IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۳۹۸ ، دوره ۳، شماره ۳، پیاپی ۱۱، صفحه ۲۰۲-۱۹۶

مقاله پژوهشی

تعیین بازه زمانی فراز و فرود التهاب عصبی در موش صحرایی پس از اعمال ضربه مغزی کنترل شده

مژده رادپور، سمیرا چوپانی، حمید غلامی‌پوربدیع، محمد سیاح*

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

دریافت: ۷ اسفند ۹۸ پذیرش: ۲۱ اسفند ۱۳۹۸

چکیده

زمینه و هدف: بعد از سکته‌های مغزی و بیماری آلزایمر، اختلال‌های عصبی ناشی ازضربه‌مغزی، جزو شایعترین اختلال‌های عصبی تلقی می‌شوند. دستیابی به شیوه‌های موثر جلوگیری از عوارض ضربه‌مغزی نیازمند فهم کامل بیماری‌زایی این عارضه می‌باشد. خصوصیت بارز ضربه‌مغزی، التهاب عصبی است. در این راستا، اطلاع از بازه زمانی ایجاد و فروکش نمودن التهاب عصبی متعاقب ضربه‌مغزی راهگشا خواهد بود. در این مطالعه میزان بیان مغزی یکی از شاخص‌های اصلی التهاب عصبی یعنی عامل نکروز تومور آلفا (TNF-α) در زمان‌های مختلف پس از اِعمال ضربه‌مغزی در موش صحرایی اندازه‌گیری شد.

روش‌ها: به موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار، تحت بیهوشی، ضربه‌مغزی وارد شد. برای ایجاد ضربه‌مغزی از مدل Controlled Cortical Impact یا به اختصار CCI استفاده شد. ضربه با سرعت ۴/۵ متر در ثانیه بطور عمودی به ناحیه آهیانه–پس‌سری مغز اِعمال شد. ایجاد ضایعه با رنگ‌آمیزی بررسی شد. در زمان‌های ۰، ۳ ساعت، ۶ ساعت، ۲۴ ساعت و ۵ روز بعد از ضربه‌مغزی، ناحیه مغزی آسیب‌دیده جدا شد. بیان پروتئین TNF-α با روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: ضربه‌مغزی توانست ضایعه‌ای به عمق ۲ میلی‌متر در ناحیه آهیانه–پس‌سری ایجاد کند. بیان TNF-α در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت افزایش قابل‌توجهی یافت و با گروه‌های شم و کنترل تفاوت معنی‌داری داشت ($p < ۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: در موش صحرایی بیان پروتئین TNF-α فقط در چند ساعت اول بعد از ضربه‌مغزی در مدل CCI زیاد می‌شود. از این یافته می‌توان جهت بررسی کارآیی روش‌های دارویی یا غیردارویی در جلوگیری از بروز التهاب عصبی ناشی از ضربه‌مغزی در این مدل حیوانی استفاده نمود.

واژه‌های کلیدی: رنگ‌آمیزی، عامل نکروز تومور آلفا، وسترن بلات، CCI

مقدمه

ضربه مغزی[1] به نوعی از آسیب مغزی اطلاق می‌شود که در آن یک نیروی بیرونی به سطح مغز وارد شده و موجب آسیب عملکردی یا ساختاری مغز می‌گردد. ضربه مغزی یکی از مهمترین و معمول‌ترین دلایل مرگ یا ناتوانی در سراسر جهان به‌شمار می‌رود. آسیب به سر بسته با این‌که استخوان جمجمه شکسته شود یا سالم بماند به دودسته باز و بسته تقسیم می‌شود. در آسیب باز یک عامل نفوذی جمجمه را شکسته و وارد مغز می‌شود. ناتوانی‌های قابل توجه ناشی از آسیب سر، بار چشمگیری را بر سیستم مراقبت بهداشتی کشورها تحمیل می‌کند. شایعترین علت آسیب‌های به سر تصادفات جاده‌ای، سقوط از ارتفاع و خشونت هستند که در این میان تصادفات جاده‌ای بیشتر از دو عامل دیگر مسبب ایجاد ضربه مغزی می‌باشند. طبق آمارهای جهانی، تا سال ۲۰۱۶ در ایران از هر ۱۰۰ هزار نفر ۹۲۱ نفر دچار ضربه‌مغزی شده اند و به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر ۳۷۲ مورد جدید دچار تروما روی داده است [۱].

به دنبال ضربه مغزی و آسیب اولیه، آسیب‌های ثانویه و عوارض نورولوژیک همچون صرع شروع می‌شوند که علت اصلی آن‌ها تحریک سیستم ایمنی مغز و ایجاد التهاب عصبی

[1] Traumatic brain injury

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: sayyahm2@pasteur.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-0603-2444)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]

می‌باشد [۳، ۲]. متعاقب ضربه‌مغزی سلول‌های ایمنی مغز یعنی میکروگلیاها فعال شده و شروع به ترشح مدیاتورهای مختلفی از جمله سایتوکاین‌های التهابی می‌کنند. سردسته این سایتوکاین‌های التهابی اینترلوکین ۱-بتا و عامل نکروز تومور آلفا می‌باشند. جلوگیری از شروع آبشار التهاب عصبی یکی از راهکارهای اصلی در پیشگیری از وقوع صدمات عصبی بعدی ناشی از ضربه‌مغزی می‌باشد. دانستن بازه زمانی آغاز و پایان التهاب عصبی پس از وقوع ضربه‌مغزی، و زمان رسیدن آن به اوج، پیش شرط لازم جهت طراحی روش‌های جلوگیری از این التهاب عصبی می‌باشد. مطالعات متعددی در این خصوص در مدل‌های مختلف ضربه‌مغزی انجام شده که در بسیاری از آن‌ها بیان فاکتورهای التهابی در سطح ژن اندازه‌گیری شده است [۵-۲]. با توجه به اینکه تغییرات در سطح ژن ضرورتاً به معنای بیان در سطح پروتئین و عملیاتی شدن آن تغییر نمی‌باشد، اندازه‌گیری بیان پروتئین از ارزش بیشتری برخوردار است. با این حال مطالعات در زمینه اندازه‌گیری تغییرات بیان فاکتورهای التهابی در سطح پروتئین متعاقب ضربه‌مغزی ناکافی است [۶، ۷].

مدل ضربه‌مغزی کنترل شده (CCI)[2] یکی از مدل‌های حیوانی ایجاد ضربه‌مغزی است. در این مدل شدت ضایعه ایجاد شده با توجه به میزان ضربه قابل تنظیم و کنترل است. در این مدل ضربه از طریق یک پیستون فلزی به قطر ۵ میلی‌متر و با سرعت مشخص به قشر مغز موش بزرگ یا کوچک آزمایشگاهی وارد می‌شود. این مدل از نظر آناتومی و ایجاد ضایعات بافتی تطابق زیادی با آسیب‌های وارده به سر در انسان دارد و به همین دلیل نتایج حاصل از آن قابل تعمیم به انسان می‌باشد [۸].

هدف از مطالعه حاضر، تعیین بازه زمانی شروع و پایان التهاب عصبی پس از ایجاد ضربه مغزی در مدل CCI در موش صحرایی می‌باشد. عامل نکروز تومور آلفا[3] یکی از شاخص‌های اصلی التهابی است که به دنبال ضربه‌مغزی توسط میکروگلیاها آزاد می‌شود. به همین دلیل در این مطالعه میزان ترشح این فاکتور بعنوان شاخصی از التهاب عصبی در نظر گرفته شد. میزان بیان پروتئین عامل نکروز تومور آلفا در ناحیه مغزی دچار ضایعه شده در زمان‌های مختلف پس از ضربه‌مغزی کنترل شده، اندازه‌گیری شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این تحقیق از ۷۴ سر موش صحرایی نر ویستار بالغ ۹ هفته‌ای در محدوده وزنی (۲۸۰ - ۲۲۰ گرم) پرورش یافته انستیتو پاستور ایران استفاده شد. حیوانات در دمای $23 \pm 2\ ^{\circ}C$ و شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس‌های استاندارد نگهداری شدند و دسترسی آزادانه به میزان کافی آب و غذا داشتند. تمام آزمایش‌ها در روشنایی روز و بر اساس موازین و دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران و با مجوز شماره ۹۳/۰۲۰۱/۱۳۰۸۵ به تاریخ دیماه ۱۳۹۳ انجام شد. تمام تمهیدات لازم بکار گرفته شد تا تعداد حیوانات مورد استفاده و میزان درد و رنج آن‌ها به حداقل برسد.

ایجاد ضربه مغزی

برای ایجاد ضربه‌ی مغزی از روش PPI[4] یا CCI استفاده شد. در این روش ضربه توسط یک پیستون که با کمک فشار هوا در داخل یک سیلندر حرکت می‌کند بطور عمودی به قشر مغز اعمال می‌شود. سرعت حرکت پیستون از طریق فشار هوا قابل تنظیم است و طوری تنظیم می‌گردد که ضایعه ای به عمق ۲ میلی متر در قشر مغز موش ایجاد کند. این میزان ضربه باعث مرگ حیوان نمی‌گردد.

ابتدا حیوانات را توسط تزریق داخل صفاقی ماده هوشبر (مخلوطی از کتامین با دوز ۶۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش نموده و در داخل دستگاه استریوتکس ثابت کردیم. سپس با اهرم دستگاه ۴ میلی‌متر به سمت عقب و ۴ میلی‌متر به سمت راست یا چپ حرکت کرده و در ناحیه آهیانه-پس‌سری به کمک مته مخصوص دایره‌ای به قطر ۵ میلی‌متر از جمجمه برداشته شد تا قشر مغز نمایان شود. بعد پیستون را با سطح سخت شامه مماس نموده و میزان فشار وارده تنظیم شد. سپس ضربه به سطح قشر وارد شد. در این حالت پیستون ۵ سانتی‌متر به‌طرف بالا حرکت کرده و با سرعت ۴/۵ متر بر ثانیه و با فشار ۱۲۰

[2] Controlled cortical impact (CCI)
[3] Tumor necrosis factor-α (TNF-α)
[4] Pneumatic pressure injury

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]

پاسکال، رو به پایین حرکت نموده و پس از اعمال ضربه با فشار ۲۰ پاسکال، به بالا برگشته و متوقف می‌شود. پس از اعمال ضربه، استخوان دایره‌ای برداشته شده از جمجمه را با الکل ضدعفونی کرده با نرمال سالین شستشو داده و پس از خشک کردن روی حفره ایجاد شده قرار دادیم. سپس با سیمان دندانپزشکی استخوان را در جای خود چسبانده پس از بخیه زدن پوست سر، حیوان به قفس پاکیزه و گرم برگردانده شد.

وسترن بلات[5]

پس از وارد نمودن ضربه مغزی، موش‌ها بوسیله گاز دی‌اکسیدکربن قربانی شدند. سریع مغز را خارج کرده و یک قطعه به ابعاد ۵ میلی‌متر در ۵ میلی‌متر از ناحیه آسیب دیده جدا نموده و بلافاصله در ازت مایع منجمد گردید. نمونه‌ها به‌وسیله بافر ریپا (که حاوی چندین پروتئاز می‌باشد) هموژنایز گردیدند. غلظت تام پروتئین‌های موجود در هر نمونه به‌وسیله روش بردفورد اندازه گیری شد [۹] تا میزان دقیق مقدار پروتئین لازم برای الکتروفورز بدست آید. سپس میزان نسبی عامل نکروز تومور آلفا در نمونه‌ها به روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد. مراحل انجام روش وسترن بلات قبلا در این آزمایشگاه بهینه شده است [۹]. بدین منظور، ابتدا غلظت یکسانی از تمام نمونه‌های هر گروه آزمایشی را با یکدیگر مخلوط نمودیم. بیست میکروگرم از پروتئین تام نمونه مخلوط، با ژل آکریل‌آمید ۱۵ درصد الکتروفورز گردید. بعد از جدا شدن باندهای پروتئینی از یکدیگر، باندها به غشا پلی وینیل انتقال یافت. غشاها با آنتی‌بادی‌های اولیه عامل نکروز تومور آلفا (ساخت شرکت سانتا کروز، آمریکا) و بتااکتین (ساخت شرکت سانتا کروز، آمریکا) هر دو با رقت ۱/۲۰۰۰به‌مدت ۱۲ ساعت و در دمای ۴ درجه انکوبه شدند. سپس ۳ بار، هر بار ۵ دقیقه با بافر شستشو شده و با آنتی‌بادی ثانویه (ساخت شرکت سانتا کروز، آمریکا) با رقت ۱/۲۰۰۰۰ بمدت ۳ ساعت در دمای اتاق انکوبه شدند. بعد از ۳ بار شستشوی غشاها با بافر، باندهای پروتئینی را با استفاده از کیت لومینسانس (ساخت شرکت آمرشام، انگلستان) آشکار سازی نموده و برروی فیلم رادیولوژی ظاهر کردیم. فیلم‌ها با استفاده از نرم‌افزار Image J اسکن شده و تراکم باندها اندازه‌گیری شد. نسبت تراکم باند عامل نکروز تومور آلفا به تراکم باند بتااکتین (پروتئین مرجع) محاسبه و به‌عنوان بیان نسبی پروتئین در نظر گرفته شد.

بافت شناسی

۲۴ ساعت پس از اعمال ضربه‌مغزی، ۴ موش بوسیله گاز دی‌اکسیدکربن قربانی شدند. در ۲ موش مغز به‌سرعت از جمجمه بیرون آورده شد و در محلول سرم فیزیولوژی با دمای ۴ درجه قرار داده شد. سپس مغز داخل یک قالب فلزی مخصوص (دارای شیارهایی به فاصله ۳ میلی‌متر از یکدیگر) قرار داده شد. و با استفاده از تیغ از مغز تازه برش‌های ۳ میلی‌متری تهیه شد. برش‌های مغزی داخل محلول ۳۷ درجه حاوی ماده رنگی تری‌فنیل تترازولیوم کلراید (ساخت شرکت سیگماآلدریچ، آلمان) ۲٪ غوطه‌ور شد. بعد از ۱۵ دقیقه نواحی سالم مغز در برش ها رنگ قرمز بخود می‌گیرند اما نواحی دچار ضایعه و دژنره شده بی‌رنگ باقی می‌مانند و گاهی به دلیل سست بودن، این ناحیه از بافت مغز جدا می شود. سپس برش‌ها روی کاغذ میلی متری قرار داده شد و عمق ناحیه آسیب دیده قشر مغز اندازه‌گیری شد.

در ۲ موش دیگر با استفاده از سدیم کلراید ۰/۹ درصد و فرمالین ۴ درصد (ساخت شرکت مرک، آلمان) اندام‌ها از طریق قلب پرفیوژ شدند. مغزها را خارج نموده و پس از انجام مراحل آبگیری و آبدهی با غلظت‌های مختلف اتانل، از آن‌ها بلوک پارافینی تهیه شد. با استفاده از میکروتوم از بلوک‌ها برش‌هایی به ضخامت ۸ میکرون تهیه شد. برش‌ها با رنگ هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. برش‌های رنگ شده زیر میکروسکوپ نوری ارزیابی شده و از آن‌ها تصویربرداری شد.

گروه های آزمایشی

در این بخش از مطالعه در مجموع ۹ گروه آزمایشی حاوی ۸ موش در هر گروه استفاده شد. گروه شاهد موش‌هایی بودند که هیچ مداخله‌ای روی آن‌ها انجام نشد و میزان بیان عامل نکروز تومور آلفا در مغز آن‌ها اندازه‌گیری شد. گروه تروما شامل ۴ زیرگروه بود که درآن‌ها در زمان‌های ۳ ساعت، ۶ ساعت، ۲۴ ساعت و ۵ روز بعد از وارد کردن ضربه‌مغزی به موش‌ها میزان بیان اندازه‌گیری شد. گروه شم شامل ۴ زیر گروه بود که در همان زمان‌های مشابه گروه تروما، موش‌ها تمام مراحل جراحی را داشتند اما دچار ضربه‌مغزی نمی‌شدند و فقط دایره

[5] Western blotting

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]

۵ میلی‌متری جمجمه برداشته شده و دوباره در جای خودش قرار داده می‌شد.

بررسی‌های آماری

تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار گراف‌پدپریزم نسخه ۸ انجام شده است. آزمون کروسکال والیس برای بررسی تفاوت معنی‌دار در بیان عامل نکروز تومور آلفا انجام شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار از میانگین نشان داده شده‌اند. تفاوت بین گروه‌ها با $p < ۰/۰۵$ معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

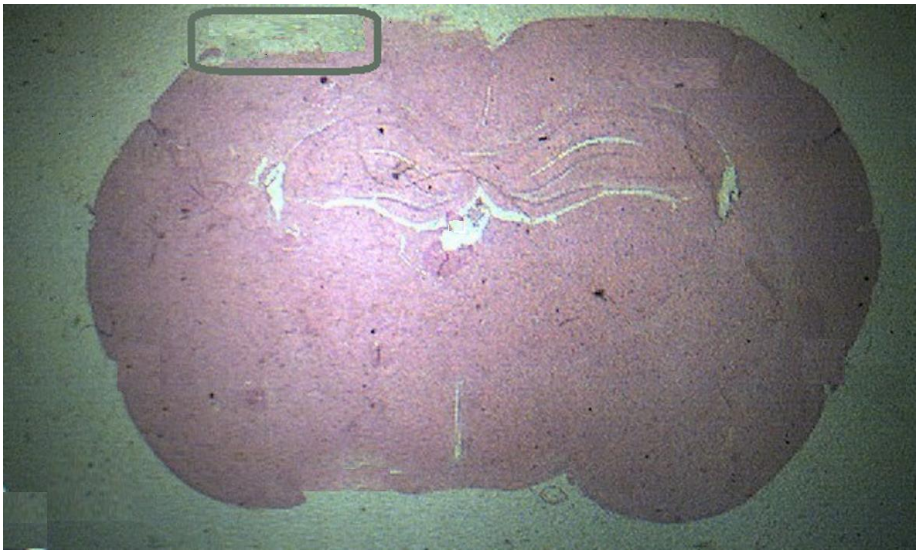
شکل ۱ یک برش مغزی از ناحیه آهیانه–پس‌سری را نشان می‌دهد. همانطور که ملاحظه می‌شود ضربه‌مغزی در ناحیه قشر مغز موجب جدا شدن بافت و ایجاد ضایعه گردیده است. ضربه‌مغزی با شرایط این مطالعه باعث ایجاد ضایعه‌ای به ضخامت ۰/۲ ± ۲ میلی‌متر در قشر آهیانه–پس‌سری موش‌ها گردید.

در شکل ۲ میزان بیان عامل نکروز تومور آلفا در زمان‌های مختلف پس از وارد نمودن ضربه‌مغزی نشان داده شده است. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های شم و شاهد در میزان بیان در زمان‌های مختلف مشاهده نشد. میزان بیان در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت پس از ضربه‌مغزی در گروه تروما بطور فاحش و معنی‌داری بیشتر از گروه شم می‌باشد ($p < ۰/۰۱$) اما در زمان‌های ۱ و ۵ روز بعد از اعمال ضربه‌مغزی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها دیده نشد.

بحث

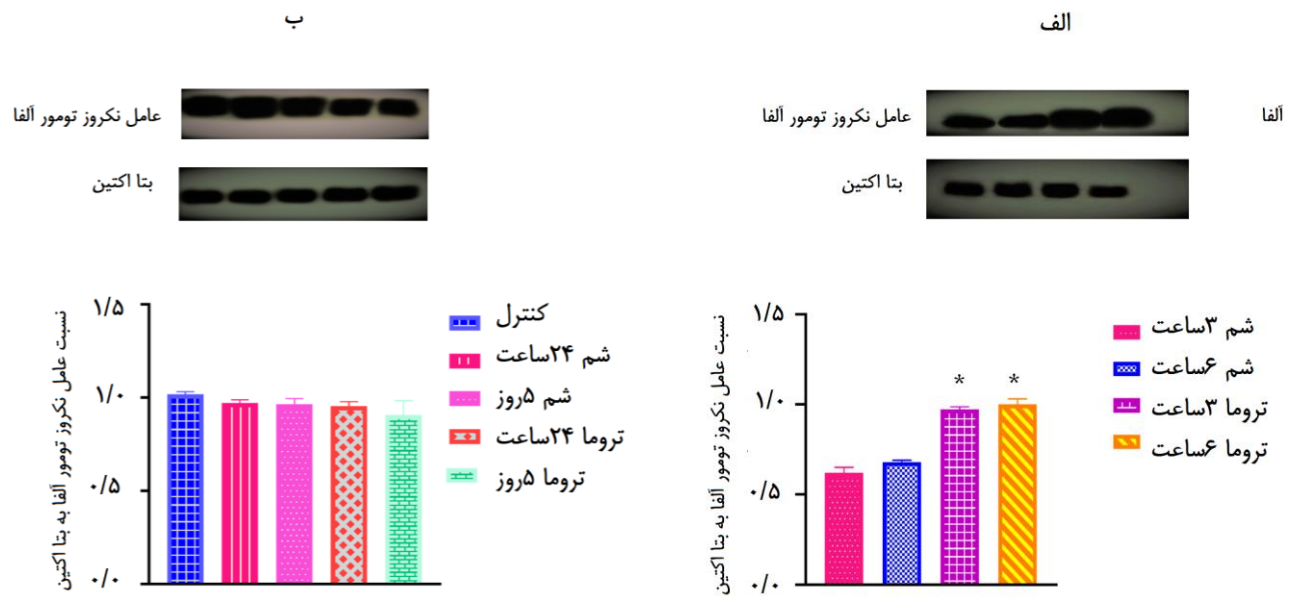
نتایج این مطالعه نشان داد که ضربه‌مغزی کنترل شده به روش CCI در فاصله زمانی کوتاهی موجب افزایش بیان عامل نکروز تومور آلفا در موش‌ها صحرایی می‌گردد. این افزایش در زمان‌های ۳ و ۶ ساعت پس از ضربه‌مغزی به نزدیک ۲ برابر می‌رسد. بعد از ۲۴ ساعت میزان افزایش فروکش می‌کند و به میزان پایه مشابه گروه شاهد می‌رسد.

التهاب عصبی ویژگی بارز ضربه‌مغزی می‌باشد و نقش بسزایی در عوارض و اختلالات بعد از ضربه‌مغزی ایفا می‌کند. ما در مطالعات قبلی نشان دادیم که ضربه‌مغزی به روش CCI ایجاد التهاب عصبی در هیپوکمپ موش‌های صحرایی را به‌همراه دارد زیرا موجب افزایش قابل‌توجه میزان بیان دو مارکر اصلی التهاب عصبی یعنی عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱–بتا در هیپوکمپ می‌گردد [۱۰]. در مطالعه فوق، میزان بیان عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۱–بتا به روش ایمونوهیستوشیمی در نواحی مختلف هیپوکمپ اندازه‌گیری شد و مشخص گردید که این فاکتورها در زمان‌های ۴ و ۱۲ ساعت پس از اعمال ضربه مغزی افزایش معنی‌داری می‌یابند. نتایج



شکل ۱– نمای شماتیک از برش عمودی از مغز موش صحرایی ۲۴ ساعت پس از اعمال ضربه‌مغزی. محل حدودی برش ۴– میلی‌متر از برگما است و با روش هماتوکسیلین–ائوزین رنگ‌آمیزی شده است. محل ضایعه در داخل کادر مربع بخوبی نمایان است.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]



شکل ۲- بیان عامل نکروز تومور آلفا در زمان‌های مختلف پس از اعمال ضربه‌مغزی به موش صحرایی. الف: نمونه باند عامل نکروز تومور آلفا و بتااکتین (بالا) و نمودار میزان بیان (پایین) ۳ و ۶ ساعت پس از اعمال ضربه‌مغزی. ب: نمونه باند عامل نکروز تومور آلفا و بتااکتین (بالا) و نمودار میزان بیان (پایین) ۱ و ۵ روز پس از اعمال ضربه‌مغزی. *: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد و شم با $p < ۰/۰۱$.

مطالعه حاضر با مطالعه قبلی ما در یک راستا و تاییدکننده یکدیگر است به این معنا که افزایش فاکتورهای التهابی و ایجاد التهاب‌عصبی در ساعت‌های اولیه پس از ضربه‌مغزی به روش CCI آغاز می‌شود اما پس از ۲۴ ساعت میزان این فاکتورها به حد پایه اولیه می‌رسد. توپن و همکارانش در سال ۱۹۹۲ میزان تولید برخی فاکتورهای التهابی شامل عامل نکروز تومور آلفا، اینترلوکین ۱-بتا و اینترلوکین ۶ را در قشر و هیپوکمپ موش‌ها در زمان‌های مختلف پس از اعمال ضربه مغزی با روش آسیب ناشی از مایع[6] به روش غیرمستقیم اندازه‌گیری کردند [۱۱]. یافته‌های این محققین نیز همراستا با یافته‌های مطالعه فعلی است بطوریکه میزان فاکتورهای التهابی از ۳ ساعت پس از ضربه‌مغزی شروع به افزایش می‌کند و پس از ۸ ساعت رو به کاهش می‌گذارد. در همین راستا کلاوسون و همکاران نیز در سال ۲۰۱۸ میزان برخی سایتوکاین‌ها در قشر مغز موش صحرایی را به روش میکرودیالیز استخراج و با تکنیک الایزا اندازه‌گیری کردند [۱۲]. یافته‌های آن‌ها نیز نشان داد که میزان سایتوکاین‌ها و از جمله عامل نکروز تومور آلفا در ۳ تا ۶ ساعت پس از ضربه‌مغزی بطور معنی‌داری افزایش می‌یابد [۱۲]. بنابراین می‌توان گفت التهاب عصبی یک واکنش فوری به ضربه‌مغزی است که در ساعات اولیه آغاز می‌شود و ماشه ضایعات بعدی را فعال می‌کند. التهاب عصبی متعاقب ضربه‌مغزی ضایعات بعدی و اختلالات در عملکرد سلول‌های عصبی را به‌دنبال دارد که آخر عمر گریبانگیر فرد مصدوم خواهد بود. با توجه به این یافته انجام اقدامات حمایتی ودرمانی در دقایق اولیه پس از ضربه‌مغزی علاوه بر نجات جان بیمار، مانع از ایجاد زمینه لازم برای مشکلات و عوارض عصبی میان‌مدت و بلندمدت خواهد شد. همچنین در طراحی راهکارهایی دارویی و غیر دارویی نیز می‌بایست به عامل زمان و شروع اثر سریع راهکار مورد نظر توجه داشت تا موفقیت درمانی و جلوگیری از عوارض کوتاه‌مدت و درازمدت ناشی از ضربه‌مغزی را بدنبال داشته باشد.

نتیجه‌گیری

ضربه‌مغزی با روش CCI موجب افزایش بیان عامل نکروز تومور آلفا در ۳ تا ۶ ساعت پس از ضربه در موش‌های صحرایی می‌شود. این یافته موید بروز التهاب عصبی در ساعات اولیه پس از ضربه‌مغزی در موش‌های صحرایی می‌باشد. پیشنهاد می‌شود این بازه زمانی در طراحی راهکارهای جلوگیری از بروز ضایعات متعاقب ضربه‌مغزی در این مدل مد نظر قرار گیرد.

[6] Fluid percussion injury

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت مالی موسسه ملـی توسـعه تحقیقـات علوم پزشکی (نیماد) انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ر: انجام مطالعه و نگارش مقالـه؛ س.ج: انجـام بخشـی از مطالعه؛ ح.غ.پ: نظارت بر انجام مطالعه و تحلیل نتـایج؛ م.س: ایده، طراحی، جذب گرنت، نظارت بـر اجـرای مطالعـه، تحلیـل نتایج ونگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] James SL, Theadom A, Ellenbogen RG, Bannick MS, Mountjoy-Venning WC, Lucchesi LR, et al., Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. ***Lancet Neurol*** 18 (2019) 56–87.

[2] Xiong Y, Mahmood A, Chopp M, Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities. ***Chin J Traumatol*** 21 (2018) 137-151.

[3] Kumar A, Loane DJ, Neuroinflammation after traumatic brain injury: Opportunities for therapeutic intervention. ***Brain Behav Immun*** 26 (2012) 1191-1201.

[4] White TE, Ford GD, Surles-Zeigler MC, Gates AS, LaPlaca MC, Ford BD, Gene expression patterns following unilateral traumatic brain injury reveals a local pro-inflammatory and remote anti-inflammatory response. ***BMC Genomics*** 14 (2013) 282.

[5] Woodcock T, Morganti-Kossmann MC, The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. ***Front Neurol*** 4 (2013) 18.

[6] Taupin V, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Zaval F, Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion: Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. ***J Neuroimmunol*** 42 (1993) 177-185.

[7] Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, Hassan S, Shiu MY, Inaba K, Topolovec-Vranic J, Neto AC, Sandro B. Rizoli, SB, Baker AJ, Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. ***J Neuroinflamm*** 13 (2016) 40.

[8] Cernak I, Animal models of head trauma. ***NeuroRx*** 4 (2005) 410-422.

[9] Hesam S, Khoshkholgh-Sima B, Pourbadie HG, Babapour V, Zendedel M, Sayyah M, Monophosphoryl lipid A and Pam3Cys prevent the increase in seizure susceptibility and epileptogenesis in rats undergoing traumatic brain injury. ***Neurochem Res*** 43 (2018) 1978-1985.

[10] Eslami M, Sayyah M, Soleimani M, Alizadeh L, Hadjighassem M. Lipopolysaccharide preconditioning prevents acceleration of kindling epileptogenesis induced by traumatic brain injury. ***J Neuroimmunol*** 289 (2015) 143-151.

[11] Taupin V, Toulmond S, Serrano A, Benavides J, Zavala F, Increase in IL-6, IL-1 and TNF levels in rat brain following traumatic lesion. Influence of pre- and post-traumatic treatment with Ro5 4864, a peripheral-type (p site) benzodiazepine ligand. ***J Neuroimmunol*** 42 (1993) 177-185.

[12] Clausen F, Marklund N, Hillered L, Acute inflammatory biomarker responses to diffuse traumatic brain injury in the rat monitored by a novel microdialysis technique. ***J Neurotrauma*** 36 (2019) 201-211.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]

Research paper

Time course of neuroinflammation in rats after induction of traumatic brain injury by controlled cortical impact

Mozhdeh Radpour, Samira Choopani, Hamid Gholami Pourbadie, Mohammad Sayyah*

Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 27 February 2020 Accepted: 11 March 2020

Abstract

Background and aims: Traumatic brain injury (TBI) is considered as one of the most common neurologic disorders after stroke and Alzheimer's disease. Understanding the pathogenesis of TBI helps to discover new treatment strategies. Neuroinflammation is the main feature of TBI. We aimed to measure expression level of tumor necrosis factor-α (TNF-α), one of the main factor of neuroinflammation, in the rat brain at different times after induction of TBI.

Methods: TBI was exerted to adult male rats under anesthesia by controlled cortical compact (CCI) model. Trauma was exerted to parieto-occipital cortex by 4.5 m/s speed. TBI was confirmed by staining the injured area. TNF-α level was measured in the injured brain region semiquantitatively by western blot technique at 0, 3h. 6h, 24h, and 5 days after TBI.

Results: TBI induced an injury with 2mm depth in the parieto-occipital cortex. Compared to control and sham-operated rats, TNF-α level significantly increased in the injured brain area 3h and 6h after TBI ($p < 0.01$).

Conclusion: TNF-α level increases considerably in rat brain during the first hours after TBI in CCI model. This data is useful in designing the pharmacologic or non-pharmacologic protocols for preventing TBI-induced neuroinflammation.

Keywords: Staining, Tumor necrosis factor-α, Western blot, CCI

Please cite this article as follows:

Radpour M, Choopani S, Gholami Pourbadie H, Sayyah M, Time course of neuroinflammation in rats after induction of traumatic brain injury by controlled cortical impact. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 3 (2019) 196-202.

*Corresponding author: sayyahm2@pasteur.ac.ir (ORCID ID: 0000-0003-0603-2444)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-06-14]