشش شریان میانی مغزی بستگی دارد (۱۶). بر اساس اینکه انسداد شریان میانی مغزی به صورت گذرا یا دائمی باشد و یا انسداد در قسمت پروگزیمال یا دیستال ایجاد شود مدل‌های مختلفی از انسداد شریان میانی مغزی وجود دارد (۳۵). بسیاری از این مدل‌ها به دلیل شباهت آن‌ها با سکتهٔ مغزی ترومبوآمبولیک انسانی به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۳۶، ۳۷).

انسداد شریان میانی مغز با استفاده از کرانیوتومی

در این مدل شریان میانی مغز از طریق باز کردن جمجمه در دسترس قرار می‌گیرد و در بیشتر موارد بصورت دایمی مسدود می‌گردد. در مطالعات مختلف از طریق روش‌های متفاوتی از جمله الکتروکوتر (انسداد دایمی) (۳۸)، بخیه زدن، میکرو کلمپ و یا بصورت فتو شیمیایی (انسداد بصورت موقت)، شریان میان مغزی را مسدود می‌کنند (۳۹-۴۰). طی این روش به علت باز کردن جمجمه و قرار گرفتن مغز در معرض جو و تغییر در فشار داخل مغز ممکن است بافت مغز دچار آسیب شود (۴۱).

انسداد شریان میانی مغز با استفاده از فیلامان

این مدل برای اولین بار در سال ۱۹۸۶ معرفی شد و در حال حاضر رایجترین مدل ایجاد ایسکمی مغزی موضعی است که می‌تواند جهت القا ایسکمی مغزی موضعی گذرا یا دایمی استفاده شود (۱۱). همانطور که در تصویر ۳ دیده می‌شود به منظور ایجاد انسداد در شریان میانی مغز یک فیلامان از طریق شریان کاروتید داخلی به سمت مغز هدایت می‌شود تا زمانی که در ابتدای شریان میانی مغز قرار گیرد (۱۲). از زمان معرفی مدل تاکنون اصلاحات زیادی توسط دیگر پژوهشگران، جهت کارامدتر کردن و کاهش میزان مرگ و میر حیوانات روی این مدل انجام شده است، به خصوص در مورد نوع، روکش و طول فیلامان مورد استفاده و همچنین تغییر در مسیر دسترسی به شریان میانی مغز (۴۲، ۱۲). امروزه برای ارتقاء کیفیت مدل از فیلامان‌های با پوشش سیلیکون استفاده می‌شود و همچنین جهت تعیین طول فیلامان مورد نیاز و تعیین قطعی انسداد شریان، جریان خون موضعی مغز را با استفاده از لیزر داپلر فلومتر اندازه می‌گیرند (۴۳).



تصویر ۳- نمای شماتیک هدایت فیلامان در مسیر عروقی به ناحیه شریان میانی مغزی

انسداد شریان میانی مغز با استفاده از اندوتلین

اساس ایجاد این مدل بر مبنای تزریق اندوتلین در مجاورت شریان است. اندوتلین یک پپتید تنگ کننده عروقی قوی با عملکرد طولانی است (۴۴). طی این روش با استفاده از دستگاه استریوتاکسی اندوتلین به مجاورت شریان میانی مغز هدایت که منجر به یک ضایعه ایسکمی وابسته به دوز می‌شود (۴۵). به دنبال تجویز اندوتلین کاهش سریع جریان خون به ۷۰ تا ۹۰ درصد سطح کنترل دیده می‌شود که برقراری مجدد جریان خون طی چند ساعت آتی رخ می‌دهد (۴۶). از مزایای این روش سریع‌تر بودن آن و امکان کنترل شدت انسداد و تنگی شریان با استفاده از دوز اندوتلین تزریقی می‌باشد و از آسیب عضلات نیز جلوگیری می‌شود و مهم‌تر اینکه با کاشت کانول روی جمجمه می‌توان حیوانات را در حالت هوشیار تحت ایسکمی قرار داد و هر گونه احتمال اختلال ناشی از بیهوشی را برطرف کرد (۴۷). با این حال به دلیل وجود این واقعیت که گیرنده‌های اندوتلین به وسیله نورون‌ها و آستروسیت‌ها نیز بیان می‌شوند و نشان داده شده که اندوتلین باعث آستروسیتوز و تسهیل جوانه زنی آکسون‌ها می‌شود، این موضوع ممکن است در تفسیر آزمایش‌های ترمیم عصبی تداخل ایجاد کند (۴۸، ۴۹).

انفاراکتوس خودبخودی مغز

از آنجا که فشارخون بالا مهم‌ترین عامل خطر قابل اصلاح سکتهٔ مغزی در انسان است، استفاده از حیوانات با فشار خون بالا برای تحقیقات سکتهٔ مغزی گامی در جهت صحیح برای ایجاد وضعیت دقیق‌تر واقعیت بالینی است. برای ایجاد این مدل بیشتر از موش‌های با پرفشاری خون خود به خودی[9] استفاده می‌شود (۵۰، ۵۱). موش‌های با پرفشاری خون خود به خودی در بدو تولد دارای فشار خون طبیعی هستند اما به دلیل فعالیت بیش از حد سیستم رنین- آنژیوتانسین در ۲ تا ۴ ماهگی فشار خون سیستولیک در آنها تا ۶ ماهگی به مقادیر حدود ۲۰۰ میلی متر جیوه می‌رسد (۵۲). پرفشاری خون خود به خودی موجب توسعه نواحی انفارکته زیر قشری در جسم مخطط و ماده سفید می‌شود. استفاده از این مدل‌ها به دلیل شروع غیر قابل پیش‌بینی سکتهٔ مغزی دشوار است (۵۳).

مدل های ایسکمی مغزی چند کانونی

در این مدل‌ها چند کانون ایسکمی ایجاد می‌شود که می‌تواند از ایجاد آمبولی با تزریق لخته خونی یا میکروسفر[10] در شریان کاروتید مشترک و یا انسداد شریان‌ها

[9] Spontaneously hypertensive rat
[10] Microsphere

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

با تکنیک فتو شیمی ناشی شود. این مدل‌ها شرایطی مشابه سکته ناشی از ترومبوز ایجاد شده در اثر اختلالات دریچه‌ای، ترومبوز عفونی و یا لوسمی را ایجاد می‌کنند.

انسداد شریانی با آمبولی

جهت القا این مدل از روش‌های مختلفی برای ایجاد آمبولی استفاده می‌شود. در برخی از مطالعات با استفاده از تزریق میکروسفر از طریق شریان کاروتید داخلی آمبولی ایجاد می‌کنند. میکروسفر شامل کره‌هایی با قطر ۲۰ تا ۵۰ میکرومتر از مواد مختلفی مانند دکستران، اکسید آهن سوپرپارامغناطیسی، اکسید تیتانیوم و سرامیک هستند (۵۵، ۵۴). تفاوت اساسی در مقایسه با لخته ترومبوآمبولیک در این است که این میکروسفرها حل نمی‌شوند و بنابراین باعث ایسکمی دائمی می‌شوند (۵۶). در برخی مطالعات نیز از لخته خون خود حیوان جهت ایجاد آمبولی و انسداد شریانی استفاده می‌شود که شرایطی مشابه با شرایط سکته در انسان را مدل سازی می‌کند این روش‌ها به دلیل تغییرات وسیع حجم ضایعه، عدم تکرار پذیری، مشخص نبودن محل انسداد و همچنین میزان مرگ و میر بالا کاربرد محدودی دارند (۵۸-۵۷).

انسداد شریان توسط ترومبوز فتوشیمیایی

سکتهٔ مغزی کانونی حاصل در این مدل، ناشی از اثر فتودینامیکی رنگ‌های آنیونی مانند Rose Bengal و erythrosine B است. این رنگ‌ها پس از تزریق از سد خونی- مغزی عبور نمی‌کنند و در جریان خون باقی می‌مانند، جایی که به اندوتلیوم عروقی، پلاکت‌ها و سلول‌های خونی دیگر متصل می‌شوند. وقتی که این رنگ‌ها در معرض تابش موضعی نور با طول موج مشخص قرار می‌گیرند موجب پروکسیداسیون لیپیدها در غشای سلول‌ها و پلاکت‌ها شده که تجمع پلاکت‌ها و ایجاد لخته و انسداد عروق آن ناحیه را به دنبال دارد که منجر به ایسکمی و مرگ سلول‌های مغزی می‌شود (۶۰، ۵۹). با استفاده از این مدل می‌توان مکان و اندازه ضایعهٔ ایسکمی را تعیین کرد، به‌علاوه این مدل غیر تهاجمی است و نیاز به مداخله جراحی ندارد. این مدل به‌ویژه برای مطالعه مکانیسم‌های سلولی و مولکولی زمینه‌ساز تخریب عصبی، محافظت عصبی و ترمیم عصبی مناسب است (۶۱).

نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، بسیاری از مدل‌های ایسکمی موضعی و سراسری مغز (اما نه همه آن‌ها) که هم اکنون در جوندگان مورد استفاده قرار می‌گیرند، ارائه شده است. اساساً همه این مدل‌ها فرصتی برای بررسی مکانیسم‌ها، پیشگیری و درمان آسیب ایسکمی مغز را ارائه می‌دهند. با وجود چندین دهه کار بر روی مدل‌های مختلف سکتهٔ ایسکمی مغزی، تنها اطلاعات قابل تعمیم اندکی در رابطه با حفاظت عصبی برای انسان بدست آمده است. این مدل‌های ایسکمی درک ما را در مورد آبشارهای سلولی پیچیده در زمینهٔ آسیب ایسکمی مغزی و اهداف درمانی احتمالی برای آن بسیار بالا برد است. با این حال، ممکن است که هیچ یک از مدل‌های حیوانی مورد بحث در این مقاله بطور کامل سکتهٔ ایسکمی مغزی را در انسان شبیه‌سازی نکند. در بین مدل‌های ایسکمی مغزی سراسری مدل انسداد چهار رگی و فیبریلاسیون بطنی نزدیک‌ترین مدل‌ها به شرایط ایست قلبی هستند ولی از آنجایی که مدل انسداد چهار رگی دقیق‌تر و راحت‌تر است استفاده بیشتری دارد. همچنین مدل انسداد دو رگی نیز به دلیل مداخلات جراحی کمتر استفاده زیادی دارد. در بین مدل‌های ایسکمی مغزی موضعی، انسداد شریان میانی مغز با استفاده از فیلامان به دلیل راحت‌تر بودن و امکان کنترل بیشتر بر روی مدل استفاده زیادی دارد. به‌علاوه مدل انسداد شریان توسط ترومبوز فتوشیمیایی یک مدل غیر تهاجمی است و جهت مطالعه مکانیسم‌های سلولی مولکولی سکتهٔ مغزی و درمان آن مناسب است. حیوانات مورد استفاده در مدل‌های مورد بحث معمولاً جوان و سالم هستند. و همچنین میزان آسیب ناشی از سکتهٔ ایسکمی مغزی تحت تاثیر عوامل زیادی از قبیل مدت و شدت ایسکمی، وجود یا عدم وجود سیستم‌های جریان خون پیرامونی، فشار خون سیستمیک، سن، جنس و همچنین بیماری‌های همراه با داروهای مختلف و سابقه ژنتیکی بیمار قرار دارد، از این رو سکتهٔ ایسکمی مغزی یک اختلال بسیار پیچیده و ناهمگن است. سکتهٔ مغزی یک بیماری عصبی واحد نیست بلکه تجلی یکسری از مشکلات اساسی زمینه‌ای از جمله آترواسکلروز، التهاب یا عفونت است که ممکن است نهایتا بصورت سکتهٔ ایسکمی مغزی بروز پیدا کند. این عوامل ممکن است نحوه سکتهٔ ایسکمی مغزی در انسان را تغییر دهد، در حالی که ما این عوامل موثر در آسیب ناشی از سکتهٔ ایسکمی را در مدل‌های حیوانی بررسی نکرده‌ایم. آگاهی از تفاوت‌ها و محدودیت‌های این مدل‌ها و تلاش در جهت رفع آن‌ها ممکن است پتانسیل تعمیم نتایج حاصل از مدل‌های سکتهٔ ایسکمی مغزی حیوانی به انسان را افزایش دهد.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-14]
[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

منابع

1. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The lancet. 2012; 380(9859): 2197-223.

2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(4): 447-54.

3. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. Physiological reviews. 1999; 79(4): 1431-568.

4. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. Neurological Sciences. 2017; 38(7): 1167-86.

5. Zavvari F, Karimzadeh F. A Review on the Behavioral Tests for Learning and Memory Assessments in Rat. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(4): 110-24.

6. Roth JM, editor Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of acute ischemic stroke. Baylor University Medical Center Proceedings; 2011: Taylor & Francis.

7. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. Acta Neurologica Scandinavica. 2006; 114(4): 217-38.

8. Zavvari F, Karimzadeh F. A Methodological Review of Development and Assessment of Behavioral Models of Depression in Rats. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(4): 151-60.

9. Khanizadeh A-M, Karimzadeh F. Experimental Models of Rheumatoid Arthritis: Acute and Chronic Pain. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(1): 98-109.

10. Ginsberg MD, Busto R. Rodent models of cerebral ischemia. Stroke. 1989; 20(12): 1627-42.

11. Koizumi J. Experimental studies of ischemic brain edema. 1. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. Jpn J stroke. 1986; 8: 1-8.

12. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. stroke. 1989; 20(1): 84-91.

13. Meyer JS, Gotoh F, Tazaki Y. Circulation and metabolism following experimental cerebral embolism. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. 1962; 21(1): 4-24.

14. Zhang Z, Zhang RL, Jiang Q, Raman SB, Cantwell L, Chopp M. A new rat model of thrombotic focal cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1997; 17(2): 123-35.

15. Markgraf CG, Kraydieh S, Prado R, Watson BD, Dietrich WD, Ginsberg MD. Comparative histopathologic consequences of photothrombotic occlusion of the distal middle cerebral artery in Sprague-Dawley and Wistar rats. Stroke. 1993; 24(2): 286-92.

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

17. Horn M, Schlote W. Delayed neuronal death and delayed neuronal recovery in the human brain following global ischemia. Acta neuropathologica. 1992; 85(1): 79-87.

18. Smith M-L, Auer R, Siesjö B. The density and distribution of ischemic brain injury in the rat following 2-10 min of forebrain ischemia. Acta neuropathologica. 1984; 64(4): 319-32.

19. Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1982; 11(5): 491-8.

20. Choi K-E, Hall CL, Sun J-M, Wei L, Mohamad O, Dix TA, et al. A novel stroke therapy of pharmacologically induced hypothermia after focal cerebral ischemia in mice. The FASEB Journal. 2012; 26(7): 2799-810.

21. Pulsinelli WA, Levy DE, Duffy TE. Regional cerebral blood flow and glucose metabolism following transient forebrain ischemia. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1982; 11(5): 499-509.

22. Furlow Jr T. Cerebral ischemia produced by four-vessel occlusion in the rat: a quantitative evaluation of cerebral blood flow. Stroke. 1982; 13(6): 852-5.

23. Sanderson TH, Wider JM. 2-vessel occlusion/hypotension: a rat model of global brain ischemia. JoVE (Journal of Visualized Experiments). 2013; (76): e50173.

24. Atlasi MA, Naderian H, Noureddini M, Fakharian E, Azami A. Morphology of Rat Hippocampal CA1 neurons following modified two and four-vessels global ischemia models. Archives of trauma research. 2013; 2(3): 124.

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

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

25. Hawkins L. The experimental development of modern resuscitation. Resuscitation. 1972; 1(1): 9-24.

26. Berkowitz ID, Gervais H, Schleien CL, Koehler RC, Dean JM, Traystman RJ. Epinephrine dosage effects on cerebral and myocardial blood flow in an infant swine model of cardiopulmonary resuscitation. Anesthesiology. 1991; 75(6): 1041-50.

27. Michael J, Guerci A, Koehler RC, Shi A, Tsitlik J, Chandra N, et al. Mechanisms by which epinephrine augments cerebral and myocardial perfusion during cardiopulmonary resuscitation in dogs. Circulation. 1984; 69(4): 822-35.

28. Kofler J, Hattori K, Sawada M, DeVries AC, Martin LJ, Hurn PD, et al. Histopathological and behavioral characterization of a novel model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. Journal of neuroscience methods. 2004; 136(1): 33-44.

29. Siemkowicz E, Hansen AJ. Clinical restitution following cerebral ischemia in hypo-, normo-and hyperglycemic rats. Acta neurologica scandinavica. 1978; 58(1): 1-8.

30. Kabat H, Dennis C, Baker A. Recovery of function following arrest of the brain circulation. American Journal of Physiology-Legacy Content. 1941; 132(3): 737-47.

31. Grenell RG. Central nervous system resistance; the effects of temporary arrest of cerebral circulation for periods of two to ten minutes. Obstetrical & Gynecological Survey. 1946; 1(5): 667.

32. Jackson DL, Dole WP. Total cerebral ischemia: a new model system for the study of post-cardiac arrest brain damage. Stroke. 1979; 10(1): 38-43.

33. Uzdensky AB. Photothrombotic stroke as a model of ischemic stroke. Translational stroke research. 2018; 9(5): 437-51.

34. de Leciñana MA, Díez-Tejedor E, Carceller F, Roda JM. Cerebral ischemia: from animal studies to clinical practice. Should the methods be reviewed? Cerebrovascular Diseases. 2001; 11(Suppl. 1): 20-30.

35. Takizawa S, Hakim AM. Animal models of cerebral ischemia. 2. Rat models. Cerebrovascular Diseases. 1991; 1(Suppl. 1): 16-21.

36. Garcia JH. Experimental ischemic stroke: a review. Stroke. 1984; 15(1): 5-14.

37. Hossmann K-A. Animal models of cerebral ischemia. 1. Review of literature. Cerebrovascular Diseases. 1991; 1(Suppl. 1): 2-15.

38. Tamura A, Graham D, McCulloch J, Teasdale G. Focal cerebral ischaemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1981; 1(1): 53-60.

39. Popa-Wagner A, Schröder E, Schmoll H, Walker LC, Kessler C. Upregulation of MAP1B and MAP2 in the rat brain after middle cerebral artery occlusion: effect of age. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1999; 19(4): 425-34.

40. Sugimori H, Yao H, Ooboshi H, Ibayashi S, Iida M. Krypton laser-induced photothrombotic distal middle cerebral artery occlusion without craniectomy in mice. Brain Research Protocols. 2004; 13(3): 189-96.

41. Dirnagl U. Rodent models of stroke: Springer; 2010.

42. Trueman RC, Harrison DJ, Dwyer DM, Dunnett SB, Hoehn M, Farr TD. A critical re-examination of the intraluminal filament MCAO model: impact of external carotid artery transection. Translational stroke research. 2011; 2(4): 651-61.

43. McCabe C, Arroja MM, Reid E, Macrae IM. Animal models of ischaemic stroke and characterisation of the ischaemic penumbra. Neuropharmacology. 2018; 134: 169-77.

44. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca2+ channels. Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension. 1988; 6(4): S188-91.

45. Fuxe K, Bjelke B, Andbjer B, Grahn H, Rimondini R, Agnati LF. Endothelin-1 induced lesions of the frontoparietal cortex of the rat. A possible model of focal cortical ischemia. Neuroreport. 1997; 8(11): 2623-9.

46. Biernaskie J, Corbett D, Peeling J, Wells J, Lei H. A serial MR study of cerebral blood flow changes and lesion development following endothelin-1-induced ischemia in rats. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2001; 46(4): 827-30.

47. Nakagomi S, Kiryu-Seo S, Kiyama H. Endothelin-converting enzymes and endothelin receptor B messenger RNAs are expressed in different neural cell species and these messenger RNAs are coordinately induced in neurons and astrocytes respectively following nerve injury. Neuroscience. 2000; 101(2): 441-9.

48. Moyanova S, Kortenska L, Kirov R, Iliev I.

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

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]

Quantitative electroencephalographic changes due to middle cerebral artery occlusion by endothelin 1 in conscious rats. Archives of physiology and biochemistry. 1998; 106(5): 384-91.

49. Kahvand Z, Edalatmanesh MA. The Effect of Trichostatin A on Working Memory and Serum Bcl-2 Level in Hypoxic-Ischemia Rat Model. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2016; 4(4): 35-40.

50. Alberts MJ, Atkinson R. Risk reduction strategies in ischaemic stroke : the role of antiplatelet therapy. Clinical drug investigation. 2004; 24(5): 245-54.

51. Okamoto K, Aoki K. Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Japanese circulation journal. 1963; 27: 282-93.

52. Bailey EL, Smith C, Sudlow CL, Wardlaw JM. Is the spontaneously hypertensive stroke prone rat a pertinent model of sub cortical ischemic stroke? A systematic review. International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society. 2011; 6(5): 434-44.

53. Johansson BB. Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 1984; 6(6 Pt 2): Iii81-6.

54. Hossmann K-A. Cerebral ischemia: models, methods and outcomes. Neuropharmacology. 2008; 55(3): 257-70.

55. Rahimi M, Nameni F. Effects of Endurance Training and Adenosine on the Expression of the A2B Gene on the Ischemic-Reperfusion Model of the Male Rat Brain. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2020; 9(1): 79-89.

56. Mayzel-Oreg O, Omae T, Kazemi M, Li F, Fisher M, Cohen Y, et al. Microsphere-induced embolic stroke: An MRI study. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. 2004; 51(6): 1232-8.

57. Niessen F, Hilger T, Hoehn M, Hossmann K-A. Differences in clot preparation determine outcome of recombinant tissue plasminogen activator treatment in experimental thromboembolic stroke. Stroke. 2003; 34(8): 2019-24.

58. Wang CX, Todd KG, Yang Y, Gordon T, Shuaib A. Patency of cerebral microvessels after focal embolic stroke in the rat. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2001; 21(4): 413-21.

59. Ishikawa M, Sekizuka E, Oshio C, Sato S, Yamaguchi N, Terao S, et al. Platelet adhesion and arteriolar dilation in the photothrombosis: observation with the rat closed cranial and spinal windows. Journal of the neurological sciences. 2002; 194(1): 59-69.

60. Watson BD, Dietrich WD, Busto R, Wachtel MS, Ginsberg MD. Induction of reproducible brain infarction by photochemically initiated thrombosis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1985; 17(5): 497-504.

61. Uzdensky A. Photothrombotic stroke as a model of ischemic stroke. Transl Stroke Res 9: 437-451. 2018.

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

[DOI: 10.52547/shefa.9.3.130]