مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و هشتم، شماره دو، اردیبهشت ۱۳۹۹
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۱۰/۴
تاریخ پذیرش:۱۳۹۸/۱۱/۱۹

بررسی اثر هیپوترمی ناشی از JZL-184 بر روی اختلال توان عضلانی و حسی – حرکتی در مدل ایسکمی دائمی شریان مغزی میانی در موش سوری نر

محمدرضا رحمانی*[۱]، محمد الله توکلی[۲]

مقاله پژوهشی

مقدمه: در حال حاضر، روش درمانی مؤثری برای سکته‌مغزی وجود ندارد. شواهد بالینی قوی برای فواید هیپوترمی در محافظت نورونی وجود دارد، از این رو، مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر هیپوترمی خفیف به‌صورت غیرتهاجمی توسط JZL-184 بر عملکرد رفتاری در موش‌های مبتلا به سکته مغزی انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سر موش سوری‌نر در ۵ گروه با وزن ۳۰ – ۲۵ گرم انجام شد. گروه‌ها به‌ترتیب: ۱-گروه سالم ۲- گروه کنترل ۳ – گروه سکته‌مغزی + حلالDMSO ۴- گروه سکته‌مغزی+ آسپرین با دوز (۴۰ mg/kg) ۵- گروه سکته‌مغزی+ JZL-184 با دوز(۱۶mg/kg) (n=۸) بودند. در خصوص گروه‌های ۴،۳ و ۵ داروها بلافاصله بعد از ایجاد سکته‌مغزی به‌صورت داخل صفاقی تزریق شدند. قبل از القا سکته (زمان صفر) و بعد از القا سکته‌مغزی در ساعات ۵، ۲۴ و ۴۸ میزان درجه حرارت بدن، آزمون‌های رفتاری شامل، توان عضلانی و اختلال حسی – حرکتی بررسی شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 21 و آزمون آنالیز واریانس دو طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند ($P \leq 0.05$) .

نتایج: JZL-184 باعث کاهش درجه حرارت در ساعات ۵، ۲۴ و ۴۸ نسبت به گروه کنترل و سالم ($p<0.001$) شد. تزریق JZL-184 و آسپرین باعث بهبود توان عضلانی و عملکرد حسی-حرکتی ($p<0.001$) نسبت به گروه کنترل گردید. آسپرین نیز آزمون‌های رفتاری را نسبت به گروه کنترل بهبود بخشیده ($p<0.01$) اما روی درجه حرارت بدن نسبت به گروه سالم در زمان ۴۸ اثری نشان نداد. نمرات آزمون‌های رفتاری در زمان ۴۸ در مورد JZL-184 همانند گروه سالم شده.

نتیجه‌گیری: JZL-184 احتمالاً توانسته است با ایجاد هیپوترمی، ناشی از اثرات آگونیستی گیرنده کانابینوئید۱(CB1) باعث بهبود عملکرد نورونی شده و در نتیجه، توان عضلانی و عملکرد حسی-حرکتی را بعد از ایسکمی مغزی بهبود دهد.

واژه‌های کلیدی: سکته‌مغزی، JZL-184، هیپوترمی، ایسکمی

ارجاع: رحمانی محمدرضا، الله توکلی محمد. **بررسی اثر هیپوترمی ناشی از JZL-184 بر روی اختلال توان عضلانی و حسی - حرکتی در مدل ایسکمی دائمی شریان مغزی میانی در موش سوری نر.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۹؛ ۲۸ (۲): ۶۲-۲۳۵۱

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی – فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

۲- استاد، گروه فیزیولوژی – فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران.

*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۱۹۱۳۶۵۹، پست الکترونیکی: drrahmani.1347@gmail.com، صندوق پستی :۷۷۱۹۶۱۷۹۹۶

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

مقدمه

سکته‌مغزی سومین علت عمده مرگ و میر و اولین علت اصلی ناتوانی افراد سراسر جهان است. سکته‌مغزی با مکانیسم‌هایی مثل پاسخ التهابی شدید، مسمومیت سلولی، افزایش گلوتامات، آزاد سازی رادیکال‌های آزاد اکسیژن و آپوپتوز موجب تخریب بافتی می‌شود (۱). استراتژی های جدیدی که التهاب ناشی از سکته را کنترل می-کنند می‌توانند برای جلوگیری از عوارض سکته مغزی مورد توجه قرار گیرند. اثرات درمانی آسپرین در درمان بیماری های مبتنی بر التهاب مانند سکته مغزی قبلا نشان داده شده است (۲,۳). بنابراین، داروهای جدید را می‌توان با آسپرین مقایسه کرد تا اثربخشی آن‌ها را ارزیابی نمود. در مجموع، مهارکننده‌های لیپاز MAGL (Monoacylglycerol lipase) دارای اثرات ضد درد و ضدالتهابی هستند و از طریق افزایش هم‌زمان اندوکانابینوئید و کاهش سطح ایکوزانوئید درمغز باعث محافظت در بیماری پارکینسون و آلزایمر شده‌اند (۴). DMSO (Dimethyl sulfoxide) ده درصد به‌عنوان حلال ترکیب JZL-184 استفاده شد (۵). در حال حاضر، روش درمانی مؤثر و گسترده‌ای برای سکته‌مغزی ایسکمیک وجود ندارد. شواهد بالینی قوی برای فواید هیپوترمی (کاهش دمای بدن) در محافظت عصبی وجود دارد و از روش‌های خنک کننده سطح بدن برای چندین دهه در درمان ایسکمی قلبی در هنگام ایست قلبی استفاده شده، اما عوارض ناشی از القای هیپوترمی مانع پذیرش بالینی آن در درمان سکته مغزی ایسکمیک گردیده (۶). هیپوترمی درمانی به‌عنوان کاهش عمدی درجه حرارت مرکزی بدن به‌جهت منافع درمانی تعریف شده است (۷). در حالی که اجماع دقیقی در مورد درجه بهینه خنک کننده وجود ندارد، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کاهش دمای بدن در حدود ۳۳ درجه سانتی‌گراد موثرترین است (۷,۸). در بررسی‌ها، نشان داده شده است که هیپوترمی خفیف تا متوسط، حجم انفارکتوس را کاهش داده و هم چنین باعث بهبود عملکرد نورونی می‌شود (۹,۱۰). زمان ایجاد هیپوترمی مهم است، زیرا مطالعات نشان می‌دهد که شروع هیپوترمی در۳ ساعت اول بعد از شروع ایسکمی منجر به محافظت نورونی به‌طور قابل‌توجهی می‌شود (۱۱). هیپوترمی باعث کاهش متابولیسم مغزی شده، اگرچه مکانیسم دقیق هیپوترمی مغزی ناشناخته مانده است ولی مطالعات تجربی نشان داده‌اند که کاهش 2-1°C در دمای بافت مغزی به‌طور بالقوه می‌تواند عملکرد مغز را در آسیب‌های ایسکمی محافظت کند و انتشار رادیکال‌های آزاد را کاهش داده، باعث کاهش التهاب شده و فشار داخل جمجمه را ثابت نگه می‌دارد (۱۲). هم‌چنین تاثیر هیپوترمی عمومی بدن در کاهش حجم انفارکتوس در مدل‌های مختلف سکته-مغزی در موش صحرایی نیزمشاهده شده است (۱۳,۱۴). سکته‌مغزی، باعث ادم مغزی، افزایش فشار داخل جمجمه، تخریب سلولی و در نهایت منجر به مرگ شود. پنجره درمانی سکته‌مغزی حاد ایسکمیک برای استفاده از داروهای ترومبولیتیک کوتاه است و این داروها هم-چنین دارای عوارض جانبی از جمله خطر بالای خونریزی داخل جمجمه‌ای می‌باشند (۱۵,۱۶). پس از آسیب مغزی لکوسیت‌های محیطی و میکروگلیاهای مغزی فعال می‌شوند. بررسی‌ها نشان داده است که هیپوترمی خفیف مانع فعال شدن این عوامل شده و نقش حفاظتی درکاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی دارد (۱۷). JZL-184 (4-nitrophenyl-4-[bis (1, 3-benzodioxol-5-yl) (hydroxy) methyl] piperidine-1-carboxylate) یک مهارکننده برای مونوآسیل گلیسرول لیپاز Monoacylglycerol lipase (MAGL) است که MAGL آنزیم اولیه برای تبدیل آندوکانابینوئید 2-arachidonoylglycerol (2-AG) به اسید آراشیدونیک است. گزارش شده است که تجویز JZL-184 به موش باعث افزایش قابل‌توجهی 2-AG در مغز می‌شود که منجر به اثرات مرتبط با کانابینوئیدها نیز می‌گردد (۱۸). هم-چنین با مهار این آنزیم مانع تولید اسیدآراشیدونیک شده و به‌دنبال این مهار، تولید متابولیت‌های آن مانند پروستاگلاندین‌ها، لوکوترین‌ها در بافت مغزی مهار می‌شود (۱۹) در مجموع، مهارکننده‌های MAGL دارای اثرات ضد درد، ضدالتهابی و هیپوترمی هستند . فعال‌شدن گیرنده CB1 باعث

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

ایجاد هیپوترمی می‌شود و به خوبی شناخته شده است که کانابینوئیدها از طریق یک مکانیسم وابسته به گیرنده CB1 هیپوترمی عمیق تولید می‌کنند (۲۰،۲۱). بنابراین، آگونیست‌های CB1 از طریق توانایی در کاهش دمای بدن می‌توانند محافظت عصبی را در پی داشته باشد. و ماده JZL-184 که در این مطالعه استفاده شده است یک آگونیست گیرنده‌های CB1 است (۴). با توجه به این که یکی از مشکلات مرتبط با اثربخشی درمان هیپوترمی کارایی روش خنک‌کننده است. مانند سایر درمان‌های محافظت کننده عصبی، برای دستیابی به اثرات مفید، باید هیپوترمی بدون تاخیر انجام شود. با این حال، استفاده از روش‌های کلینیکی، هیپوترمی یک روش کند و یا پر دردسر است. خنک کردن بدنی حتی با تزریق سریع مایع، به‌طور معمول برای رسیدن به دمای مدنظر بیش از یک ساعت یا مدت زمان طولانی‌تر، طول می‌کشد. از بیهوشی عمومی یا آرام بخش استفاده می‌شود تا پاسخ‌های لرز در اثر سرمای ایجاد شده، را از بین ببرند (۲۵-۲۲). و این باعث می‌شود که درمان هیپوترمی دشوارتر شود و خطر و عوارض جانبی را برای بیماران به‌همراه داشته باشد (۲۳). ما دراین مطالعه برای ایجاد یک هیپوترمی کارآمدتر و ایمن‌تر، از مهار کننده منو اسیل گلیسرول لیپاز (JZL-184) به‌عنوان یک آگونیست CB1 و کاهنده درجه حرارت بدن استفاده کردیم، که از سد خونی - مغز Blood-Brain Barrier (BBB) عبور می‌کند و به‌صورت گسترده و درونی سبب کاهش دمای بدن و مغز می‌گردد (۲۶). با توجه به موارد قید شده مبنی بر اینکه ایجاد هیپوترمی در بیماران بدون عوارض نیست لذا برآن شدیم برای اولین بار از ترکیب JZL-184 که علاوه بر اثرات ضد دردی و ضدالتهابی باعث هیپوترمی نیز می‌شود، به بررسی آن بر روی سکته مغزی اقدام نماییم. پس هدف پژوهش حاضر، مطالعه اثر هیپوترمی تولید شده توسط JZL-184 بر آزمون‌های رفتاری شامل: توان عضلانی و عملکرد حسی- حرکتی در موش‌های دچار سکته مغزی شده، بود.

روش بررسی

آماده‌سازی حیوانات، جراحی و گروه‌ها در این مطالعـه از ۴۰ سـر موش سوری نر نژاد Balb/C به وزن تقریبی ۳۵-۲۵ گرم از حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تهیه شد. موش‌ها در قفس‌های جدا نگهداری شده و درجه حرارت اتاق حیوانات حدود ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. و دسترسی به آب و غذا در تمام مدت مطالعه بجز زمان انجام آزمایش آزادانه در اختیار حیوان قرار داشت. تمام آزمایشات به‌وسیله کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تأیید شد و سعی گردید که سطح درد و استرس و نیز تعداد جانوران مورد استفاده در حداقل ممکن باشد. حیوانات به‌طور تـصادفی در۵ گروه قرار گرفتند که در هر گـروه ۸ سـر مـوش وجود داشت.گروه یک سالم: این گروه بدون عمل جراحی و دارو است. گروه دو کنترل: این گروه فقط عمل جراحی و بستن شریان مغزی میانی Middle Cerebral Artery (MCA) در آن‌ها انجام شد.گروه سه حلال دارویی (DMSO10%): این گروه عمل جراحی و بستن MCA در آن‌ها انجام شد و بلافاصله حلال را به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند (۵). گروه چهار آسپرین: این گروه آسپرین را با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله بعداز القاء ایسکمی به‌صورت داخل صفاقی داده شد (۲۷). گروه پنج: این گروه JZL-184 را با دوز ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بلافاصله بعداز القاء ایسکمی به‌صورت داخل صفاقی دریافت کردند (۱۸) .داروهای مورد استفاده شامل JZL-184 (مهار کننده مونوآسیل گلیسرول لیپاز) (Tocris Biosciences, Bristol, UK) و آسپرین (داروی ضد التهاب)(Sigma,USA) این داروها بلافاصله بعد از ایجاد سکته‌مغزی به‌صورت داخل صفاقی تزریق شدند. برای القا سکته‌مغزی در ابتدا، حیوانات با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین (۹۰ mg/kg) و زایلازین (۴mg/kg) بی‌هوش شدند. درجه حرارت مرکزی بدن ۳۷ درجه سانتی‌گراد در طول جراحی حفظ شد. برای بستن شریان مغزی میانی سمت راست (Right MCA) حد فاصل

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

گوش و گوشه خارجی چشم راست با قیچی کوچک یک برش به طول ۱ سانتی‌متر به صورت عمودی داده شد. بعد از کنار زدن عضله تمپورال و غده پاروتید، سوراخ کوچکی در حد یک میلی‌متر مربع در زیر محل اتصال قوس استخوان زیگوماتیک با سطح اسکواموس استخوان پاریتال، برای دستیابی به بخش پروگزیمال MCA به‌وسیله میکرودریل ایجاد شد. توسط الکتروکوتر بخش پروگزیمال شریان مغزی میانی سوزانده شد و انسداد دائمی ایجاد گردید (۲۸,۲۹). با استفاده از یک ترمومتر دیجیتال (Rossmax) مدل «TG380» ساخت چین با دقت ۰/۱ سانتی‌گراد از طریق رکتال درجه حرارت بدن قبل از القا سکته (زمان صفر) و بعد از ۵، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از القا سکته اندازه‌گیری و ثبت شد. جهت بررسی عملکرد حسی-حرکتی از آزمون رفتاری برچسب کاغذی کف دست استفاده شد. جهت انجام این آزمون، تکه های برچسب کاغذی بریده شده در اندازه ۵×۵ میلی‌متری بکار برده شد. برای این منظور طی سه روز قبل از القای سکته‌مغزی حیوانات آموزش داده می‌شدند تا برچسب کاغذی چسبانده شده به کف دست چپ (سمت مقابل نیمکره ایسکمیک) را لمس نماید. مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان برچسب را لمس نموده، به‌عنوان میزان فعالیت حسی- حرکتی در نظر گرفته شد که هرچه این مدت زمان بیشتر باشد اختلال حسی- حرکتی بیشتر است. نمره آزمون قبل از القاء ایسکمی زمان صفر و نیز طی سه نوبت بعد از آن (۵، ۲۴ و۴۸ ساعت بعد) ثبت شد (۳۰). به‌منظور بررسی عملکرد تعادلی و توان عضلانی (قدرت گرفتن دست، تعادل، و استقامت) از آزمون کمی آویزان شدن از سیم مفتولی استفاده شد. در این آزمون حیوانات از طریق دو دست بر روی یک سیم فولادی نازک (۱ میلی‌متر) که بین دو نقطه و به ارتفاع سی‌وپنج سانتی‌متر از سطح زمین کشیده شده بود، برای مدت زمان حداکثر دو دقیقه آویزان شدند. مدت زمان توانایی حیوان برای معلق ماندن بر روی سیم مفتولی به‌عنوان نمره آزمون در نظر گرفته شد، که هر چه کمتر باشد نشانه اختلال بیشتر است. این آزمون برای هر حیوان طی چهار نوبت (بلافاصله قبل از القاء ایسکمی زمان صفر، ۵، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از آن) انجام شد (۳۱). ابزار اندازه‌گیری دو تست قید شده کورنومتر با دقت صدم ثانیه بود.

تجزیه و تحلیل آماری

در مطالعه حاضر از نرم‌افزار SPSS V.21 برای آنالیز داده‌ها استفاده شد نتایج این مطالعه به‌صورت Mean ± SEM ذکر گردیده‌اند. برای آنالیز داده‌ها، میزان درجه حرارت بدن و آزمون‌های رفتاری زمان لمس برچسب کف دست (Sticky Touch Test) و زمان آویزان ماندن بر روی سیم مفتولی (Hanging wire test) از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه (Two-way ANOVA) و برای مقایسه‌های بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) استفاده گردید.

ملاحظات اخلاقی

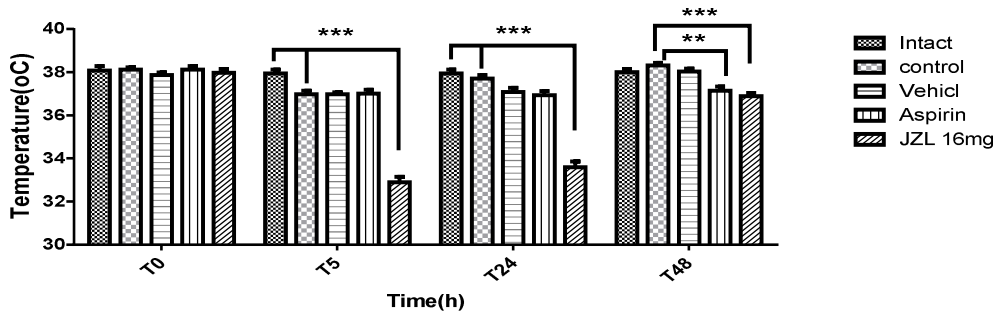
پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تایید شده است (کد اخلاق IR.RUMS.REC.1394.47).

نتایج

برای ارزیابی اثر JZL-184 و آسپرین بر درجه حرارت بدن حیوانات تحت مطالعه از ثبت درجه حرارت بدن با ترمومتر دیجیتال در زمان‌های۰،۵، ۲۴و۴۸ بعد از القاء ایسکمی استفاده شد. میانگین نمره آزمون در گروه‌های مختلف در طول زمان‌های چندگانه در شکل۱ آمده است. نتایج نشان داد که در زمان قبل از القاء ایسکمی (Intact) یا همان زمان صفر در گروه‌های مورد مطالعه، اختلاف معنی-داری از نظر آماری نمی‌باشد ($P>0.05$). تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل با حلال نبود ($p>0.05$). JZL-184 باعث کاهش درجه حرارت بدن در ۵ و ۲۴ ساعت بعد از القا سکته نسبت به گروه سالم و کنترل شده است ($p<0.001$) و آسپرین در ۲۴ ساعت باعث کاهش درجه حرارت بدن نسبت به گروه سالم شده است ($P <0.05$). در ۴۸ ساعت فقط گروه JZL-184 باعث کاهش معنی‌دار در درجه حرارت نسبت به گروه سالم شد ($p<0.05$). در زمان ۴۸ آسپرین و JZL-184 نسبت به گروه کنترل باعث کاهش درجه حرارت به‌ترتیب به‌میزان ($p <0. 01$) و ($p <0.001$) شده‌اند، اختلاف معنی‌دار بین آسپرین و JZL-184 نبود($p>0.05$).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

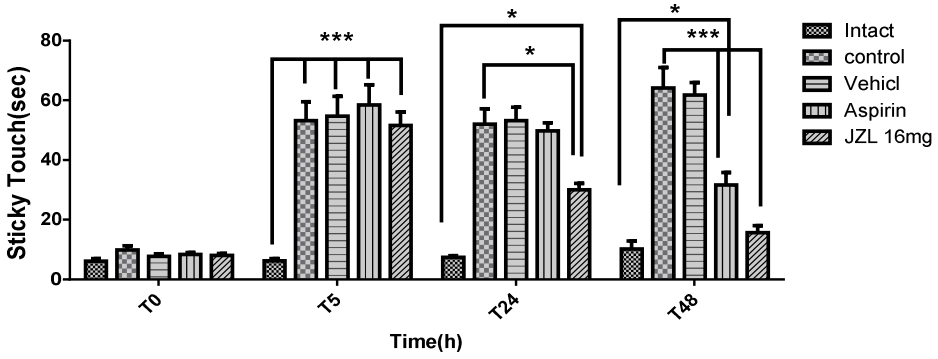


شکل۱: اثر JZL-184 و آسپرین بر درجه حرارت بدن (Temperature)

میزان درجه حرارت بدن در زمان صفر در تمامی گروه‌ها با هم یکسان بود. JZL-184 در زمان ۵ و۲۴ توانسته است درجه حرارت بدن را نسبت به گروه سالم و کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش دهد(P<0.001) . هم چنین JZL-184 (P<0.001) و آسپرین (P<0.01) در زمان ۴۸ ساعت بعد از القا سکته میزان درجه حرارت را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده‌اند. برای آنالیز داده‌ها از تست تحلیل واریانس دو طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. *** اختلاف معنی‌دار بین گروه JZL-184 با گروه سالم و کنترل (P<0.001)،

** اختلاف معنی‌دار بین گروه آسپرین با گروه کنترل(P<0.01) .

برای ارزیابی اثر JZL-184 و آسپرین بر عملکرد حسی حرکتی حیوانات تحت مطالعه از آزمون برچسب کف دست (زمان لمس برچسب کاغذی کف دست در زمآن‌های ۵،۰، ۲۴ و ۴۸ بعد از القاء ایسکمی) استفاده شد. میانگین نمره آزمون در گروه‌های مختلف در طول زمآن‌های چندگانه در شکل۲ آمده است. نتایج نشان داد که در زمان قبل از القاء ایسکمی (Intact) زمان لمس برچسب در گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد (P>0.05). تفاوت معنی‌دار بین دو گروه کنترل و حلال نبود (P>0.05)، که نشان دهنده ایجاد اختلال حسی - حرکتی بدنبال القاء ایسکمی می‌باشد. در زمان ۵ ساعت تمام گروه‌ها نسبت به گروه سالم اختلاف معنی‌داری دارند(P<0.001) حتی گروه JZL-184 در ۲۴ ساعت باعث کمتر شدن مدت زمان لمس شده است ولی اختلاف معنی‌داری با گروه سالم و کنترل دارد (P<0.05). JZL-184 در زمان ۴۸ باعث بهبود عملکرد حسی - حرکتی همانند گروه سالم شده است. ولی سایر گروه‌ها با گروه سالم اختلاف معنی دار دارند (P<0.001). گروه آسپرین در ۴۸ ساعت باعث کمتر شدن مدت زمان لمس شده است ولی اختلاف معنی‌داری با گروه سالم دارد(P<0.05) . اما به نسبت گروه کنترل عملکرد حسی – حرکتی را به‌طور معنی‌داری بهبود داده است (P<0.001).



شکل۲. اثر JZL-184 و آسپرین بر آزمون برچسب کف دست (Sticky Touch Test)

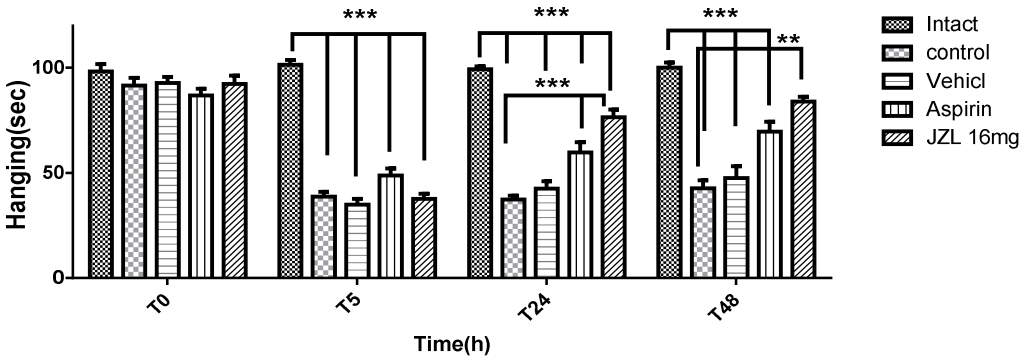
مقایسه مدت زمان لمس برچسب گروه سالم در زمان ۵و ۲۴ در مقایسه با سایرگروه‌ها اختلاف معنی‌دار می‌باشد. بجز در زمان ۴۸، JZL-184 باعث بهبود عملکرد حسی- حرکتی همانند گروه سالم شده است. در زمان ۴۸، JZL-184 و آسپرین نسبت به گروه کنترل باعث کاهش معنی‌داری در مدت زمان آزمون شده‌اند (P<0.001).

*** اختلاف معنی‌دار در زمان ۵ بین گروه سالم با تمامی گروه‌ها (P<0.001)، * اختلاف معنی‌دار در زمان ۲۴ بین گروه JZL-184 نسبت به گروه سالم (P<0.05)، * اختلاف معنی‌دار در زمان ۴۸ بین گروه آسپرین نسبت به گروه سالم (P<0.05) .

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

عملکرد تعادلی و توان عضلانی حیوانات با استفاده از آزمون کمی Hanging در زمان‌های قبل از القاء ایسکمی(Intact) و هم‌چنین در زمان ۵، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از القاء سکته اندازه‌گیری شد. میانگین نمره آزمون در گروه‌های مختلف در طول زمان در شکل ۳ آمده است. نتایج آزمون نشان داد که تفاوتی بین مدت زمان توانایی آویزان ماندن بر روی سیم در زمان قبل از القاء ایسکمی (Intact) در گروه‌های مورد مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($p>0.05$). اختلاف معنی‌دار بین گروه سالم با کنترل و حلال وجود دارد ($p<0.001$) که نشان دهنده کاهش قابل‌توجه استقامت حیوانات گروه کنترل و حلال برای ماندن بر روی سیم به‌دنبال القاء ایسکمی می‌باشد. در این آزمون رفتاری JZL-184 در زمان ۴۸ ساعت باعث بهبود عملکرد تعادلی-توان عضلانی و در نتیجه افزایش معنی‌دار مدت زمان آویزان ماندن بر روی سیم نسبت به گروه کنترل و حلال ($p<0.01$) شده است و زمان آویزان ماندن را به حد موش‌های سالم رسانده است.



شکل ۳: اثر JZL-184 وآسپرین بر عملکرد تعادلی و توان عضلانی حیوانات با استفاده از آزمون Hanging

برای این کار میانگین مدت زمان آویزان ماندن بر روی سیم مفتولی (ثانیه) در گروه‌های مورد مطالعه در زمان‌های مختلف قبل و بعد از القاء ایسکمی ثبت شد. داده‌ها بر حسب Mean ± SEM آورده شده‌اند.

*** اختلاف معنی‌دار بین گروه سالم با همه گروه‌ها ($P<0.001$) بجز در ۴۸ ساعت در مورد گروه JZL-184 که مدت زمان آویزان ماندن روی سیم همانند گروه سالم شد.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اینکه آیا هیپوترمی فارماکولوژیکی ناشی از JZL-184 می‌تواند اثر محافظت نورونی را پس از القا سکته‌مغزی به‌دنبال بستن، دائمی شریان مغزی میانی (MCA) نشان دهد. مطالعه ما نشان دادکه هیپوترمی ناشی از JZL-184 باعث بهبود عملکرد حسی- حرکتی و توان عضلانی شده است. این مطالعه همانند مطالعه Froehler و همکاران است، که هیپوترمی باعث بهبود عملکرد نورونی شده (۲۳). Caltana و همکاران نشان داده‌اند که آگونیست‌های CB1 که پس از سکته‌مغزی به موش‌ها تجویز شداند، اثرات مضر سکته را بر روی آستروسیت‌ها، نورون‌ها و دندریت‌ها کاهش می‌دهند (۳۲). در توسعه روش‌های درمانی جدید برای درمان سکته‌مغزی، هیپوترمی درمانی اثرات محافظتی قوی در برابر آسیب ایسکمیک در مغز نشان داده و از نظر بالینی چه از طریق خنک کردن به تنهایی و چه به‌عنوان یک درمان ترکیبی با سایر روش‌های درمانی از پتانسیل بالایی برای درمان بالینی برخوردار است (۳۳). هیپوترمی خفیف تا متوسط (۳۰-۳۵ درجه سانتی‌گراد) برای محافظت از مغز و بهبود عملکرد نورونی، ایمن و کافی است (۲۳). که در این مطالعه از هیپوترمی خفیف استفاده نمودیم. هیپوترمی درمانی اثرات خود را با مکانیسم‌های مختلفی از جمله کاهش تقاضای متابولیک، سرکوب تحریک کننده سمیت نورونی، بهبود اختلالات الکترولیتی، ضدالتهاب، مهار آزاد شدن رادیکال‌های آزاد، کاهش آپوپتوز/ اتوفاژی عصبی و بهبود اختلال در سد خونی- مغزی

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

(BBB) انجام می‌دهد (۳۴). حفاظت از لایه بازال، کاهش حجم انفارکتوس، خونریزی و کاهش آنزیم‌های پروتئولیتیک برخی دیگر از مکانیسم‌های محافظ نورونی هیپوترمی است (۳۵). ماده JZL-184 که در این مطالعه استفاده شده است یک آگونیست گیرنده‌های CB1 است (۴) فعال‌شدن گیرنده CB1 باعث ایجاد هیپوترمی می‌شود و به خوبی شناخته شده است که کانابینوئیدها از طریق یک مکانیسم وابسته به گیرنده CB1 هیپوترمی عمیق تولید می‌کنند (۲۰،۲۱). بنابراین، آگونیست‌های CB1 از طریق توانایی در کاهش دمای بدن می‌توانند محافظت عصبی را در پی داشته باشد. سیستم سیگنالینگ اندوکانابینوئید (ECS) یک نقش محافظتی کلی برای نگهداری هوموستاز متابولیک‌های مانند پروتئین کیناز A (۳۶) و در نتیجه کاهش تولید ROS را نشان می‌دهد (۳۷). دیگر اینکه، فعال سازی گیرنده کانابینوئید CB1 احتمالاً عملکرد کانال‌های کلسیم وابسته به‌ولتاژ را کاهش می‌دهد، که می‌تواند منجر به کاهش محتوای کلسیم داخل نورونی شود (۳۸،۳۹). علاوه بر این، یک زیر مجموعه از گیرنده‌های CB1 در پایانه‌های عصبی گلوتاماترژیک وجود دارد که با فعال شدن آن‌ها مهار آزاد سازی گلوتامات در پاسخ‌دهی به دپلاریزاسیون رخ می‌دهد (۴۰). این مکانیسم‌های با هم باعث محافظت از نورون‌ها می‌شوند. در ضمن افزایش فعالیت گیرنده‌های CB1 باعث افزایش ترکیب Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF) در مغز شده که این ترکیب اثرات حفاظت نورونی دارد (۴۱). مطالعات آینده بیشتر شامل روش‌های خواهد بود که مربوط به خنک کننده به‌واسطه دارو باشند (۴۲). هیپوترمی می‌تواند طیف وسیعی از فرآیندهای بیولوژیکی را با کاهش درجه حرارت تعدیل نماید، از جمله کاهش استرس اکسیداتیو، پروتئولیز و سمیت عصبی (۴۳). مطالعات اخیر حاکی از آن است که هیپوترمی بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی و ضدالتهابی را تنظیم می‌کند و دلالت بر ارتباط نزدیک هیپوترمی و پاسخ‌های التهابی در پاتوژنز سکته‌مغزی ایسکمیک دارد (۴۴). در مطالعه Leker و همکاران، تجویز کانابینوئید (HU-210) ، در موش‌ها به‌دنبال انسداد دائمی MCA حجم انفارکتوس را کاهش داده است. HU-210هم‌چنین کاهش معنی‌داری در دمای بدن در ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق آن در موش‌ها ایجاد نموده، در واقع در موش‌های تحت درمان با (HU –210) به‌مدت ۲۴ ساعت دمای بدن تقریباً ۶ درجه سانتی‌گراد پایین تر از موش‌های تحت درمان با حلال شده است (۴۵). این نتیجه مشابه نتیجه مطالعه حاضر می‌باشد که میزان کاهش درجه حرارت بدن در ساعت ۵ و ۲۴ حدود ۵ درجه سانتی‌گراد نسبت به گروه کنترل و حلال شده است. جالب است بدانیم که اثر محافظتی افزایش 2-AG در مدل ضربه مغزی با افت۱ درجه سانتی‌گراد در دمای بدن همراه بوده است (۴۶) هر چند JZL-184 باعث افزایش 2-AG می‌شود ولی با مطالعه Katz میزان افت درجه حرارت هم‌خوانی ندارد که احتمالاً مربوط به نوع آسیب مغزی استفاده شده می‌باشد. بنابراین، بسیار ممکن است که هیپوترمی مغز به‌طور قابل‌توجهی در اثرات محافظتی آگونیست‌های کانابینوئیدی به‌صورت اگزوژن در برابر آسیب ایسکمیک نقش داشته، و مکانیسم این اثر مشخص نیست، با این حال، احتمالاً می‌تواند تأثیراتی بر فعالیت نیتریک اکسید سنتاز (NOS) داشته باشد زیرا اثر هیپوترمی THC در موش-های فاقد nNOS از بین می‌رود (۴۷). در موش‌های مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک، هیپوترمی باعث کاهش ترشح سایتوکاین التهابی IL-1β، شده و پاسخ‌های التهابی را مهار نموده و از آپوپتوز عصبی جلوگیری نموده و از این طریق نتایج درمانی مطلوب را ایجاد کرده است (۴۸). تحقیقات قبلی در مورد هیپوترمی فارماکولوژیکی اثرات محافظتی در مغز را در هر دو مدل سکته‌مغزی ایسکمیک و هموراژیک نشان داده‌اند (۴۹،۵۰). برجسته‌ترین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-1β، IL-6 و TNF-α هستند که با هیپوترمی جسمی یا دارویی کاهش می‌یابند (۵۱). با توجه به اینکه نحوه وقوع سکته مغزی در انسان بیشتر به‌صورت ایجاد ایسکمی و بعد برقراری جریان مجدد خون‌رسانی (ایسکمی – ریپرفیوژن) است بهتر بود مدل سکته مغزی مانند مدل انسانی قید شده بود که این موضوع در تحقیقات بعدی مدنظر خواهد بود.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

نتیجه‌گیری

نتیجه حاصل از این تحقیق ارائه نتایج جدید ناشی از ترکیب JZL-184 با ایجاد هیپوترمی دارویی، در مدل سکته مغزی ایسکمیک بوده. در این مطالعه ما نشان دادیم که هیپوترمی ناشی از JZL-84 باعث بهبود عملکرد رفتاری در موش‌ها شده است. هم‌چنین عوارض جانبی ناشی از هیپوترمی ایجاد شده با سرم سرد یا سرد نمودن تمام بدن، مانند لرز و زمان بر بودن را ندارد. در ضمن این ماده همراه با کاهش درجه حرارت بدن، نیز اثرات ضد دردی و ضدالتهابی دارد. لذا این ترکیب می‌تواند پس از کارآزمایی بالینی، به‌عنوان یک ماده جدید در درمان بیماران سکته مغزی با فواید چندگانه مورد استفاده قرار گیرد.

سپاس‌گزاری

این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه تحقیقاتی مقطع دکترای پژوهشی فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می‌باشد. بدین وسیله از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان صمیمانه قدردانی می‌شود.

حامی مالی: معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1- Giuliani D, Leone S, Mioni C, Bazzani C, Zaffe D, Botticelli AR, et al. ***Broad Therapeutic Treatment Window of [Nle(4), D-Phe(7)]alpha-melanocyte-stimulating Hormone for Long-Lasting Protection Against Ischemic Stroke, in Mongolian Gerbils.*** Eur J Pharmacol 2006; 538(1-3): 48-56.

2- Ansara AJ, Nisly SA, Arif SA, Koehler JM, Nordmeyer ST. ***Aspirin Dosing for the Prevention and Treatment of Ischemic Stroke: An Indication-Specific Review of the Literature.*** Ann Pharmacother 2010; 44(5): 851-62.

3- Arnarsdottir L, Hjalmarsson C, Bokemark L, Andersson B. ***Comparative Evaluation of Treatment with Low-Dose Aspirin Plus Dipyridamole versus Aspirin only in Patients with Acute Ischaemic Stroke.*** BMC Neurology 2012; 12: 67.

4- Schlosburg JE, Blankman JL, Long JZ, Nomura DK, Pan B, Kinsey SG, et al. ***Chronic Monoacylglycerol Lipase Blockade Causes Functional Antagonism of the Endocannabinoid System***. Nat Neurosci 2010; 13(9): 1113-9.

5- Song J, Kyriakatos A, El Manira A. ***Gating the Polarity of Endocannabinoid-Mediated Synaptic Plasticity by Nitric Oxide in the Spinal Locomotor Network.*** J Neurosci 2012; 32(15): 5097-105.

6- Huber M, Duan HL, Chandra A, Li F, Wu L, Guan L, et al. ***Hypothermia in stroke therapy: Systemic versus local application.*** In Hypoxia and Human Diseases 2017 Feb 1. IntechOpen.

7- Hemmen TM, Lyden PD. ***Hypothermia after Acute Ischemic Stroke.*** J Neurotrauma 2009; 26(3): 387-91.

8- Gunn AJ, Bennet L. ***Timing Still Key to Treating Hypoxic Ischaemic Brain Injury.*** Lancet Neurol 2016; 15(2): 126-7.

9- Clark DL, Penner M, Orellana-Jordan IM, Colbourne F. ***Comparison of 12, 24 and 48 H of Systemic***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

Hypothermia on Outcome after Permanent Focal Ischemia in Rat. Exp Neurol 2008; 212(2): 386-92.

10- Krieger DW, Yenari MA. ***Therapeutic Hypothermia for Acute Ischemic Stroke: What Do Laboratory Studies Teach Us?*** Stroke 2004; 35(6): 1482-9.

11- Maier CM, Sun GH, Kunis D, Yenari MA, Steinberg GK. ***Delayed Induction and Long-Term Effects of Mild Hypothermia in a Focal Model of Transient Cerebral Ischemia: Neurological Outcome and Infarct Size.*** J Neurosurg 2001; 94(1): 90-6.

12- Dietrich WD, Bramlett HM. ***The Evidence for Hypothermia as a Neuroprotectant in Traumatic Brain Injury.*** Neurotherapeutics 2010; 7(1): 43-50.

13- Hamann GF, Burggraf D, Martens HK, Liebetrau M, Jäger G, Wunderlich N, et al. ***Mild to Moderate Hypothermia Prevents Microvascular Basal Lamina Antigen Loss in Experimental Focal Cerebral Ischemia***. Stroke 2004; 35(3): 764-9.

14- Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. ***Moderate Hypothermia in the Treatment of Patients with Severe Middle Cerebral Artery Infarction.*** Stroke 1998; 29(12): 2461-6.

15- Hemmen TM, Rapp KS, Emond JA, Raman R, Lyden PD. ***Analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Tissue Plasminogen Activator Studies Following European Cooperative Acute Stroke Study III Patient Selection Criteria***. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 19(4): 290-3.

16- Hatamabadi HR, Mansouri H, Asarzadegan F, Shojaee M. ***Barriers to on Time Delivery of Thrombolytic Therapy***. J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(102): 107-10. [Persian]

17- Tang XN, Yenari MA. ***Hypothermia as a Cytoprotective Strategy in Ischemic Tissue Injury.*** Ageing Res Rev 2010; 9(1): 61-68.

18- Long JZ, Li W, Booker L, Burston JJ, Kinsey SG, Schlosburg JE, et al. ***Selective Blockade of 2-Arachidonoylglycerol Hydrolysis Produces Cannabinoid Behavioral Effects.*** Nat Chem Biol 2009; 5(1): 37-44.

19- Mulvihill MM, Nomura DK. ***Therapeutic Potential of Monoacylglycerol Lipase Inhibitors***. Life Sci 2013; 92(8-9): 492-7.

20- Compton DR, Gold LH, Ward SJ, Balster RL, Martin BR. ***Aminoalkylindole Analogs: Cannabimimetic Activity of a Class of Compounds Structurally Distinct from Delta 9-Tetrahydrocannabinol.*** J Pharmacol Exp Ther 1992; 263(3): 1118-26.

21- Hillard CJ, Manna S, Greenberg MJ, DiCamelli R, Ross RA, Stevenson LA, et al. ***Synthesis and Characterization of Potent and Selective Agonists of the Neuronal Cannabinoid Receptor (CB1).*** J Pharmacol Exp Ther 1999; 289(3): 1427-33.

22- Schönenberger S, Uhlmann L, Hacke W, Schieber S, Mundiyanapurath S, Purrucker JC, et al. ***Effect of Conscious Sedation vs General Anesthesia on Early Neurological Improvement among Patients with Ischemic Stroke Undergoing Endovascular Thrombectomy: A Randomized Clinical Trial.*** JAMA 2016; 316(19): 1986-96.

23- Froehler MT, Ovbiagele B. ***Therapeutic Hypothermia for Acute Ischemic Stroke***. Expert Rev Cardiovasc Ther 2010; 8(4): 593-603.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

24- Sessler DI. ***Defeating Normal Thermoregulatory Defenses: Induction of Therapeutic Hypothermia***. Stroke 2009; 40(11): e614-e21.

25- Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O, et al. ***Targeted Temperature Management in the ICU: Guidelines from a French Expert Panel***. Ann Intensive Care 2017; 7(1): 70.

26- Hillard CJ. ***Role of Cannabinoids and Endocannabinoids in Cerebral Ischemia***. Curr Pharm Des 2008; 14(23): 2347-61.

27- Berger C, Xia F, Schabitz WR, Schwab S, Grau A. ***High-Dose Aspirin is Neuroprotective in a Rat Focal Ischemia Model.*** Brain Res 2004; 998(2): 237-42.

28- Allahtavakoli M, Amin F, Esmaeeli-Nadimi A, Shamsizadeh A, Kazemi-Arababadi M, Kennedy D. ***Ascorbic Acid Reduces the Adverse Effects of Delayed Administration of Tissue Plasminogen Activator in a Rat Stroke Model.*** Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015; 117(5): 335-9.

29- Wolfensohn S, Lioyd M. ***Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare***. 2st ed. Blackwell Science; 1997: 169-217.

30- Bouet V, Boulouard M, Toutain J, Divoux D, Bernaudin M, Schumann-Bard P, et al. ***The Adhesive Removal Test: A Sensitive Method to Assess Sensorimotor Deficits in Mice.*** Nat protoc 2009; 4(10): 1560-4.

31- Balkaya M, Kröber JM, Rex A, Endres M. ***Assessing Post-Stroke Behavior in Mouse Models of Focal Ischemia.*** J Cereb Blood Flow Metab 2013; 33(3): 330-8.

32- Caltana L, Saez TM, Aronne MP, Brusco A. ***Cannabinoid Receptor Type 1 Agonist ACEA Improves Motor Recovery and Protects Neurons in Ischemic Stroke in Mice.*** J Neurochem 2015; 135(3): 616-29.

33- Kurisu K, Yenari MA. ***Therapeutic Hypothermia for Ischemic Stroke; Pathophysiology and Future Promise.*** Neuropharmacology 2018; 134: 302-9.

34- Zhao Y, Wei ZZ, Lee JH, Gu X, Sun J, Dix TA, et al. ***Pharmacological Hypothermia Induced Neurovascular Protection after Severe Stroke of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice.*** Exp Neurol 2020; 325: 113133.

35- Ji X, Luo Y, Ling F, Stetler RA, Lan J, Cao G, et al. ***Mild Hypothermia Diminishes Oxidative DNA Damage and Pro-Death Signaling Events after Cerebral Ischemia: A Mechanism for Neuroprotection***. Front Biosci 2007; 12: 1737-47.

36- Kunos G. ***Understanding Metabolic Homeostasis and Imbalance: What is the Role of the Endocannabinoid System?.*** Am J Med 2007; 120(9 Suppl 1): S18-24.

37- Gorzalka BB, Hill MN, Hillard CJ. ***Regulation of Endocannabinoid Signaling by Stress: Implications for Stress-Related Affective Disorders.*** Neurosci Biobehav Rev 2008; 32(6): 1152-60.

38- Caulfield MP, Brown DA. ***Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Ca Current in NG108-15 Neuroblastoma Cells via a Pertussis Toxin-Sensitive Mechanism.*** Br J Pharmacol 1992; 106(2): 231-232.

39- Nogueron MI, Porgilsson B, Schneider WE, Stucky CL, Hillard CJ. ***Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Depolarization-Induced Calcium Influx in Cerebellar Granule Neurons.*** J Neurochem 2001; 79(2): 371-81.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

40- Shen M, Piser TM, Seybold VS, Thayer SA. ***Cannabinoid Receptor Agonists Inhibit Glutamatergic Synaptic Transmission in Rat Hippocampal Cultures.*** J Neurosci 1996; 16(14): 4322-34.

41- Gebremedhin D, Lange AR, Campbell WB, Hillard CJ, Harder DR. ***Cannabinoid CB1 Receptor of Cat Cerebral Arterial Muscle Functions to Inhibit L-Type Ca2+ Channel Current.*** Am J Physiol 1999; 276(6): H2085-93.

42- Yenari MA, Hemmen TM. ***Therapeutic Hypothermia for Brain Ischemia: Where Have we Come and Where do we Go?*** Stroke 2010; 41(10 Suppl): S72-S74.

43- Linares G, Mayer SA. ***Hypothermia for the Treatment of Ischemic and Hemorrhagic Stroke***. Crit Care Med 2009; 37(7): S243-9.

44- Lee JH, Zhang J, Yu SP. ***Neuroprotective Mechanisms and Translational Potential of Therapeutic Hypothermia in the Treatment of Ischemic Stroke***. Neural Regen Res 2017; 12(3): 341-50.

45- Leker RR, Gai N, Mechoulam R, Ovadia H. ***Drug-Induced Hypothermia Reduces Ischemic Damage: Effects of the Cannabinoid HU-210.*** Stroke 2003; 34(8): 2000-6.

46- Katz PS, Sulzer JK, Impastato RA, Teng SX, Rogers EK, Molina PE. ***Endocannabinoid Degradation Inhibition Improves Neurobehavioral Function, Blood–Brain Barrier Integrity, And Neuroinflammation following Mild Traumatic Brain Injury.*** J Neurotrauma 2015; 32(5): 297-306.

47- Azad SC, Marsicano G, Eberlein I, Putzke J, Zieglgänsberger W, Spanagel R, et al. ***Differential Role of the Nitric Oxide Pathway on Δ9-THC-Induced Central Nervous System Effects in the Mouse.*** European Journal of Neuroscience 2001; 13(3): 561-8.

48- Sun H, Cai J, Shen S, Ren X. ***Hypothermia Treatment Ameliorated Cyclin-Dependent Kinase 5-Mediated Inflammation in Ischemic Stroke and Improved Outcomes in Ischemic Stroke Patients.*** Clinics (Sao Paulo) 2019; 74: e938.

49- 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.*** FASEB J 2012; 26(7): 2799-810.

50- Wei S, Sun J, Li J, Wang L, Hall CL, Dix TA, et al. ***Acute and Delayed Protective Effects of Pharmacologically Induced Hypothermia in an Intracerebral Hemorrhage Stroke Model of Mice***. Neuroscience 2013; 252: 489-500.

51- Ceulemans A-G ,Zgavc T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y. ***The Dual Role of the Neuroinflammatory Response After Ischemic Stroke: Modulatory Effects of Hypothermia.*** J Neuroinflammation 2010; 7: 74.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 28| NO 2 | May 2020

Received: 25 Dec 2019
Accepted: 8 Feb 2020

Effect of Hypothermia by JZL-184 on Muscle Strength and Sensory-Motor Dysfunction in Permanent Middle Cerebral Artery Ischemia Model in Male Mice

Mohammad Reza Rahmani[†1], Mohammad Allahtavakoli[2]

Original Article

Introduction: Currently, there is no effective and comprehensive treatment for ischemic stroke. There is strong clinical evidence for the benefits of hypothermia in neuroprotection. Therefore, the present study aimed to determine the effect of mild non-invasive hypothermia by JZL-184 on behavioral improvement in stroke rats.

Methods: This study was performed on 5 groups of male mice weighing 25-30 g. The groups were as follows: 1- Healthy group 2- Control group (Stroke) 3- Stroke + DMSO solvent 4- Stroke + Aspirin (40mg /kg) 5- Stroke + JZL-184 (16mg / kg) (n = 8 per group). The drugs were injected intraperitoneally immediately after the stroke. At the times before (time zero) and at 5, 24 and 48 h after stroke induction, body temperature, behavioral testing, including muscle strength and sensory-motor dysfunction were measured. Data were analyzed by SPSS version 18 software and Two-way ANOVA test ($P \leq 0.05$).

Results: JZL-184 decreased body temperature at 5, 24 and 48 hours compared to intact and control groups ($p < 0.001$). Injection JZL-184 and Aspirin improved muscle strength and sensory-motor function ($p < 0.001$) compared to the control group. Aspirin also improved behavioral tests compared to the control group ($p < 0.01$), but did not show any effect on the body temperature compared to the intact group at time 48. Only in JZL-184 group, the behavioral tests score was similar to the intact group at the 48 h after stroke.

Conclusion: JZL-184 may have been able to improve neuronal function by hypothermia induced by the agonist effects of cannabinoid receptor 1 (CB1), thereby improving muscle strength and sensory-motor function after cerebral ischemia.

Keywords: Stroke, JZL-184, Hypothermia, Ischemia.

Citation: Rahmani MR, Allahtavakoli M. **Effect of Hypothermia by JZL-184 on Muscle Strength and Sensory-Motor Dysfunction in Permanent Middle Cerebral Artery Ischemia Model in Male Mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2020; 28(2): 2351-62.

[1]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

[2]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

***Corresponding author: Tel:**09131913659**, email:** drrahmani.1347@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOI: 10.18502/ssu.v28i2.3475]