

بررسی بهبودی عملکردی ناشی از دپرنیل در ضایعه نخاعی کنتوزیون در رت

اسماعیل ایزدپناه^۱، فردین فتحی^۲، محمد جعفر رضایی^۳، علیرضا عسگری^۴

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشجوی PhD فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، تهران، ایران

۲. دانشیار گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، (مؤلف مسؤول) تلفن: ۰۸۷۱-۶۱۳۱۳۱۲ farfath@gmail.com

۳. استادیار گروه علوم تشریح، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران،

۴. استاد گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: در این مطالعه، بهبودی عملکردی ناشی از (-) - دپرنیل در مدل ضایعه نخاعی کنتوزیون^۱ در رت ماده بررسی شد.

روش بررسی: تعداد ۱۸ رت ماده سالم نژاد Sprague Dawley وارد مطالعه شدند و به صورت تصادفی و مساوی (n=۶) به گروههای کنترل، شم و (-) - دپرنیل تقسیم شدند. همه حیوانات در سطح مهره T13 لامینکتومی شدند. در گروههای کنترل و (-) - دپرنیل، ضایعه کنتوزیون بر اساس تکنیک weight dropping ایجاد گردید. (-) - دپرنیل با دوز ۰/۱ mg/kg/day در گروه (-) - دپرنیل و در گروه کنترل به همان میزان نرمال سالیین به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز تزریق گردید. تست حرکتی^۲ BBB، در روز اول بعد از ایجاد ضایعه و در آخر هر هفته تا پایان هفته هشتم در همه گروهها انجام شد. حجم بافت باقیمانده و تعداد نورونهای حرکتی در محل ضایعه محاسبه و با هم مقایسه گردیدند.

یافته‌ها: توانایی حرکتی گروه دریافت کننده (-) - دپرنیل در مقایسه با گروه کنترل در همه زمانها غیر از روز اول، به طور معنی‌داری افزایش نشان داد. در بررسی بافت باقیمانده نخاع و تعداد متوسط نورونهای حرکتی هم افزایش معنی‌داری در گروه (-) - دپرنیل نسبت به کنترل مشاهده شد ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که تجویز دپرنیل احتمالاً با حفظ نورونهای حرکتی و ماده سفید نخاع باعث بهبودی حرکتی در مدل ضایعه نخاعی کنتوزیون در رت ماده می‌شود.

کلیدواژه‌ها: دپرنیل، ضایعه نخاعی، کنتوزیون

وصول مقاله: ۸۸/۹/۳۰ اصلاحیه نهایی: ۸۸/۱۰/۷ پذیرش مقاله: ۸۸/۱۰/۷

مقدمه

آسیب نخاعی حاد تروماتیک یک حادثه ناگهانی و غیره منتظره است که نتایج آن اغلب برای تمام عمر بیمار باقی می ماند و به راههای مختلف نه تنها بیمار، بلکه اعضای خانواده و جامعه را هم تحت تأثیر قرار می دهد. تقریباً نصف بیماران مبتلا به ضایعات نخاعی^۱ مردان جوان هستند که در ابتدای سن بالندگی و پویایی می باشند. هزینه اولیه بستری شدن و مراقبتهای درمانی بعدی بسیار زیاد بوده و لذا توسعه درمانهای مؤثر برای SCI می تواند منافع زیادی در بر داشته باشد (۱).

در پی ضایعات وارده به بافت عصبی (از جمله نخاع) بخشی از سلولهای عصبی و نیز سلولهای گلیال در اثر آسیب سلولی ثانویه از بین می روند، لذا جهت فراهم نمودن حداکثر بهبودی عملکردی بعد از ضایعات نخاعی، محدود کردن آسیب سلولی ثانویه و ارتقاء پلاستی سیتی مدارهای زنده از طریق دستورالعمل های توان بخشی ضروری است (۲).

مطالعات نشان داده اند که آپوپتوز در طی فاز ثانویه و مزمن آسیب نخاعی، یک نقش اساسی در پیشرفت ضایعه و مشکلات رفتاری بعد از ضایعات نخاعی دارد (۳و۴). بنابراین، در طی فاز ثانویه، یک فرصت عالی جهت مداخله با فاکتورهایی که می توانند سلولهای عصبی و گلیال در خطر را نجات دهند، فراهم است و هر عاملی که بتواند بطور مؤثرتری از مرگ نورونها در این فاز، جلوگیری کند، می تواند اثرات مفیدی در بهبود عملکردی بعد از ضایعات نخاعی داشته باشد. فاکتورهای نوروپروتکتیو زیادی وجود دارند که از جمله آنها می توان به مواد خنثی کننده رادیکالهای آزاد (۵)، مواد ضد سمیت سلولی (۶)، مهارکننده های

آپوپتوزیس (۷)، عوامل ضد التهاب (۸)، شلاته کننده های فلزات (۹)، عوامل مؤثر بر کانالهای یونی (۱۰) و نوروتروفینهای اگزوزن اشاره کرد. نوروتروفینهای اگزوزن در نجات سلولهایی که حمایت نوروتروفیک خود را از دست داده اند، کمک کننده هستند. نوروتروفینهایی که با موفقیت نسبی در ضایعات نخاعی استفاده شده اند شامل؛ NGF^۲، GDNF^۳، NT3^۴، NT4/5^۵، CNTF^۶، FGF^۷ و BDNF^۸ (۱۶-۱۱) می باشند. اما اگر فاکتوری پیدا شود که اکثر خواص عوامل بالا را یک جا داشته باشد و مهمتر اینکه در انسان بتواند به شیوه خوراکی مصرف شود و عوارض جانبی چندانی هم نداشته باشد، ارزش کلینیکی فراوانی خواهد داشت و پذیرش آن از طرف بیماران راحت تر خواهد بود. با این اوصاف توجه ما به (-) - دپرنیل، یک مهارکننده مونو آمینواکسیداز نوع B که اخیراً مطالعات زیادی، اثرات نوروپروتکتیو و القاء کنندگی عصبی آن را نشان داده اند جلب شد. این دارو اولین بار به همراه لوودوپا برای درمان پارکینسون مورد استفاده قرار گرفت. بعدها مشخص شد که خود (-) - دپرنیل به تنهایی نیز باعث کند شدن روند پیشرفت ضعف و ناتوانی در این بیماری می شود (۱۷و۱۸). (-) - دپرنیل تمایز به فونوتیپ نورونی در سلولهای بنیادین جنینی و سلولهای استرومایی مغز استخوان را القاء می کند (۱۹و۲۰)، از مرگ خود به خودی نورونی جلوگیری می نماید و رشد نوریت های نورونهای حرکتی نخاع را افزایش می دهد (۲۱). همچنین مشخص شده است که

2. Nerve growth Factor

3. Glial Cell driven neurotrophic factor

4. Neurotrophin-3

5. Neurotrophin-4/5

6. Ciliary neurotrophic factor

7. Fibroblast growth factor

8. Brain - derived neurotrophic factor

1. Spinal cord injury

دمیلینه شدن را ایجاد می‌کند که مشابه با آسیب نخاعی کنتوزیون در انسان است (۳۳ و ۳۲).

جهت ایجاد ضایعه نخاعی کنتوزیون از ۱۸ سر رت بالغ ماده نژاد Sprague Dawley به وزن تقریبی ۲۲۰ گرم استفاده شد. رت‌ها از مؤسسه رازی کرج تهیه و به طور تصادفی و مساوی به گروه‌های کنترل، دریافت‌کننده (-) - دپرنیل و شم تقسیم گردیدند. حیوانات در حیوانخانه با شرایط مطلوب و استاندارد با دوره‌های روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و بطور منفرد در یک قفس نگهداری شدند.

جراحی

ضایعه نخاعی کنتوزیون به روش weight dropping (۳۱) در سطح مهره T13 ایجاد گردید. مراقبت‌های بعد از ایجاد ضایعه شامل تزریق ۱۰ سانتی‌مترمکعب سرم رینگر لاکتات^۳ به صورت داخل صفاقی برای جلوگیری از دهیدراتاسیون، تزریق جنتامایسین به میزان ۸ mg/kg روزانه یک بار و به مدت ۷ روز جهت جلوگیری از عفونت‌های سیستم ادراری، تزریق مسکن روزانه دو بار به مدت ۲ روز جهت کاهش درد ناشی از ضایعه وارد شده، تخلیه مثانه حیوان با دست، روزانه ۲-۳ بار تا زمان بازگشت رفلکس تخلیه خود به خودی مثانه، به عمل آمد (۳۴). در گروه شم فقط لامینکتومی انجام شد. در گروه (-) - دپرنیل از یک ساعت بعد از ایجاد ضایعه تا ۱۴ روز (-) - دپرنیل (Sigma) با دوز ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بطور روزانه به صورت داخل صفاقی و در گروه شاهد حلال (-) - دپرنیل (نرمال سالین) به مدت ۱۴ روز تزریق شد. دوز مذکور در محدوده دوز انسانی این دارو است و همچنین بر اساس مقالات منتشر شده در زمینه (-) -

این دارو بقاء نورونهای دوپامینرژیک بعد از آسیب ناشی از MPTP^۱ (۲۲)، نورونهای نورآدرنرژیک بعد از آسیب ناشی N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzyl-amine (DSP-4) (۲۳) و نورونهای سروتونینرژیک بعد از آسیب ناشی از NMDA^۲ (۲۴) را افزایش می‌دهد. از طرفی (-) - دپرنیل مرگ نورونهای حرکتی فاسیال بعد از اکسوتومی در رت‌های نابالغ (۲۵) و تولید رادیکالهای آزاد را کاهش می‌دهد (۲۶). مطالعات دیگر نشان داده است که (-) - دپرنیل بیان فاکتورهای رشدی مانند NT-3 ، NGF ، BDNF و GDNF را افزایش می‌دهد (۲۸ و ۲۷ و ۲۰ و ۱۹) و در آسیب ناشی از ایسکمیک رپرفیوژن (ischemic reperfusion) (۲۹) و اکسوتومی (۳۰) در نخاع هم مؤثر است. اما تاکنون در مدل ضایعه کنتوزیون که شایعترین نوع ضایعه نخاعی در انسان است و ۲۵-۴۰٪ موارد ضایعه نخاعی در انسان را تشکیل می‌دهد (۳)، اثر این دارو گزارش نشده است. بنابراین در این مطالعه اثر (-) - دپرنیل در مدل ضایعه نخاعی کنتوزیون در رت بررسی شد.

روش بررسی

آسیب نخاعی نوع کنتوزیون در اکثر موارد به علت جابجایی مهره یا دیسک بین مهره‌ای به داخل نخاع ایجاد می‌شود. بر این اساس چندین مدل برای شبیه سازی این آسیب ابداع شده است که متداول‌ترین آنها، مدل weight dropping در رت است (۳۱ و ۳). این مدل در حیوانات یک الگوی قابل پیش‌بینی آسیب پیشرونده گلیالی و نورونی، آسیب عروقی، تخریب اکسونی و

1. Lactated ringer's solution

1. 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro pyridine
2. N- Methyl-D-aspartic acid

نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS 16.0 با هم مقایسه شدند و با استفاده از نرم افزار Excel 2003 نمودارها رسم گردیدند. در مورد نتایج تست رفتاری، تست نرمالیتی تایید نشد، بنابراین از تست ناپارامتریک کروسکال والیس استفاده شد. برای مقایسه تعداد نورونهای حرکتی از ANOVA یک طرفه و در مورد مقایسه حجم حفره و حجم بافت باقیمانده با گروه کنترل از T-test استفاده و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مشاهدات رفتاری

بعد از ایجاد ضایعه، موشها فلج شدند و یک روز بعد از ضایعه و سپس هر هفته یکبار به مدت ۴ دقیقه از حرکات آنها فیلمبرداری و بر اساس معیارهای تست BBB به توانایی حرکتی آنها امتیاز داده شد. توانایی حرکتی هر دو گروه کنترل و (-) - دپرنیل نسبت به گروه شم بطور معنی داری کاهش یافت. همچنین توانایی حرکتی گروهی که (-) - دپرنیل دریافت کرده بود در همه زمانها غیر از روز اول بعد از ضایعه نسبت به گروه کنترل به صورت معنی داری ($P < 0.05$) افزایش نشان داد (نمودار ۱).

بافت شناسی

تعیین حجم حفره

از مقاطع پشت سرهم در محل ضایعه عکس گرفته شد (شکل ۱) و توسط نرم افزار Digimizer (یک نرم افزار آنالیز تصویر می باشد که با اعمال کالیبراسیون مناسب، مساحت هر قسمتی از تصویر را می تواند به طور دقیق محاسبه کند) مساحت متوسط حفره بدست آمد، سپس در طول حفره ضرب گردید و تخمینی از حجم حفره بدست آمد. حجم متوسط حفره در گروه کنترل

دپرنیل (۱۷ و ۲۹) و مطالعه پایلوت انتخاب شده است. تست رفتاری BBB یک تست رفتاری استاندارد، حساس و قابل اعتماد ۲۱ مرحله ای است که توسط سه محقق بنام های BASSO، Beattie و Bresnahan ابداع گردیده است (۳۵). از روز اول بعد از ایجاد ضایعه و بعد به صورت هفتگی در همه گروهها به عمل آمد و به حرکات موشها بر اساس جدول امتیاز دهی این تست رفتاری به صورت یک سویه کور امتیاز داده شد. در پایان هفته هشتم حیوانات به طور عمیق بیهوش شدند و پرفیوژن قلبی بوسیله نرمال سالین (۱۰۰ میلی لیتر) و پارافرم آلدئید ۴٪ (۲۰۰ میلی لیتر) صورت گرفت و در نهایت نخاع محل ضایعه دیده خارج شد و یک شب در پارافرم آلدئید، بعد به مدت ۸ ساعت در سوکروز ۱۰٪ و بعد به مدت یک شب به ترتیب در سوکروز ۲۰ و ۳۰٪ در دمای ۴ درجه سانتیگراد قرار داده شد و در نهایت در ماده OCT (ماده مخصوص قالب گیری در دستگاه CRYOCUT) قالب گیری شده و با نیتروژن مایع فریز شد و در ۸۰- درجه سانتیگراد تا زمان برش نگهداری گردید.

نمونه های نخاع با دستگاه CRYOCUT Leica 1800 با ضخامت ۲۰ میکرومتر بطور عرضی برش زده و برشها به نسبت ۱ به ۴ روی لامهای ژلاتینه قرار داده شدند. بعد از خشک شدن با کرسیل فست ویولت رنگ آمیزی صورت گرفت و از مقاطع نخاع جهت تعیین حجم حفره و شمارش نورونی عکس گرفته شد. معیار شمارش، نورونهای حرکتی سالم در لامینای IX شاخ قدامی جانبی نخاع دارای سیتوپلاسم زیاد، هسته و هستک مشخص و همچنین قطر متوسط بیشتر از ۲۵ میکرومتر در نظر گرفته شد (۳۶ و ۲۹).

باقیمانده در گروهی که (-) - دپرنیل دریافت کرده بود به صورت معنی‌داری ($P < 0.05$) بیشتر از گروه کنترل بود (نمودار ۲).

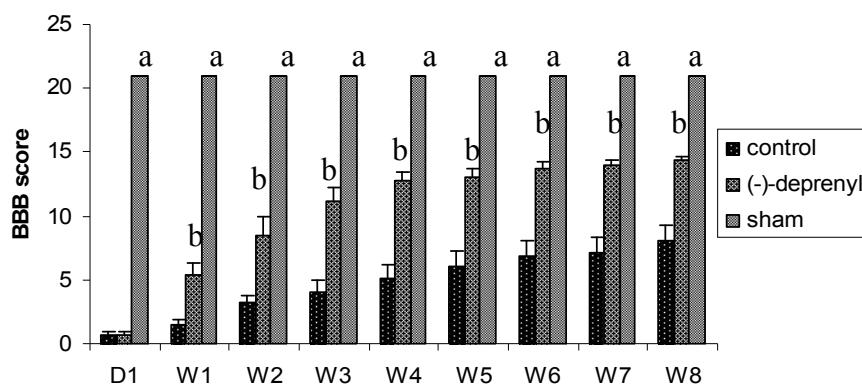
شمارش نرونی

بر اساس مشخصات گفته شده در بالا حدود ۵ mm از نخاع محل ضایعه از نظر وجود نورونهای حرکتی سالم، بررسی و نورونهای سالم در دو گروه کنترل و (-) - دپرنیل شمارش شد و با یکدیگر و با گروه شم مقایسه گردیدند. تعداد نورونهای سالم در هر دو گروه (-) - دپرنیل و کنترل به میزان خیلی زیادی نسبت به گروه شم کاهش یافته بود و اختلاف معنی‌دار بود ($p < 0.05$) با این وجود، تعداد نورونهای سالم در گروه (-) - دپرنیل نسبت به کنترل هم بطور معنی‌داری افزایش نشان داد (نمودار ۳).

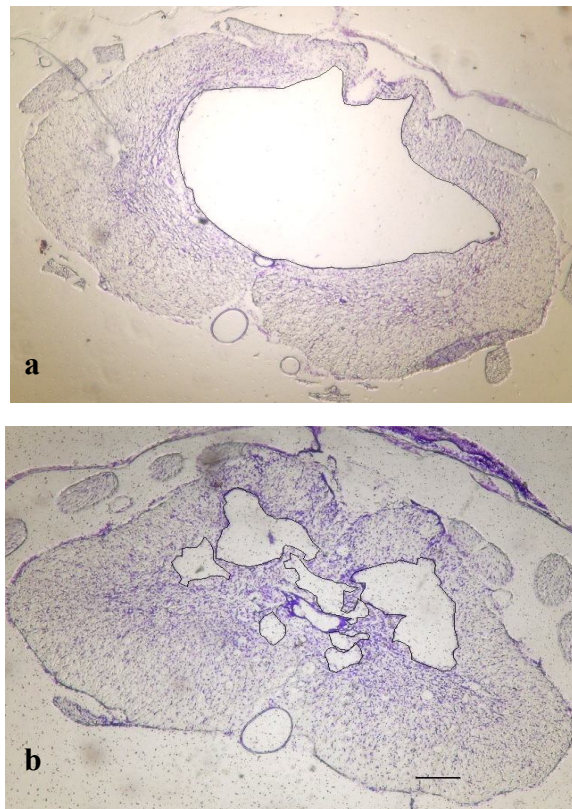
۰/۵۸۴ ± ۰/۰۷۹۲ میلی متر مکعب و در گروه (-) - دپرنیل ۰/۶۹۷ ± ۰/۰۴۳۹ میلی متر مکعب بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$).

تعیین حجم باقیمانده نخاع در محل ضایعه

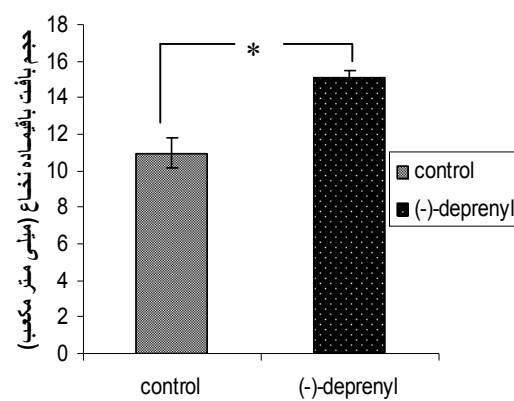
در بررسی مقاطع تهیه شده جهت اندازه‌گیری حجم حفره، مشخص شد که حداکثر طول حفره در گروه کنترل حدود ۲ میلی‌متر و حداکثر گسترش ضایعه بعد از دو ماه حدود ۲/۵ میلی‌متر از نقطه مرکزی ضایعه است، بنابراین در این مرحله، حجم نخاع در یک طول مشخص (۲/۵ میلی‌متر از طرفین مرکز ضایعه) از هر دو گروه کنترل و (-) - دپرنیل محاسبه و با هم مقایسه گردید. جهت انجام این کار مساحت متوسط نخاع در محل ضایعه محاسبه و در طول ۵ mm ضرب و حجم حفره از آن کم گردید و در نتیجه میزان حجم باقیمانده نخاع در محل ضایعه بدست آمد. میزان حجم بافت



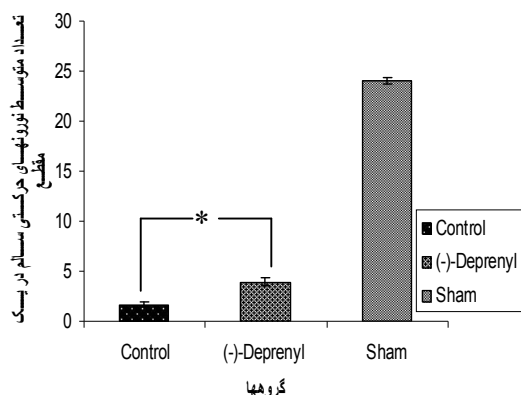
نمودار ۱- مقایسه میزان توانایی حرکتی بین گروه شم، کنترل و دپرنیل در مقیاس BBB (a) تفاوت معنی‌دار بین گروه شم با گروههای کنترل و (-) - دپرنیل و b تفاوت معنی‌دار بین گروه کنترل با (-) - دپرنیل ($P < 0.05$).



شکل ۱: تصاویر مربوط به حفره تشکیل شده در نخاع که با استفاده از کرسیل فست ویولت رنگ آمیزی شده است. a گروه کنترل. b گروه (-)-دپرنیل. خط نشانه برابر با ۲۰۰ میکرومتر است.



نمودار ۲: مقایسه حجم باقیمانده نخاع در گروه کنترل و (-)-دپرنیل بر حسب میلی متر مکعب



نمودار ۳- مقایسه تعداد نوروتهای حرکتی سالم در یک مقطع نخاع در گروه کنترل، (-)-دپرنیل و شم ($P < 0.05$).

بحث

در این مطالعه اثر (-)-دپرنیل (یک مهارکننده مونو آمینواکسیداز نوع B) روی مدل ضایعه نخاعی کتوزیون بررسی شد.

این دارو اولین بار به صورت همراه با لوودوپا برای درمان پارکینسون مورد استفاده قرار گرفت. بعدها مشخص شد که خود (-)-دپرنیل به تنهایی نیز باعث کند شدن روند پیشرفت ضعف و ناتوانی در این بیماری می شود (۱۷ و ۱۸). مطالعات نشان داده است که این دارو فعالیت نوروپروتکتیو دارد و فعالیت نوروپروتکتیوی آن ناشی از اثر ضد آپوپتوزی آن می باشد. همچنین نشان داده است که این دارو در غلظت های بالا (غلظت 10^{-3} مولار) آپوپتوز را القاء می کند (۳۷ و ۱۷). بر این اساس، در این مطالعه از دوز 0.1 میلی گرم بر کیلوگرم در روز استفاده شد. این دوز، غلظت کمتر از 10^{-3} مولار (-)-دپرنیل را در بدن حیوان ایجاد می کند.

با توجه به مطالعات گذشته احتمالاً بهبود عملکردی ناشی از (-)-دپرنیل را می توان به طرق زیر بیان نمود، اول اینکه چون تعداد نوروتهای سالم در گروه دریافت کننده (-)-دپرنیل بیشتر است، بخشی از بهبودی

عملکردی را می توان به حفاظت نوروتهای حرکتی در برابر عوامل آسیب رسانی مثل رادیکالهای آزاد در نخاع نسبت داد که در اثر کاهش این رادیکالها بوسیله (-)-دپرنیل ایجاد شده است. این اثر تأیید کننده نتیجه مطالعه Ravikumar و همکاران است که گزارش کردند (-)-دپرنیل با دوز 0.1 میلی گرم بر کیلوگرم نوروتهای حرکتی نخاع را از آسیب ناشی از ایسکمیک رپرفیوژن محافظت می نماید. این محققین گزارش کردند که بین تعداد نوروتهای حرکتی در گروه تحت درمان با (-)-دپرنیل با گروه سالم تفاوت معنی داری وجود نداشت، یعنی اینکه به طور کامل نوروتهای حرکتی را از آسیب ناشی از ایسکمیک رپرفیوژن محافظت کرده بود (۲۹). در مطالعه حاضر، تعداد نوروتهای سالم در محل آسیب در گروه تحت درمان با (-)-دپرنیل نسبت به گروه شاهد افزایش و نسبت به گروه شم به طور معنی داری کاهش پیدا کرده بود، این بدان معنی است که (-)-دپرنیل در این نوع آسیب بطور نسبی از نوروتهای حرکتی محافظت نموده است که احتمالاً ناشی از ماهیت متفاوت آسیب در این مطالعه است. از طرفی نشان داده شده است که آپوپتوز یک نقش اساسی در آسیب ثانویه

طناب نخاعی و مشکلات رفتاری بعد از ضایعه نخاعی دارد (۴) و چون (-) - دپرنیل در دوزهای پایین اثر ضد آپوپتوزی دارد (۱۷)، احتمالاً در تحقیق حاضر بخشی از افزایش بقاء نورونهای حرکتی نخاع ناشی از اثر ضد آپوپتوزی آن باشد.

دوم اینکه چون میزان باقیمانده نخاع در گروه دریافت کننده (-) - دپرنیل بیشتر از گروه کنترل است، احتمالاً بخش عمده بهبودی حرکتی ناشی از (-) - دپرنیل به حفظ ماده سفید و اینتر نورونهای موجود در نخاع مربوط می باشد که این امر می تواند بعلت کاهش رادیکالهای آزاد در محل آسیب و اثر ضد آپوپتوزی (-) - دپرنیل روی جسم سلولی فیبرهای ماده سفید در مراکز بالاتر ایجاد شده باشد. تعداد کم نورونهای حرکتی در گروه دریافت کننده (-) - دپرنیل، علارغم بهبودی نسبتاً خوب عملکردی (BBB حدود ۱۴) مؤید این ادعا است. این مسأله تأیید کننده گفته Schwab و Bartholdi است که اعلام کردند، علارغم اینکه ضایعه نخاعی باعث از بین رفتن سلولهای عصبی و گلیال زیادی در محل آسیب می شود، نقص عملکردی عمدتاً بعلت از بین رفتن اکسونهای صعودی و نزولی در اثر آسیب مستقیم و یا مکانیسمهای پیچیده آسیب ثانویه می باشد (۳۸). از طرفی، نشان داده شده است که در آسیب نخاعی، در اثر گسیختگی فیبرهای عصبی، حمایت نوروتروفیک نورونهای موجود در نخاع و مراکز بالاتر از بین می رود (۳۹ و ۴۰) بر این اساس Mitsui و همکاران فیروبلاستهای ترشح کننده BDNF و NT3 را به ضایعه نخاعی کنتوزیون پیوند کردند و گزارش نمودند که BBB گروه پیوند شده $8/2 \pm 0/7$ بود (۴۱). این در حالی است که BBB گروه دریافت کننده (-) - دپرنیل در

مطالعه ما $14/33 \pm 0/33$ بود که خیلی بیشتر از بهبودی حرکتی مشاهده شده در مطالعه آنها است. علت این اختلاف علاوه بر اینکه ضایعه نخاعی در مطالعه آنها در سطح مهره T8/9 ایجاد شده بود، احتمالاً اینست که فیروبلاستهای ترشح کننده BDNF و NT3 عمدتاً حمایت نوروتروفینی را برای نخاع فراهم می کنند، در حالی که (-) - دپرنیل علاوه بر القاء بیان نوروتروفینهای متعددی مانند NT-3، NGF، BDNF و GDNF (۲۸ و ۲۷ و ۲۰ و ۱۹)، اثر ضد آپوپتوزی و آنتی اکسیدانی هم دارد و احتمال دارد از طریق مجموع این اثرات، از مرگ جسم سلولی نورونهای موجود در محل ضایعه و مراکز بالاتر و به تبع آن ماده سفید جلوگیری نموده و زمینه را برای پلاستی سیتی نخاع (۲) فراهم نماید.

نتیجه گیری

در مجموع نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد که (-) - دپرنیل در مدل ضایعه نخاعی نوع کنتوزیون باعث بهبودی عملکردی می شود که احتمال دارد با اثر بر نورونهای حرکتی و حفظ ماده سفید نخاع، این اثر را اعمال کرده باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ... و مساعدت دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. نویسندگان مقاله بدینوسیله مراتب تشکر و قدردانی خود را نسبت به معاونت های پژوهشی دانشگاه های علوم پزشکی بقیه ... و علوم پزشکی کردستان، ابراز می دارند.

References

1. Taoka Y, Okajima K. Spinal cord injury in the rat. *Prog Neurobiol* 1998; 56:341-58.
2. Barami K, Diaz FG. Cellular transplantation and spinal cord injury. *Neurosurgery* 2000; 47:691-700.
3. Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv Physiol Educ* 2002; 26:238-55.
4. Stokes BT, Jakeman LB. Experimental modelling of human spinal cord injury: a model that crosses the species barrier and mimics the spectrum of human cytopathology. *Spinal Cord* 2002; 40:101-9.
5. Aoyama T, Hida K, Kuroda S, Seki T, Yano S, Shichinohe H, et al. Edaravone (MCI-186) scavenges reactive oxygen species and ameliorates tissue damage in the murine spinal cord injury model. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2008; 48: 539-45.
6. Lang-Lazdunski L, Heurteaux C, Dupont H, Widmann C, Lazdunski M. Prevention of ischemic spinal cord injury: comparative effects of magnesium sulfate and riluzole. *J Vasc Surg* 2000; 32: 179-89.
7. Colak A, Kaya M, Karaoglan A, Sağmanligil A, Akdemir O, Sahan E, et al. Calpain inhibitor AK 295 inhibits calpain-induced apoptosis and improves neurologic function after traumatic spinal cord injury in rats. *Neurocirugia (Astur)* 2009; 20: 245-54.
8. Zhou Z, Peng X, Insolera R, Fink DJ, and Mata M. IL-10 promotes neuronal survival following spinal cord injury. *Exp Neurol* 2009; 220: 183-90.
9. Zheng H, Youdim MB, Weiner LM, Fridkin M. Novel potential neuroprotective agents with both iron chelating and amino acid-based derivatives targeting central nervous system neurons. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1642-52.
10. Clutterbuck LA, Posada CG, Visintin C, Riddall DR, Lancaster B, Gane PJ, et al. Oxadiazolyindazole sodium channel modulators are neuroprotective toward hippocampal neurones. *J Med Chem* 2009; 52: 2694-707.
11. Namiki J, Kojima A, Tator CH. Effect of brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor, and neurotrophin-3 on functional recovery and regeneration after spinal cord injury in adult rats. *J Neurotrauma* 2000; 17: 1219-31.
12. Iannotti C, Ping Zhang Y, Shields CB, Han Y, Burke DA, Xu XM. A neuroprotective role of glial cell line-derived neurotrophic factor following moderate spinal cord contusion injury. *Exp Neurol* 2004; 189: 317-32.
13. Sharma HS. A select combination of neurotrophins enhances neuroprotection and functional recovery following spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1122: 95-111.
14. Lee TT, Green BA, Dietrich WD, Yezierski RP. Neuroprotective effects of basic fibroblast growth factor following spinal cord contusion injury in the rat. *J Neurotrauma* 1999; 16: 347-56.
15. Kobayashi NR, Fan DP, Giehl KM, Bedard AM, Wiegand SJ, Tetzlaff W. BDNF and NT-4/5 prevent atrophy of rat rubrospinal neurons after cervical axotomy, stimulate GAP-43 and α -tubulin mRNA expression, and promote axonal regeneration. *J Neurosci* 1997; 17: 9583-95.
16. Rezende AC, Vieira AS, Rogério F, Rezende LF, Boschero AC, Negro A, et al. Effects of systemic administration of ciliary neurotrophic factor on Bax and Bcl-2 proteins in the lumbar spinal cord of neonatal rats after sciatic nerve transection. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41: 1024-8.
17. Magyar K, Szende B. (-)-Deprenyl, a selective MAO-B inhibitor, with apoptotic and anti-apoptotic properties. *Neurotoxicology* 2004; 25: 233-42.
18. Xu L, Ma J, Seigel GM, Ma JX. L-Deprenyl, blocking apoptosis and regulating gene expression in cultured retinal neurons. *Biochem Pharmacol* 1999; 58: 1183-90.
19. Ghorbanian MT, Tiraihi T, Mesbah-Namin SA, Fathollahi Y. Selegiline is an efficient and potent inducer for bone marrow stromal cell differentiation into neuronal phenotype. *Neurol Res* 2009 May 6 [Epub ahead of print]
20. Esmaeili F, Tiraihi T, Movahedin M, Mowla SJ. Selegiline induces neuronal phenotype and neurotrophins expression in embryonic stem cells. *Rejuvenation Res* 2006; 9: 475-84.

21. Iwasaki, Y, Ikada K, Shiojima T, Kobayashi T, Tayaya N, and Kinoshita M. (-) Deprenyl enhances neurite outgrowth in cultured rat spinal ventral horn neurons. *J Neurol Sci* 1994; 125: 11-13.
22. Vizuete ML, Steffen V, Ayala A, Cano J, Machado A. Protective effect of (-) deprenyl against 1-methyl-4-phenylpyridinium neurotoxicity in rat striatum. *Neurosci Lett* 1993; 152: 113-116.
23. Zhang X, Zuo DM, and Yu P H. Neuroprotection by (-) deprenyl and N-Z-hexyl-N-methyl propargylamine on DSP-4, a neurotoxin induced degeneration of noradrenergic neurons in the rat locus ceruleus. *Neurosci Lett* 1995 186: 45-48.
24. Sprague JB, Nichols DE. Inhibition of MAO-B protects against MDMA induced neurotoxicity in the striatum. *Psychopharmacology* 1995; 118: 357-359.
25. Ju WY, Holland DP, Tatton WG. (-) -Deprenyl alters the time course of death of axotomized facial motoneurons and the hypertrophy of neighboring astrocytes in immature rats. *Exp Neurol* 1994; 126: 233-46.
26. Chiueh CC, Huang SJ, Murphy DL. Suppression of hydroxyl radical formation by MAO inhibitors: a novel possible neuroprotective mechanism in dopaminergic neurotoxicity. *J Neural Transm Suppl* 1994; 41: 189-96.
27. Eklblom J, Jossan SS, Ebendal T, Söderström S, Orelund L, Aquilonius SM. Expression of mRNA for neurotrophins and members of the trk family in the rat brain after treatment with L-deprenyl. *Acta Neurol Scand* 1993; 136: S 79-86.
28. Mizuta I, Ohta M, Ohta K, Nishimura M, Mizuta E, Hayashi K, et al. Selegiline and desmethylselegiline stimulate NGF, BDNF, and GDNF synthesis in cultured mouse astrocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 751-5.
29. Ravikumar R, Lakshmana MK, Rao BS, Meti BL, Bindu PN, Raju TR. (-)-Deprenyl attenuates spinal motor neuron degeneration and associated locomotor deficits in rats subjected to spinal cord ischemia. *Exp Neurol* 1998; 149: 123-9.
30. Iwasaki Y, Ikeda K, Shiojima T, Kobayashi T, Tagaya N, Kinoshita M. Deprenyl and pergolide rescue spinal motor neurons from axotomy-induced neuronal death in the neonatal rat. *Neurol Res* 1996; 18: 168-70.
31. Basso DM, Beattie MS, and Bresnahan, JC Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weightdrop device versus transection. *Exp Neurol* 1996; 139: 244-256.
32. Balentine JD. Pathology of experimental spinal cord trauma: I The necrotic lesion as a function of vascular injury. *Lab Invest* 1978; 39: 236-253.
33. Balentine JD, Pathology of experimental spinal cord trauma: II. Ultrastructure of axons and myelin. *Lab Invest* 1978; 39: 254-266.
34. Zurita M, Vaquero J. Functional recovery in chronic paraplegia after bone marrow stromal cells transplantation. *Neuroreport* 2004; 15: 1105-8.
35. Basso DM, Beattie MS, and Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma* 1995; 12: 1-21.
36. Copray S, Kernell D. Neurotrophins and trk-receptors in adult rat spinal motoneurons: differences related to cell size but not to 'slow/fast' specialization. *Neurosci Lett* 2000; 289: 217-20.
37. Szende B, Bökönyi G, Bocsi J, Kéri G, Timár F, Magyar K. Anti-apoptotic and apoptotic action of (-)-deprenyl and its metabolites. *J Neural Transm* 2001; 108: 25-33.
38. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996; 76: 319-70.
39. De la Cruz RR, Pastor AM, Delgado-García JM. Influence of the postsynaptic target on the functional properties of neurons in the adult mammalian central nervous system. *Rev Neurosci*. 1996; 7: 115-49.
40. Rich KM. Neuronal death after trophic factor deprivation. *J Neurotrauma* 1992; 9: S61-9.
41. Mitsui T, Fischer I, Shumsky JS, Murray M. Transplants of fibroblasts expressing BDNF and NT-3 promote recovery of bladder and hindlimb function following spinal contusion injury in rats. *Exp Neurol* 2005; 194: 410-31.