

اثرات هیپوترمی درمانی، تجویز داخل‌بینی انسولین و درمان ترکیبی آن‌ها بر آسیب‌های نورونی هیپوکمپ به دنبال ایجاد TBI در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

سمیه کشاورز^{۱،۲}، هادی معتمد جهرمی^۱، علی رفعتی^{۱،۲}، مریم ناصح^۲، سعید کربلایی دوست^۳

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲- مرکز تحقیقات هیستومورفومتري و استریولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

سمیه کشاورز: keshavarso@sums.ac.ir

چکیده

هدف: آسیب مغزی ناشی از تروما (TBI) یکی از دلایل اصلی مرگ و ناتوانی‌های جسمی در دنیا است. هیپوترمی یک روش درمانی جهت کاهش آسیب‌های TBI است، هرچند عوارض ناخواسته‌ای مثل بازگشت التهاب و ایسکمی مغزی نیز دارد. طبق گزارشات، انسولین با پیش‌برد رشد نورونی، بهبود متابولیسم، اثرات ضد نورودژنراتیو و اثرات ضدالتهابی بر آسیب‌های مغزی مؤثر می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی اثرات درمان ترکیبی هیپوترمی و انسولین بر آسیب‌های نورونی هیپوکمپ به دنبال ایجاد TBI می‌باشد.

مواد و روش‌ها: حیوانات در ۵ گروه Sham، کنترل (TBI)، دریافت‌کننده هیپوترمی پس از ایجاد TBI (TBI+HT)، دریافت‌کننده انسولین (TBI+Ins) و درمان‌شده با انسولین و هیپوترمی (TBI+HT+Ins) تقسیم شدند. TBI از طریق تکنیک انداختن وزنه بر سر ایجاد شد. هیپوترمی با 33°C با سرد کردن سطح بدن القاء و انسولین طی ۷ روز از طریق داخل‌بینی تجویز گردید. روز هفتم، حیوانات کشته شدند و مغز آن‌ها برای بررسی‌های استریولوژیک خارج گردید. نمونه‌های مغزی برش‌گیری و با کریزل ویوله رنگ‌آمیزی گردید. حجم هیپوکمپ، حجم Dentate Gyrus (DG)، تعداد نورون‌های زنده و مرده، و سلول‌های گلیا در مناطق CA1 و DG اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: TBI سبب افزایش حجم نواحی CA1 و DG هیپوکمپ شد، هیپوترمی تأثیر زیادی بر حجم CA1 نداشت اما سبب کاهش حجم DG گردید. انسولین به تنهایی یا همراه هیپوترمی، حجم این نواحی هیپوکمپ را کاهش داد. به علاوه TBI سبب کاهش تعداد نورون‌های پیرامیدال CA1 و کاهش سلول‌های گرانوله DG، و افزایش تعداد سلول‌های مرده این دو ناحیه گردید. درمان با انسولین یا القای هیپوترمی هرکدام توانست تاحدی سبب بهبود این آسیب‌های نورونی گردد، درحالی‌که درمان ترکیبی آن دو بهبود چشم‌گیرتری در برابر این آسیب‌ها داشت.

نتیجه‌گیری: درمان توأمان هیپوترمی و انسولین بر کاهش آسیب‌های نورونی هیپوکمپ ناشی از TBI مؤثرتر از هرکدام از آن‌ها بود، انسولین احتمالاً با اثرات نوروتروفیک خود، عوارض جانبی هیپوترمی را کاهش داده و سبب افزایش بقای نورونی شده است.

واژه‌های کلیدی: ضربه مغزی، انسولین داخل‌بینی، هیپوترمی، آسیب‌های نورونی، هیپوکمپ



The effects of therapeutic hypothermia, intranasal insulin administration, and combination therapy on hippocampus neuronal injury following traumatic brain injury (TBI) in rats

Somayye Keshavarz^{1,2}, Hadi Motamed Jahromi¹, Ali Rafati^{1,2}, Maryam Naseh², Saeid Karbalaiidoost^{2,3}

1- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

2- Histomorphometry and Stereology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Somayye Keshavarz: keshavarso@sums.ac.ir

Introduction: TBI is one of the leading causes of death and disability worldwide. Although hypothermia is a treatment approach for reducing TBI damage, it has unfavorable side effects such as recurrence of inflammation and ischemia. According to research, insulin has anti-neurodegenerative and anti-inflammatory effects that are beneficial against brain injury. The purpose of this study is to examine the effects of combined treatment of hypothermia and insulin on TBI-induced hippocampus neuronal injury.

Methods and Materials: Sprague-Dawley rats were divided into five groups: Sham, control (TBI), TBI+hypothermia (TBI+HT), TBI+intranasal insulin (TBI+Ins), and TBI+hypothermia+insulin (TBI+HT+Ins). The TBI was induced via the weight-drop technique. Hypothermia (33°C) was established by cooling the body surface, and insulin was administered intranasally for 7 days. The animals were killed on the seventh day, and their brains were extracted for stereological assessments. The brain samples were sliced and dyed with chrysal-violet. The total volumes of hippocampus and dentate gyrus (DG), the total number of neurons, glial cells, and dead neurons in the CA1 and DG regions were investigated.

Results: TBI caused an increase in the volume of CA1 and DG regions. While hypothermia did not have a significant effect on the volume of CA1, it decreased the volume of DG. Insulin alone or with hypothermia reduced the volume of these regions. Furthermore, TBI caused a decrease in the number of CA1 pyramidal neurons and DG granule cells, and an increase in the number of dead neurons in these regions. Hypothermia or treatment with insulin each alone was able to partially improve these neuronal injuries, while the combined treatment of both caused more significant improvement.

Conclusion: The combined treatment of hypothermia and insulin was more effective than either of them in reducing hippocampal neuronal damage caused by TBI. Insulin probably reduced the side effects of hypothermia and increased neuronal survival with its neurotrophic effects.

Keywords: TBI, Hypothermia, Intranasal Insulin, Brain Injuries, Hippocampus

