مقاله پژوهشی

اثر سم مار کبرای آسیای مرکزی روی جبران دهلیزی و ترمیم نورونی به دنبال لابیرنتکتومی یک طرفه

ناصر خلجی*[1]، واغیناک سرکیسیان[2]، جون سرکیسیان[3]

تاریخ دریافت 1392/04/15 تاریخ پذیرش 1392/06/25

چکیده

پیش زمینه و هدف: لابیرنتکتومی یک طرفه باعث سندروم حرکتی چشمی، وضعیتی و اختلالات اتونومیک می‌گردد، علایم این اختلالات رفتاری بعد از مدتی کاهش می‌یابد، این کاهش رفتاری را جبران دهلیزی گویند. مطالعات زیادی روی جبران دهلیزی بعد از لابیرنتکتومی و ترمیم سلول‌های عصبی انجام گرفته است، اما هنوز مکانیسم دقیق جبران دهلیزی و ترمیم سلول‌های عصبی کاملاً شناخته نشده است. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر سم کبرا در تسریع جبران دهلیزی و ترمیم سلول‌های عصبی هسته‌های دهلیزی بعد از صدمه دستگاه دهلیزی می‌باشد.

مواد و روش کار: مطالعه تجربی حاضر روی ۲۰ رت نر بالغ از نژاد آلبینو با وزن ۲۰۰ تا ۲۶۰ گرم انجام گرفت. ابتدا رت‌ها به صورت تصادفی به ۱۰ گروه دو تایی; کنترل، لابیرنتکتومی و لابیرنتکتومی با تزریق سم مار تقسیم شدند. سپس آزمایش الکتروفیزیولوژی، هیستوکمیکال و مرفولوژی روی گروه‌های ذکر شده انجام گرفت. جهت بررسی الکتروفیزیولوژی، هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز به صورت دو قطبی به مدت یک ثانیه تحریک شدند و فعالیت الکتریکی دو طرفه خارج سلولی نورون‌های دیترز به صورت تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن ثبت گردیدند و در پایان آزمایش الکتروفیزیولوژی ساقه مغز بر داشته شد و برای بررسی هیستوکمیکال فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز در داخل فرمالین ۵ درصد گذاشته شد و ۴۸ ساعت بعد بررسی مورفولوژی انجام گرفت.

یافته‌ها: افزایش واکنش‌های مهاری و تحریکی نورون‌های دیترز در مرحله اول جبران دهلیزی به دنبال تزریق سم مار در ابتدا و رسیدن به حالت نرمال در مرحله پایانی مشاهده گردید. در مطالعه مرفولوژی بعد از لابیرنتکتومی کروماتولیزز مرکزی با کاهش فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز به همراه تورم نورون‌ها و تخریب آن‌ها مشاهده گردید. اما با تزریق سم مار شکل سلول‌ها چند وجهی شده بود، دندریت‌ها نمایان و گرانولیشن در جسم سلول‌ها افزایش یافته و رجنریشن سلول‌ها حادث شده بود.

نتیجه‌گیری: سم مار نه تنها باعث تسریع در جبران دهلیزی می‌گردد بلکه باعث ترمیم نورون‌های هسته جانبی دهلیزی بخش آسیب دیده هم می‌گردد.

کلید واژه‌ها: سم مار، جبران دهلیزی، ترمیم نورونی، لابیرنتکتومی یک طرفه، الکتروفیزیولوژی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره نهم، ص ۷۰۱-۶۸۹، آذر ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۸۰۸۰۳

Email: khalaji.naser@gmail.com

مقدمه

سیستم دهلیزی مسئول حفظ تعادل، وضعیتی و جهت گیری بدن در فضا می‌باشد (۱). این سیستم حرکات بدن را تنظیم کرده و اشیاء را در مرکز بینایی چشم هنگام حرکت بدن حفظ می‌کند(۲). سیستم دهلیزی از دو بخش محیطی و مرکزی تشکیل شده است (۳). بخش محیطی در گوش داخلی قرار گرفته و مسئول انتقال اطلاعات حسی از گوش داخلی به بخش مرکزی می‌باشد. این بخش از سیستم دهلیزی، دستگاه دهلیزی نامیده می‌شود (۴). بخش مرکزی از هسته‌های دهلیزی در ساقه مغز و لب فلوکولوندور و هسته‌های فاستیژیال مخچه تشکیل شده است (۳). هسته‌های دهلیزی شامل هسته‌های دهلیزی میانی، تحتانی یا نخاعی، فوقانی و جانبی یا دیترز می‌باشد (۵).

هسته‌های دهلیزی جانبی ذاتاً تحریک پذیر بوده و باعث تحریک عضلات ضد نیروی ثقل شده و در نتیجه باعث حفظ تعادل فرد هنگام حرکت و قرار گرفتن در فضا در پاسخ به سیگنال‌های ورودی از دستگاه دهلیزی می‌باشد.

[1] استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه ، دانشکده پزشکی (نویسنده مسئول)

[2] استاد نوروفیزیولوژی، دانشگاه ملی ایروان، انستیتو نوروفیزیولوژی اوربیلی

[3] استاد نوروفیزیولوژی، دانشگاه ملی ایروان، انستیتو نوروفیزیولوژی اوربیلی

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

هسته‌های دهلیزی توسط سیستم عصبی مراکز بالاتر خصوصاً هیپوتالاموس با مهار و عمل تنظیمی اتونومیک روی این هسته‌ها باعث کنترل آن‌ها می‌گردد (۶). امروزه یکی از مشکلات جامعه پزشکی صدمه دستگاه دهلیزی و همچنین تخریب نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی به دنبال تروما و بیماری‌ها می‌باشد که منجر به ناتوانی نسبی یا حتی ناتوانی کامل می‌گردد (۷).

هنگامی که شخصی یا حیوانی دچار ترومای یک طرفه گوش داخلی و تخریب دستگاه دهلیزی می‌شود، فرد دچار اختلالات حرکتی و چشمی می‌گردد (۸) و این اختلالات در اثر عدم ورود اطلاعات از عصب آوران دستگاه دهلیزی طرف صدمه دیده و نیز مهار شدید از نورون‌های ثانویه از طرف مقابل، با مهار در سمت آزردگی و تحریک در طرف مقابل هسته‌های دهلیزی می‌باشد. و این عدم تعادل به صورت علایم استاتیک و دینامیک خود را بروز می‌دهد (۹). معمولاً علایم استاتیک (انحراف چشم‌ها، خم شدن سر به سمت گوش صدمه دیده، حرکت چرخشی، حالت بشکه‌ای گرفتن در حیوانات، نیستاگموس خود به خودی و سرگیجه در انسان) در عرض چند ساعت تا چند روز فروکش کرده و حتی کاملاً از بین می‌رود و علایم دینامیک (اختلال در زمان رفلکس چشمی – دهلیزی و رفلکس نخاعی – دهلیزی) نیز تا چند هفته به طور نسبی خوب می‌شود که به آن بهبودی رفتاری جبران دهلیزی گفته می‌شود (۱۰).

مطالعات زیادی از سال ۱۹۸۲ روی جبران دهلیزی در هسته‌های دهلیزی با بررسی الکتروفیزیولوژی، مرفولوژی و همچنین بیوشیمیایی به صورت in vivo و in vitro روی گونه‌های مختلف حیوانات صورت گرفته است.

گالویان و همکارانش اعلام کردند که جبران دهلیزی به علت ترمیم عصب هشتم نمی‌باشد بلکه پلاستیسیتی سیستم عصبی مرکزی می‌باشد که در اثر تغییر در فعالیت الکتریکی سیناپس‌ها و دخالت نوروترانسمیترها ایجاد می‌گردد (۱۱).

درینگر با بررسی مرفولوژی روی قورباغه و دیگر مهره داران گزارش کردند که جبران دهلیزی بعد از لابیرنتکتومی یک طرفه به علت جوانه زدن آکسونی و افزایش رهاسازی نوروترانسمیترها در بخش صدمه دیده هسته دهلیزی جانبی در نورون‌های پیش سیناپسی می‌باشد (۱۲) اما تورس و همکارانش نشان دادند که بعد از لابیرنتکتومی یک طرفه در نورون‌های پس سیناپسی در دوزیستان جوانه زدن سیناپس‌ها ایجاد می‌گردد اما در مهره داران چنین اتفاقی رخ نمی‌دهد بلکه تغییر خصیصه ذاتی غشاء نورون‌های هسته‌های دهلیزی باعث جبران دهلیزی می‌گردد (۱۳).

پاترسون با آزمایش روی خوکچه هندی نشان دادند که نوروترانسمیتر گلوتامات در جبران دهلیزی نقش دارد و آنتاگونیست‌های رسپتورهای گلوتامات مانع از جبران دهلیزی شده و آگونیست‌های آن باعث تسریع در جبران دهلیزی می‌شود (۱۴) ونیز گیاردینو و همکارانش با بررسی فارماکولوژی نشان دادند که نوروترانسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید در جبران دهلیزی نقش دارد (۱۵).

در مطالعات فارماکولوژی که اخیراً توسط سویزیر و گراس روی رت‌ها صورت گرفته است، نشان داد که جبران دهلیزی از طریق تنظیم افزایشی در رسپتورهای گلوتامات در بخش صدمه دیده هسته‌های دهلیزی می‌باشد و نیز تنظیم کاهشی گابا رسپتورها در بخش صدمه دیده و تنظیم افزایشی گابا رسپتورها در سمت سالم هسته‌های دهلیزی به صورت کالیبراسیون مجدد انتقال سیگنال‌های حسی در سیناپس‌ها می‌باشد (۱۶، ۱۷).

با توجه به تحقیقات چندی که در جبران دهلیزی به دنبال لابیرنتکتومی صورت گرفته است، هنوز مکانیسم دقیق جبران دهلیزی وترمیم نورون‌های دهلیزی کاملاً آشکار نشده است. با توجه به دانش ما هنوز از سم مار در جبران دهلیزی و ترمیم نورونی استفاده نشده است و با توجه به اینکه در سم مار دارای ترکیبات با ارزش مختلف نظیر فاکتور رشد عصبی، فسفولیپاز A2، هماتوکسین، نوروتوکسین۱ و غیره وجود دارد و به طور گسترده در درمان بیماری‌ها خصوصاً در سرطان‌های بدخیمی، در زایمان‌ها، در کنترل دردها، در انعقاد و ضد انعقاد خونی و خیلی از موارد دیگر برای مثال آیروودا، همو پاتی و فوک مدیسین مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲۳-۱۱،۱۸).

فاکتور رشد عصبی یک پروتئین مترشحه کوچک که برای رشد، حفظ و زنده ماندن سلول‌های عصبی اهمیت دارد(۲۴).

نوروتوکسین ۱ در سم مار کبرای آسیای مرکزی وجود دارد و تاثیر این ماده روی رسپتورهای لیگاندی در سیناپس‌ها می‌باشد. این پروتئین به عنوان یک لیگاند یا نوروترانسمیتر عمل نمی‌کند بلکه ظرفیت عمل رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین به هنگام وجود استیل کولین را افزایش می‌دهد (۲۵). با توجه به وجود فاکتور رشد عصبی و نوروتوکسین۱ در سم مار ما تصمیم گرفتیم تاثیر آن را روی جبران دهلیزی و ترمیم نورونی بررسی کنیم. هدف از این مطالعه، تسریع در جبران دهلیزی و ترمیم سلول‌های عصبی مرکزی بعد از صدمه می‌باشد.

مواد و روش کار

تحقیق حاضر روی ۲۰ رت نر بالغ از نژاد آلبینو با وزن ۲۰۰ تا ۲۶۰ گرم انجام گرفت. ابتدا رت‌ها به صورت تصادفی به ده گروه دو

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

تایی تقسیم شدند. دو گروه برای کنترل، چهار گروه برای لابیرنتکتومی و چهار گروه برای لابیرنتکتومی با تزریق سم مار استفاده گردید. رت‌ها در حیوان خانه استاندارد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت ۲۰ الی ۲۲ درجه سانتی‌گراد و بدون محدودیت آب و غذا نگهداری می‌شدند. در آزمایش الکتروفیزیولوژی ابتدا به رت جهت عدم تحرک آمپول دیتیلنیوم ۱درصد به مقدار ۲۵ میلی‌گرم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. بلافاصله بعد از تزریق دتیلنیوم جهت جلوگیری از ارست تنفسی در رت زیر دستگاه استروتاکسی به ونتیلاتور وصل و توسط دستگاه الکتروکاردیوگراف مانیتورینگ گردید.

برای قطع ارتباط مغز از نخاع به زیر پوست ناحیه قطع نخاع بین مهره پشتی T1-T2 آمپول نواکائین ۵ درصد جهت بی‌حسی تزریق شد. ۵ دقیقه بعد از تزریق که بی حسی ایجاد شد پوست اطراف T1 تا T3 را توسط قیچی جراحی برداشتیم. در این موقع ورید پشتی مشاهده می‌شد که از آن یک مقدار پایین‌تر محل T1 بود. عضلات و لیگامان‌های بین T1 و T2 را برداشتیم تا مفصل بین T1 و T2 آزاد و مشاهده گردد. در این موقع با قیچی کوچک جراحی، نخاع را بین این دو مهره قطع کردیم. هنگام بریدن نخاع ریت قلبی کاهش یافته که این نشان دهنده آن است که شوک نخاعی ایجاد شده و درست قطع شدن نخاع را نشان می‌دهد.

بعد از قطع نخاع به زیر پوست سر نیز آمپول نواکائین ۵ درصد تزریق و بعد پوست سر و عضلات و بافت لیفی سر با تیغ بیستوری کنار زده شد تا ناحیه بریگما و لامبودا مشخص گردد. بعد از مشخص شدن ناحیه بریگما و لامبودا، استروتاکسی کوردیناتور توسط استاندارد الکترود هولدر انجام گرفت. توسط الکترود هولدر رکورد بر اساس اطلس پاگزینوس و واتسون محل‌های سوپرا اپتیک، پاراونتریکولار و هسته‌های جانبی دهلیزی علامت گذاری شد. برای علامت گذاری ناحیه Bergman را صفر در نظر گرفته شده و برای تعیین SON ۱/۳ میلی‌متر به طرف عقب سمت Lambda آمده ۱/۸ میلی‌متر به سمت چپ و عمق ناحیه از بافت مغز ۹/۴ میلی‌متر بود. برای PVN ۱/۸ میلی‌متر به عقب ۰/۶ میلی‌متر به سمت راست و ۷/۸ میلی‌متر از سطح بافت مغز به پایین بود. برای LVN ۱۱/۵ میلی‌متر به عقب ۲/۵ میلی‌متر به سمت راست و چپ ۷ میلی‌متر به عمق بود. بعد از علامت گذاری با مته دندان پزشکی محل‌های مشخص شده را سوراخ و الکترودهای رکورد و استیمولوس را در محل‌های خود قرار دادیم.

الکترود رکورد روی الکترود هولدر به لومن کاپیلر وصل شد که در داخل آ ن حاوی مایع کلراید سدیم ۲ مولاری بود و در داخل لومن کاپیلر، الکترود نقره‌ای رابط بین آمپلی‌فایر با الکترود مایع بود سپس این قسمت به آمپلی‌فایر پیرامید مدل PS- 32 Lab وصل بود. آمپلی‌فایر دو الکترود داشت. الکترود غیر فعال را در عضله سر رت می‌گذاشتیم و الکترود فعال را روی الکترود رکورد به الکترود نقره‌ای وصل کرده بودیم. از آمپلی‌فایر توسط دو رابط خروجی اطلاعات به اوسیلوسکوپ مدلA تکترونیکس ۴۷۵می‌رفت. اوسیلوسکوپ وسیله‌ای برای ترسیم و مشاهده مداوم ولتاژ سیگنال‌های متنوع که معمولاً در دو محور، که محور افقی برای زمان و محور عمودی برای ولتاژ را نشان می‌دهد. و معمولاً برای مشاهده شکل امواج سیگنال الکتریکی بکار می‌رود. با جابجایی میکروالکترود رکورد توسط یک پمپ روغنی هیدرولیک پیچی، اسپایک‌های نورون‌های LVN را پیدا کرده که امواج در اوسیلوسکوپ نمایان می‌شد.

از اوسیلوسکوپ توسط یک سیم رابط اطلاعات به کامپیوتر که برنامه رکورد و آنالیز در کامپیوتر نصب شده بود و توسط کامنتسکی درست شده بود انتقال می‌یافت. این برنامه استیمولوس‌ها را منطبق بر روی پتانسیل عمل غشاء می‌کرد و از رکورد رایج داخل سلولی حاصل از تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن طولانی مدت خود داری می‌کرد. در این پروگرم همزمان با مشاهده امواج در اوسیلوسکوپ با زدن کلیک روی Show date امواج نیز در کامپیوتر نمایان می‌شد. محدوده ولتاژ ایمپالس را در برنامه کامپیوتر انتخاب کرده طول زمان رکورد را روی ۱۰ گذاشته و دکمه رکورد را می‌زدیم که بعد از۱۰ ثانیه به مدت ۱ ثانیه استیمولوس می‌دادیم و ده ثانیه بعد از استیمولوس رکورد انجام می‌داد.

تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک به صورت بای پولار با ۰/۳ میلی آمپر با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز به مدت ۱ ثانیه توسط دستگاه استیمولاتور مدل JST10 انجام گرفت.

به این ترتیب فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز ۱۰ ثانیه قبل از تحریک و یک ثانیه در زمان تحریک و ۱۰ ثانیه بعد از تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس رکورد و ذخیره گردید.

برای انجام لابیرنتکتومی در گروه شم و گروه آزمایش ۴۰ میلی‌گرم آمپول پنتاباربیتول به صورت داخل صفاقی جهت بی هوشی تزریق شد. سپس بعد از بی هوشی توسط دستگاه الکتروکواگولیشن که توسط موک پوی کوبا ساخته شده بود، لابیرنتکتومی صورت گرفت. این دستگاه دو الکترود داشت که با سیم به دستگاه وصل شده بودند. الکترود فعال که سر آن به شکل هلالی با خمیدگی ۳۰ درجه و نوکش گرد و یک دسته پوشش‌دار که در انتها به سیم رابط به دستگاه وصل شده بود. الکترود فعال به گوش رت فرو برده می‌شد و الکترود دیگر غیر فعال بود که با یک گیره فلزی به پوست رت وصل می‌شد. هنگامی که الکترود فعال

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

وارد گوش رت می‌شد باعث شکسته شدن استخوانچه‌های گوش میانی رت می‌شد که یک صدای می‌داد که ما مطمئن می‌شدیم که الکترود به دستگاه دهلیزی رسیده است. در این موقع دستگاه را روشن کرده و به مقدار ۲۰ میلی‌آمپر به مدت یک دقیقه ولتاژ می‌دادیم. بعد از اتمام لابیرنتکتومی به محل عمل پماد تتراسیکلین جهت جلوگیری از عفونت استفاده کردیم.

در گروه‌های آزمایش ۲۴ ساعت بعد از لابیرنتکتومی از سم مار کبرای آسیای مرکزی که از مرکز تحقیقات بیوشیمی ایروان تهیه گردیده بود، استفاده شد. روش استفاده به این صورت بود. اولاً این سم به صورت پودر بود که ما ۱ میلی‌گرم آن با ۸ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی حل کردیم. ثانیاً دوز کشنده این سم ۴۳۰ میکروگرم پر کیلوگرم به صورت عضلانی بود. در این تحقیق ۵درصد دوز کشنده یعنی ۲۱ میکروگرم پر کیلوگرم به صورت عضلانی به مدت سه روز تزریق شد و در روزهای تعیین شده آزمایش الکتروفیزولوژی و مورفولوژی روی رت‌ها انجام گرفت.

برای آزمایش مورفولوژی و هیستوکمیکال هسته‌های دیترز در تمام گروه‌ها به این صورت عمل گردید. بعد از پایان آزمایش الکتروفیزیولوژی ۴۰ میلی‌گرم آمپول پنتاباربیتول به صورت داخل صفاقی به رت تزریق گردید تا رت بی‌هوش گردد. بعد از بی‌هوشی دستگاه ونتیلاتور را خاموش کرده تا رت ارست کند و بعد از آن بافت مغز را کنار زدیم، اعصاب کرانیال را قطع و ساقه مغز جدا و در داخل محلول فرمالین ۵درصد با PH=۷/۴ با ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۸ ساعت جهت ثابت شدن بافت قرار دادیم.

بعد از ثابت شدن برش انجام گرفت. ابتدا توسط دستگاه تیشوپروسزور آبگیری و بعد قالب‌گیری و در آخر توسط دستگاه میکروتوم با قطر ۵۰ میکرو متر برش داده شد.

جهت آشکارسازی فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز به این صورت عمل گردید (اولاً این یک روش تازه که توسط میلیکستیان طرح ریزی شده بود و تغییر شکل یافته هاموری متود می‌باشد و برای مطالعه سازمان بندی سیتوکمیکال ساختمان سلول‌های سیستم عصبی مرکزی بکار می‌رود). ابتدا محلول میکس که حاوی ۲۰ میلی‌لیتر از محلول ۰/۳۸ درصد استات سرب، پنج میلی‌لیتر از محلول ۱ مولاری استات بافر با PH=5/6 و پنج میلی‌لیتر از محلول ۲ درصد بتاگلیسرو فسفات سدیم تهیه و سپس این محلول میکس را با ۳/۳ لیتر محلول ۳ درصد کلراید کلسیم مخلوط می‌کنیم و بعد از مخلوط کردن، این محلول بدست آمده را توسط صافی فیلتره می‌کنیم. سپس نمونه را روی لام قرار داده و لام را در داخل سبد رنگ‌آمیزی و سبد را در داخل همین محلول بدست آمده در داخل انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت قرار می‌دهیم. سپس بعد از اتمام نمونه‌ها با آب مقطر با ملایمت شستشو داده و بعد از آشکار سازی فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز نمونه‌ها را در محلول ۳درصد سولفات سدیم که باعث فیکس شدن نمونه‌ها می‌شد به مدت پنج دقیقه قرار دادیم و در انتها مجدداً با آب مقطر شستشو دادیم و با کانادین بالزم نمونه‌ها را پوشاندیم و با میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی‌های مختلف رویت شد و برای عکس‌برداری با دوربین میکروسکوپی دیجیتال اولمپوس DP 12 با بزرگنمایی ۲۵- ۱۶۰- ۴۰۰ و ۱۰۰۰ انجام گرفت. داده‌های الکتروفیزیولوژی و ریکاوری مورفولوژی توسط Student's T Test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. P≤۰/۰۵ سطح معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

یافته‌های الکتروفیزیولوژی حاصل از گروه نرمال در شکل ۱ نشان داد که تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز باعث ایجاد تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن در سلول‌های هسته‌های دهلیزی جانبی شده و در حین تحریک تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن چهار برابر و بعد از تحریک حدود ۲ برابر نسبت به قبل از تحریک با فرکانس ۵۰ هرتز بود. یعنی تحریک به همان مقدار ذکر شده بالا و مهار به همان مقدار ذکر شده نسبت به سطح قبل از تحریک پایین بود. به عبارت دیگر میانگین اسپایک‌های ایجاد شده در حین تحریک چهار برابر بالا و بعد از تحریک دو برابر بالا در دیاگرام تتا نیک پتانسیشن بود و به همین مقدار تعداد اسپایک‌ها در تتا نیک دیپریشن پایین بود و با فرکانس ۱۰۰ هرتز در طول تحریک و بعد از تحریک ۱/۵ برابر نسبت به ۵۰ هرتز بیشتر بود. در ضمن در هر دو طرف در نورون‌های هسته‌های دهلیزی جانبی تعداد اسپایک‌ها یکسان بود و در نتیجه یک حالت توازن بین فعالیت الکتریکی نورون‌های دهلیزی راست و چپ بود.

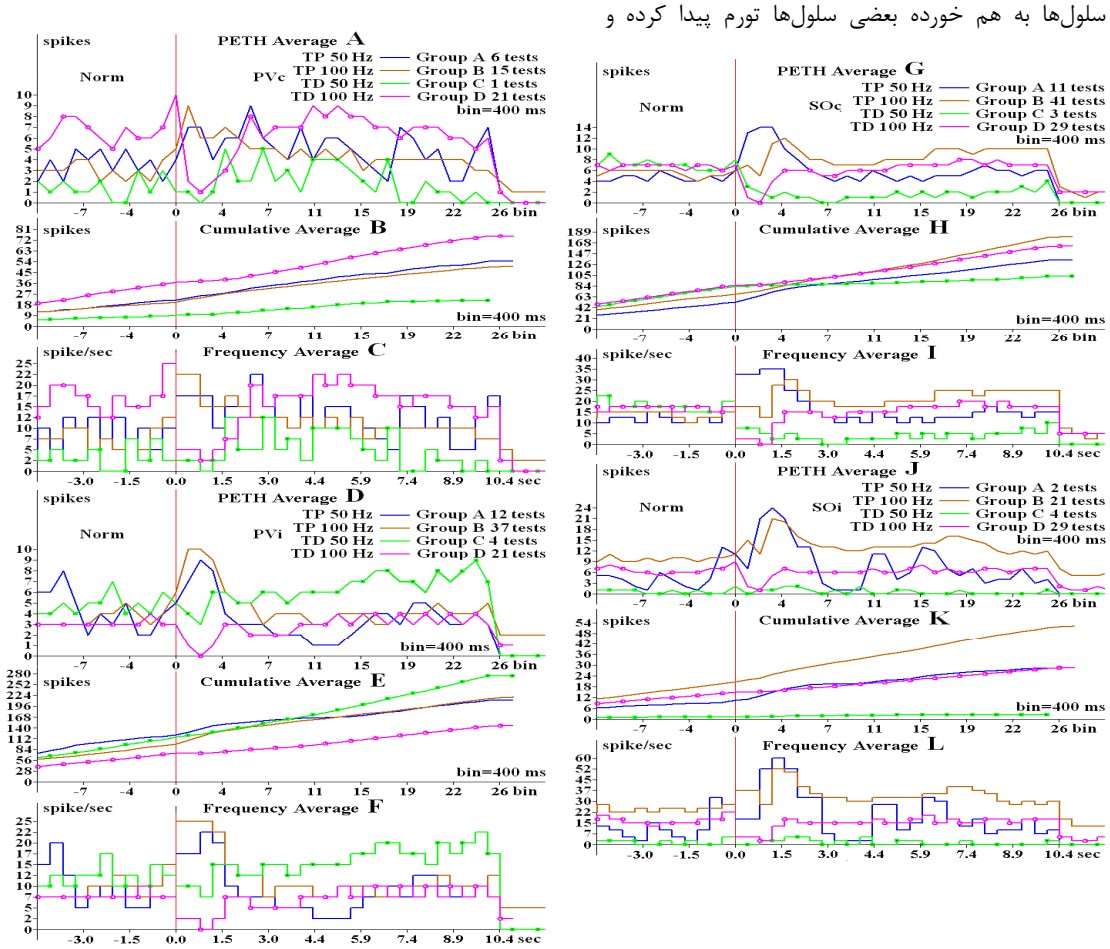
یافته‌های الکتروفیزیولوژی گروه لابیرنتکتومی که در سومین، نهمین و چهاردهمین تا هفدهمین روز بعد از لابیرنتکتومی انجام گرفته بود و مقایسه آن با گروه نرمال در شکل ۲ نشان داد که مهار و تحریک ایجاد شده با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز بیش از شش برابر قبل از تحریک و در زمان تحریک نیز بالاتر از این حدود بود و این اختلاف در نهمین روز خیلی مشهود بود و همچنین یک عدم توازن بین سمت لابیرنتکتومی و سمت سالم هسته‌های دهلیزی بود یعنی در طرف آزردگی یا لابیرنتکتومی ما یک حالت مهار و در سمت سالم یک حالت تحریک داشتیم. اما با استفاده کردن سم مار که در شکل ۳ نشان داده شده است هیستو گرام‌ها ۳ تا ۷ برابر اختلاف نسبت به قبل از تحریک و بعد از تحریک داشتند و در روزهای اول آزمایش نسبت سطح تحریک و مهار بیشتر از گروه

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

نرمال بود اما در نهمین روز و روزهای بعد به سطح نرمال رسیده بود.

یافته‌های هیستوکمیکال و مرفولوژی نورون‌های هسته‌های دهلیزی جانبی در رت‌های سالم و لابیرنتکتومی شده در شکل ۴ قسمت A, B,C نشان داد که در رت‌های سالم شکل نورون‌ها چند وجهی صاف و با دندریت‌های طویل و گرانولیشن وسیع در جسم سلولی و فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز بالا که به صورت یک زمینه روشن در مرکز سلول دیده می‌شود. اما ۹ روز بعد از لابیرنتکتومی در همین شکل بخش D,E,F,G نشان داد که شکل سلول‌ها به هم خورده بعضی سلول‌ها تورم پیدا کرده و دندیت‌ها کوتاه شده است و رنگ سلول‌ها کم رنگ شده و کروماتولیزز مرکزی مشاهده می‌گردد و نیز کاهش فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز وجود دارد و شکل سلول‌ها در حالت دجنریشن بود.

در شکل ۵ بعد از استفاده کردن از سم مار در نهمین روز شکل سلول‌ها چند وجهی و صاف شده بود و دندریت‌ها طویل، فعالیت یون کلسیم وابسته به اسید فسفاتاز بالا و گرانولیشن در سیتوپلاسم و اطراف سلول فراوان و بهبودی در نورون‌ها ایجاد شده بود و شکل سلول‌ها سبیه گروه نرمال شده بود.



شکل شماره (۱): فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز به صورت دیاگرام در گروه نرمال قبل از تحریک، در حین تحریک و بعد از تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز در طول ۱ ثانیه را نشان می‌دهد.

نمودارهای سمت راست مربوط به تحریک هسته سوپرا اپتیک و سمت چپ مربوط به هسته پاراونتریکولار و ثبت دو طرفه فعالیت الکتریکی نورون‌های هسته‌های دیترز می‌باشد.

PVC: مربوط به تحریک هسته پاراونتریکولار و ثبت الکتریکی نورون‌های دیترز از طرف مخالف هسته پاراونتریکولار می‌باشد.

PVi: مربوط به تحریک هسته پاراونتریکولار و ثبت الکتریکی نورون‌های دیترز از همان طرف هسته پاراونتریکولار می‌باشد.

SOC: مربوط به تحریک هسته سوپرا اپتیک و ثبت الکتریکی نورون‌های دیترز از طرف مخالف هسته سوپرا اپتیک می‌باشد.

SOi: مربوط به تحریک هسته سوپرا اپتیک و ثبت الکتریکی نورون‌های دیترز از همان طرف هسته سوپرا اپتیک می‌باشد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

TD: تتانیک دیپریشن می‌باشد یعنی هنگام تحریک با فرکانس ۵۰ یا ۱۰۰ هرتز مهار یا کاهش اسپایک در طول ۱ ثانیه ایجاد شده است.

TP: تتانیک پتانسیشن می‌باشد یعنی هنگام تحریک با فرکانس ۵۰ یا ۱۰۰ هرتز افزایش اسپایک در طول ۱ ثانیه ایجاد شده است.

خط عمودی در سمت چپ نمودارها نمایانگر تعداد اسپایک‌ها و خط افقی مربوط به زمان می‌باشد که ۱۰ ثانیه قبل از تحریک ۱ ثانیه در هنگام تحریک و ۲۰ ثانیه بعد از تحریک می‌باشد و بر اساس bin ارایه شده که هر bin برابر ۴۰۰ میلی ثانیه می‌باشد. خط عمودی میانی مربوط به زمان تحریک می‌باشد.

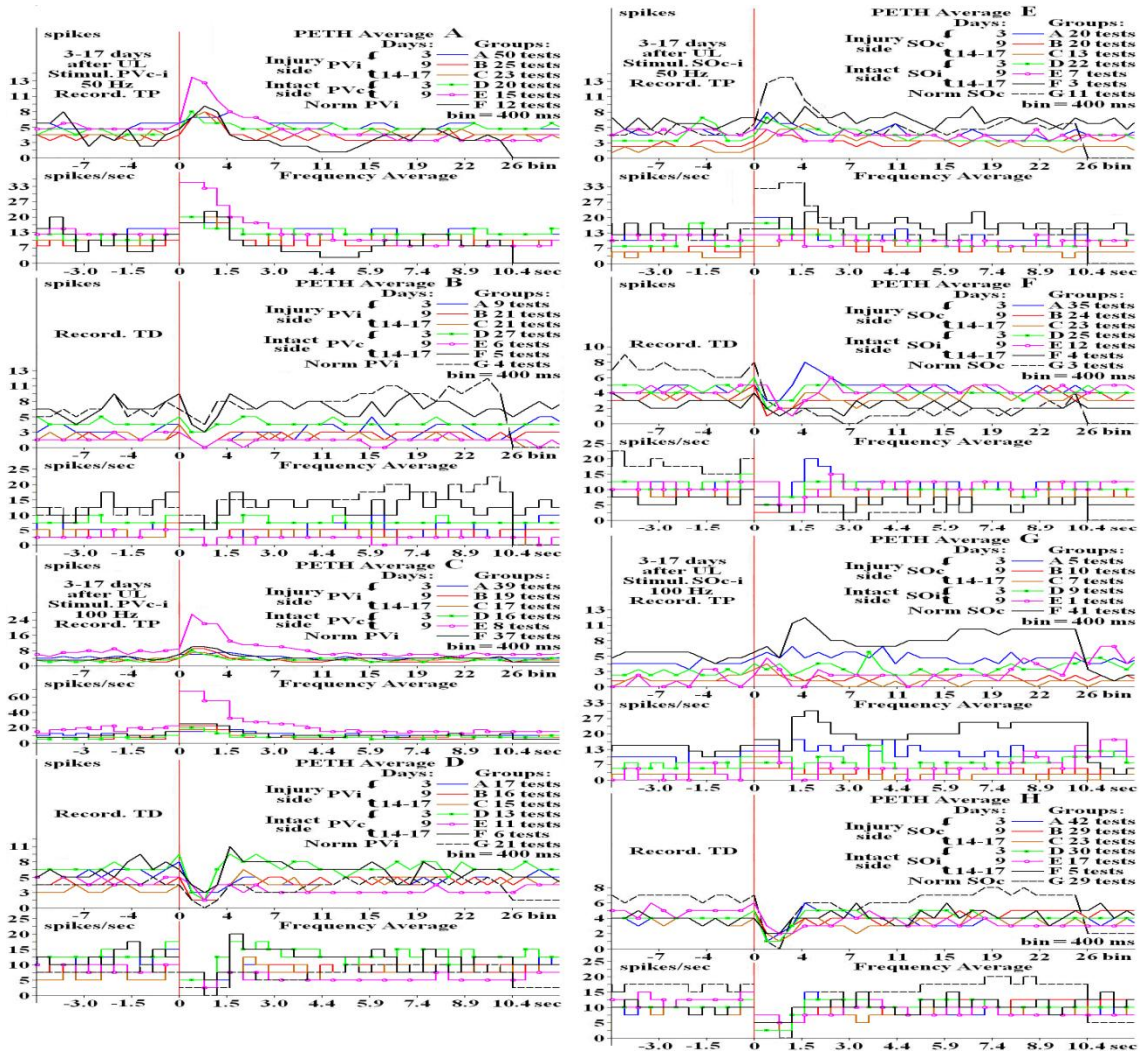
نمودار A، D، G و J میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام برای گروه‌های مختلف در هر ثانیه با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز و با تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک و ثبت فعالیت الکتریکی دو طرفه نورون‌های دیترز می‌باشد و همچنین K,H,E,B میانگین جمع هیستوگرم‌ها و L,I,F,C میانگین فرکانس هیستوگرم‌ها می‌باشد.

گروه A میانگین تعداد اسپایک‌های تست‌ها به صورت تتانیک پتانسیشن با فرکانس ۵۰ هرتز در تمام نمودارها می‌باشد.

گروه B میانگین تعداد اسپایک‌های تست‌ها به صورت تتانیک پتانسیشن با فرکانس ۱۰۰ هرتز در تمام نمودارها می‌باشد.

گروه C میانگین تعداد اسپایک‌های تست‌ها به صورت تتانیک دیپریشن با فرکانس ۵۰ هرتز در تمام نمودارها می‌باشد.

گروه D میانگین تعداد اسپایک‌های تست‌ها به صورت تتانیک دیپریشن با فرکانس ۱ هرتز در تمام نمودارها می‌باشد.



شکل شماره (۲): فعالیت الکتریکی دو طرفه نورون‌های دیترز با تحریک هسته‌های پاراونترکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز به صورت دیاگرام میانگین تعداد اسپایک‌ها و فرکانس آن‌ها در گروه‌های سومین، نهمین، چهاردهمین تا هفدهمین روز بعد از لابیرنتکتومی و مقایسه‌اش با گروه نرمال را نشان می‌دهد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

نمودار A میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام در هر ثانیه با تحریک هسته پاراونتریکولار با فرکانس ۵۰ هرتز و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز هر دو طرف (طرف لابیرنتکتومی و طرف سالم) می‌باشد. ثبت در این نمودار به صورت تتانیک پتانسیشن در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار B همانند نمودار A می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار C تحریک هسته پاراونتریکولار با فرکانس ۱۰۰ هرتز می‌باشد و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز هر دو طرف (طرف لابیرنتکتومی و طرف سالم) می‌باشد. ثبت در این نمودار به صورت تتانیک پتانسیشن در تمام گروه‌ها می‌باشد.

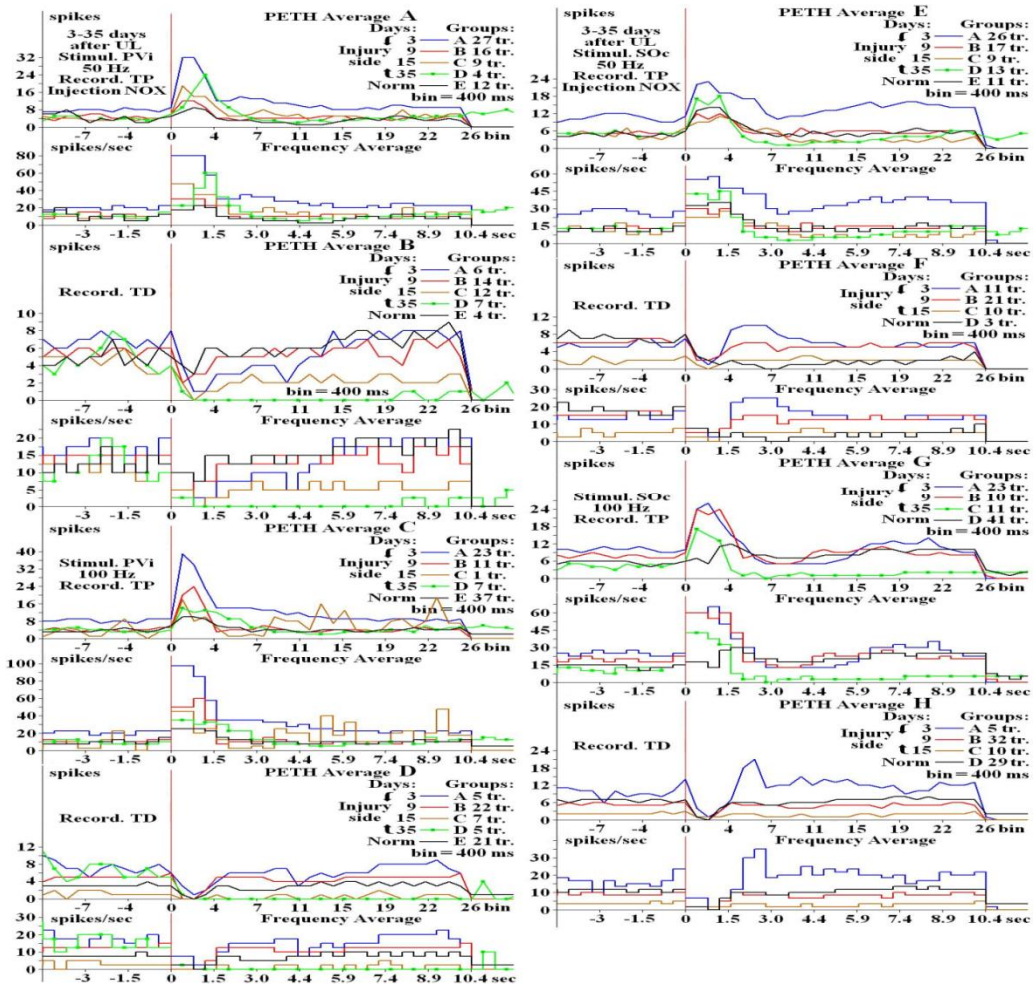
نمودار D همانند نمودار C می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌ها به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار E تحریک هسته سوپرا اپتیک با فرکانس ۵۰ هرتز می‌باشد و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز هر دو طرف (طرف لابیرنتکتومی و طرف سالم) می‌باشد. ثبت در این نمودار به صورت تتانیک پتانسیشن در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار F همانند نمودار E می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌ها به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار G تحریک هسته سوپرا اپتیک با فرکانس ۱۰۰ هرتز می‌باشد و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز هر دو طرف (طرف لابیرنتکتومی و طرف سالم) می‌باشد. ثبت در این نمودار به صورت تتانیک پتانسیشن در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار H همانند نمودار G می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌ها به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.



شکل شماره (۳): فعالیت الکتریکی دو طرفه نورون‌های دیترز با تحریک هسته‌های پاراونترکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز به صورت دیاگرام میانگین تعداد اسپایک‌ها و فرکانس آن‌ها در گروه‌های سومین، نهمین، پانزدهمین و سی و پنجمین روز بعد از لابیرنتکتومی و تزریق سم مار و مقایسه‌اش با گروه نرمال را نشان می‌دهد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

نمودار A میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام در هر ثانیه با تحریک هسته پاراونتریکولار با فرکانس ۵۰ هرتز و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز به صورت تتانیک پتانسیشن از سمت لابیرنتکتومی در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار B همانند نمودار A می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌ها ی دیترز به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار C میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام در هر ثانیه با تحریک هسته پاراونتریکولار با فرکانس ۱۰۰ هرتز و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترزبه صورت تتانیک پتانسیشن از سمت لابیرنتکتومی در تمام گروه‌ها می‌باشد.

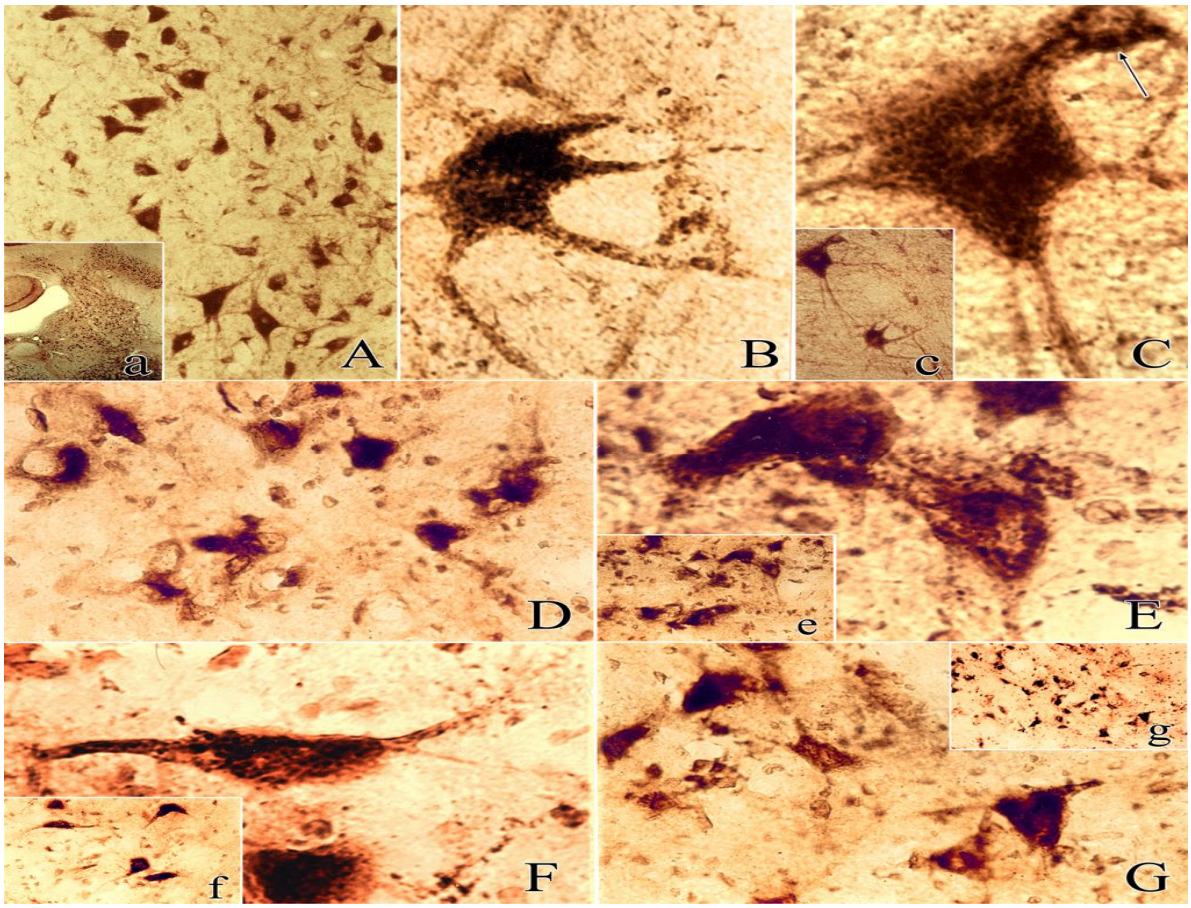
نمودار D همانند نمودار C می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌ها ی دیترز به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار E میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام در هر ثانیه با تحریک هسته سوپرا اپتیک با فرکانس ۵۰ هرتز و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترزبه صورت تتانیک پتانسیشن از طرف مخالف هسته سوپرا اپتیک در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار F همانند نمودار E می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.

نمودار G میانگین تعداد اسپایک‌ها به صورت هیستوگرام در هر ثانیه با تحریک هسته سوپرا اپتیک با فرکانس ۱۰۰ هرتز و ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترزبه صورت تتانیک پتانسیشن از طرف مخالف هسته سوپرا اپتیک در تمام گروه‌ها می‌باشد.

نمودار H همانند نمودار G می‌باشد اما ثبت فعالیت الکتریکی نورون‌های دیترز به صورت تتانیک دیپریشن می‌باشد.



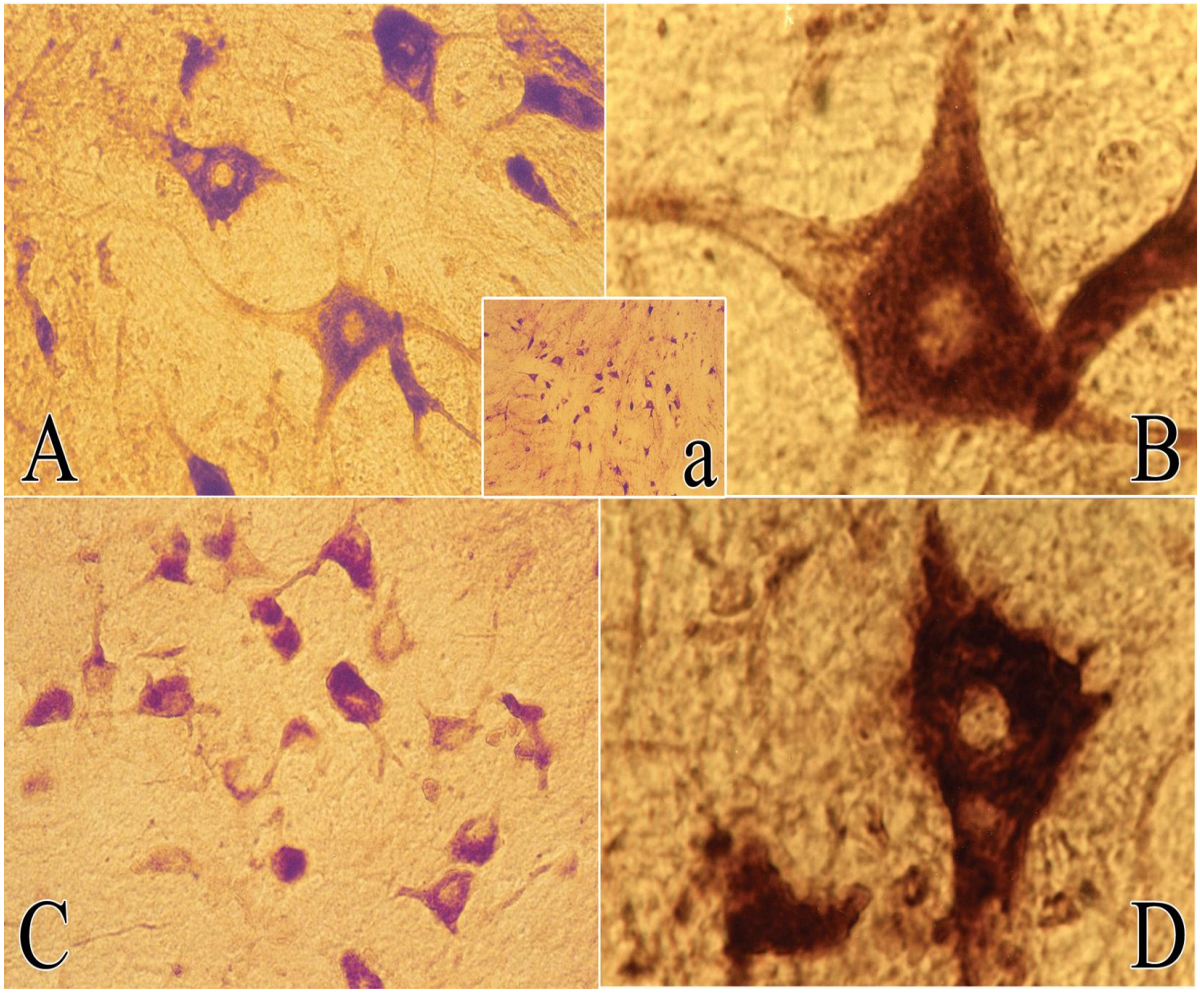
شکل شماره (۴): فتومیکروگرافی نورون‌های هسته‌های دیترز در رت سالم و همچنین ۹ روز بعد از لابیرنتکتومی می‌باشد.

شکل A، B و C نمایانگر نورون‌های هسته‌های دیترز در رت سالم و بدون لابیرنتکتومی است.

D، E، F و G نمایانگر نورون‌های هسته‌های دیترز در گروه لابیرنتکتومی شده می‌باشد. D ، E و G نورون‌های سمت لابیرنتکتومی و F نورون‌های سمت سالم می‌باشد.

a با بزرگنمایی ۲۵، A، g با بزرگنمایی ۶۰، D، G , f , e ,c با بزرگنمایی ۴۰۰ و B,C,E,Fبا بزرگنمایی ۱۰۰۰ می‌باشد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]



شکل شماره (۵): فتومیکروگرافی نورون‌های هسته‌های دیترز در نهمین روز بعد از لابیرنتکتومی یک طرفه و تزریق سم مار می‌باشد.

A، B در نورون‌های سمت لابیرنتکتومی می‌باشد و C، D در نورون‌های سمت بدون لابیرنتکتومی می‌باشد.

a با بزرگنمایی ۱۶۰، A، C با بزرگنمایی ۴۰۰ و B، D با بزرگنمایی ۱۰۰۰ می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که سم مار نه تنها باعث تسریع در جبران دهلیزی می‌گردد بلکه باعث رجنریشن نورون‌های بخش آسیب دیده هسته‌های دهلیزی جانبی نیز می‌شود که به شرح زیر ارائه می‌گردد.

نتایج الکتروفیزیولوژی حاصل از این تحقیق در گروه نرمال نشان داد که تحریک هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس با فرکانس ۵۰ و ۱۰۰ هرتز باعث ایجاد تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن در نورون‌های هسته‌های دهلیزی جانبی در زمان تحریک شده و نیز ایجاد تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن تأخیری کرده است. تحقیقی که در این زمینه توسط سرکیسیان در سال ۲۰۰۰ انجام گرفت تائید کننده نتایج ما می‌باشد. در این مطالعه، تحریک بعضی از ساختارهای مغزی (مخچه، تشکیلات مشبک و هیپوتالاموس) و ثبت فعالیت الکتریکی داخل سلولی نورون‌های دیترز، باعث ایجاد پتانسیل پس سیناپسی مهاری شده است (۶) و این نشان می‌دهد که ارتباط نورونی بین هیپوتالاموس و هسته‌های دهلیزی وجود دارد. این ارتباط توسط هامباردزومیان و همکارانش با متد مزلیوم با تزریق آنزیم Horseradish peroxidase (HRP) به صورت میکروانجکشن در هسته‌های دهلیزی و انتقال به صورت رتروگرید آکسونال ترانسپورت و نمایان شدن آنزیم در هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک هیپوتالاموس نیز به اثبات رسیده است(۲۶).

هسته‌های دهلیزی ذاتاً تحریک‌پذیر بوده و باعث تحریک عضلات مختلف ضد نیروی ثقل جهت حفظ تعادل در پاسخ به سیگنال‌های ورودی از دستگاه دهلیزی است (۲۷). هسته‌های دهلیزی توسط هیپوتالاموس با عمل تنظیمی اتونومیک روی این

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

هسته‌ها باعث کنترل آن‌ها می‌شود(۲۸). کنترل اتونومیک روی این هسته‌ها توسط هسته‌های پاراونتریکولار و سوپرا اپتیک توسط نوروترانسمیترهای گلوتامات و گابا انجام می‌گیرد(۲۹).

در نتایج الکتروفیزیولوژی بعد از لابیرنتکتومی یک طرفه در پژوهش حاضر در تمام گروه‌ها نشان داد که سطح اسپایک‌ها نسبت به حالت نرمال قبل و بعد از تحریک بالا است و تعداد اسپایک‌ها در سمت لابیرنتکتومی پایین و در سمت سالم بالا بود و یک عدم توازن وجود داشت و نیز تتانیک پتانسیشن و تتانیک دیپریشن در حین تحریک طولانی بود و با گذشت چندین روز از لابیرنتکتومی تعداد اسپایک‌ها به سطح نرمال نرسیده بود و جبران دهلیزی انجام نگرفته است. تحقیقی که توسط گیسک در سال ۱۹۹۸ انجام گرفته بود با نتایج ما هم‌خوانی دارد (۳۰).

اما هنگام استفاده از سم مار سطح اسپایک‌ها خصوصاً در نهمین روز به سطح نرمال رسیده بود و توازن بین دو طرف ایجاد شده است یعنی باعث تسریع در جبران دهلیزی شده است. با توجه به اینکه جبران دهلیزی توسط نوروترانسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید و گلوتامات انجام می‌گیرد (۱۵،۱۶). سم مار به احتمال زیاد باعث تسریع عمل گابا رسپتورها و گلوتامات می‌شود.

در بررسی نتایج هیستوکمیکاال و مرفولوژی حاصل از این تحقیق در گروه نرمال، لابیرنتکتومی و لابیرنتکتومی با تزریق سم مار نشان داد که بعد از لابیرنتکتومی دجنریشن سلول‌های هسته‌های دیترز حادث شده است. چنانچه محققان زیادی با انجام لابیرنتکتومی در گونه‌های مختلف حیوانات تغییرات نوروفیزیولوژی، نوروشیمیایی و ساختاری در هسته‌های دهلیزی مشاهده کرده‌اند(۳۱).

اما هنگام استفاده از سم مار بهبودی نورونی و فعالیت سلول‌های عصبی و همچنین افزایش سلول‌های گلیا حادث شده است.

بهبودی نورونی طبق تحقیق دارلینگتون و همکارانش می‌تواند در اثر تنظیم افزایشی خصیصه‌های ذاتی مختلف نورون‌های هسته‌های دهلیزی باشد(۳۲) و سم مار این عمل را تسریع می‌کند.

طبق نتایج بدست آمده از تحقیقات دانشمندان، فاکتور رشد عصبی باعث حفظ و زنده ماندن سلول‌های عصبی می‌گردد(۲۴). چنانچه قبلاً ذکر شده، یکی از ترکیبات سم مار کبرای آسیای مرکزی فاکتور رشد عصبی می‌باشد (۱۸) و همچنین افزایش سلول‌های گلیا با تزریق سم مار ایجاد شده است، با توجه به اینکه سلول‌های گلیا سیناپس‌ها را احاطه می‌کنند و موادی تولید می‌کنند که برای نورون‌ها تروفیک محسوب می‌گردد و نیز با برداشت پتاسیم و میانجی‌های شیمیایی گلوتامات و گابا، به حفظ غلظت مناسب یون‌ها کمک می‌کنند (۳۳). بنابراین سم مار به واسطه تحریک سلول‌های گلیا و وجود فاکتور رشد عصبی به احتمال زیاد می‌تواند ایجاد ترمیم نورونی بنماید.

References:

1. Zhu H, Jordan JR, Hardy SP, Fulcher B, Childress C, Varner C, et al. Linear acceleration-evoked cardiovascular responses in awake rats. J Appl Physiology 2007; 103(2): 646-54.
2. Heskin-Sweezie R, Farrow K, Broussard DM. Adaptive rescaling of central sensorimotor signals is preserved after unilateral vestibular damage. Brain Res 2007;1143:132–42.
3. Kent M, Platt SR, Schatzberg SJ. The neurology of balance: function and dysfunction of the vestibular system in dogs and cats. Vet J 2010;185(3):247–58.
4. Lee SC. Anatomy of the vestibular system. 4th ed. Pittsburgh; 2010. P. 256183.
5. Brodal A. Anatomy of the vestibular nuclei and their connections, in: H. H. Kornhuber (ED), Hand book of sensory physiology, Vestibular System, Morphology 2010; 104(5): 27-41.
6. Sarkisian VH. Input-output relations of Deiters' lateral vestibulospinal neurons with different structures of the brain. Arch Ital Biol 2000;138(4):295–353.
7. Sonntag KC. Micro RNA s and deregulated gene expression networks in neurodegeneration. Brain Res 2010; 1338: 48-57.
8. Smith PF, Curthoys IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. Brain Res Brain Res Rev 1989;14(2):155–80.
9. Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution. Curr Opin Neurol 2000; 13: 27-30.
10. Him A, Dutia MB. Intrinsic excitability changes in vestibular nucleus neurons after unilateral deafferentation. Brain Res 2001; 908(1): 58-66.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

11. Galoyan AA, Khalaji N, Hambardzumyan LE, Manukyan LP, Meliksetyan IB, Chavushyan VA, et al. Protective effects of hypothalamic proline-rich peptide and cobra venom Naja Naja Oxiana on dynamics of vestibular compensation following unilateral labyrinthectomy. Neurochem Res 2010;35(11):1747–60.
12. Dieringer N. “Vestibular compensation”: neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. Prog Neurobiol 1995;46(2-3):97–129.
13. Campos-Torres A, Touret M, Vidal PP, Barnum S, de Waele C. The differential response of astrocytes within the vestibular and cochlear nuclei following unilateral labyrinthectomy or vestibular afferent activity blockade by transtympanic tetrodotoxin injection in the rat. Neuroscience 2005;130(4):853–65.
14. Paterson S, Zheng Y, Smith PF, Darlington CL. The effects of L-NMDA on vestibular compensation and NOS activity in the vestibular nucleus, cerebellum and cortex of the guinea pig. Brain Res 2000; 879(1-2): 148-55.
15. Giardino L, Zanni M, Fernandez M, Battaglia A, Pignataro O, Calza L. Plasticity of GABA (a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. Brain Res 2002; 929(1): 76-86.
16. Heskin-Sweezie R, Titley HK, Baizer JS, Broussard DM. Type B GABA receptors contribute to the restoration of balance during vestibular compensation in mice. Neuroscience 2010;169(1):302–14.
17. Grassi S, Pettorossi VE. Synaptic plasticity in the medial vestibular nuclei: role of glutamate receptors and retrograde messengers in rat brainstem slices. Prog Neurobiol 2001;64(6):527–53.
18. Correa-Netto C, Teixeira-Araujo R , Aguiar A S , Melgarejo AR, De-Simone SG, Soares MR, et al. Immunome and venom of bothrops jararacussu: a proteomic approach to study the molecular immunology of snake toxins. Toxicon 2010; 55(7): 1222-35.
19. Braud S, Bon C, Wisner A. Snake venom proteins acting on hemostasis. Biochimie 2000; 82(9): 851-9.
20. Mikhailov AM, Nickitenko AV, Trakhanov SD, Vainshtein BK, Chetverina EV. Crystallization and preliminary X-ray diffraction study of neurotoxin-1 from Naja Naja Oxiana venom. FEBS lett 1990; 269(1): 255-7.
21. Choudhury SR, Gomes A, Dadattagupta JK, Sen U. Purification, crystallization and preliminary X-ray structural studies of a 7. 2 KDa cytotoxin isolated from the venom of dadoia russelli of the viperidae family. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 2006; 62(3): 292-4.
22. Jiang WJ, Liang YX, Han LP, Qiu PX, Yuan J, Zhao SJ. Purification and characterization of a novel antinociceptive toxin from cobra venom (Naja naja atra). Toxicon 2008; 52(5): 638-46.
23. Pawlak J, Kini RM. Snake venom Glutaminylcyclases. Toxicon 2006; 48: 278-86.
24. Fiore M, Chaldakov GN, Aloe L. Nerve growth factor as a signaling molecule for nerve cells and also for the neuroendocrine-immune systems. Rev Neurosci 2009; 20 (2): 133–45.
25. Lyukmanova EN, Shenkarev ZO, Shulepko MA, Mineev KS, D'Hoedt D, Kasheverov IE, et al. NMR structure and action on nicotinic acetylcholine receptors of water-soluble domain of human LYNX1. J Biol Chem 2011; 286(12): 10618-27.
26. Hambardzumyan LE, Manukyan LP, Chavushyan VA, Meliksetyan IB, Badalyan SA, Khalaji N, etal. Hypothalamic control of the activity of Deiters' nucleus neurons. New Arm Med J 2009; 3(1): 29-43.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

27. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: PA; 2011. P. 674.
28. Herman JP, Flak J, Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus. Prog Brain Res 2008;170:353–64.
29. Oliet ShR, Panatier A, Piet R, Mothet JP, Poulain DA, Theodosis DT. Neuron-glia interactions in the rat supraoptic nucleus. Prog Brain Res 2008; 170: 109-17.
30. Gacek RR, Khetarpal U, Schoonmaker J. Morphological and neurochemical correlates of vestibular compensation. Auris Nasus Larynx 1998;25(2):193–201.
31. Magnusson AK, Eriksson B, Tham R. Effects of the GABA agonists baclofen and THIP on long – term compensation in hemilabyrinthectomised rats. Brain Res 1998; 765: 307-11.
32. Darlington CT, Dutia MB, Smith PF. the contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage. Eur J neurosci 2002; 15: 1719 –27.
33. Ganong WF. Review of medical physiology. A Lange Medical Physiology. 22nd ed. New York: McGraw-Hill, Appleton & Lange; 2005. P. 61.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

Original Article

THE EFFECT OF CENTRAL ASIAN COBRA VENOM ON THE VESTIBULAR COMPENSATION AND REGENERATION OF NEURON′S FOLLOWING UNILATERAL LABYRINTHECTOMY

Naser Khalaji[1], Vaghinak Sarkisian[2], John Sarkissian[3]*

Received: 6 Jul , 2013; Accepted: 16 Sep , 2013

Abstract

***Background & Aims*:** Unilateral Labyrinthectomy (UL) causes a syndrome of oculomotor, postural, and autonomic system disorders which diminish over time in a process of behavioral recovery known as vestibular compensation. Many studies have been done on the vestibular compensation after unilateral labyrinthectomy (UL) and regeneration of nerve cells, but the mechanism of vestibular compensation and regeneration nerve cells are not well known. The aim of this research was to study the effect of cobra venom on the vestibular compensation and regeneration of nerve cells of vestibular nuclei after damage of vestibular apparatus.

Materials & Methods: The present experimental study was carried out on 20 adult male albino rat's weight 230±30 gr. At first, the rats were randomly divided into dual groups include; Normal, UL and, UL with NOX. Electrophysiological and histhochemically experiments were carried out on these groups. For electrophysiology assessment of paraventricular and supraoptic nuclei of hypothalamus were stimulated bipolar with high frequency stimulus 50 and 100 HZ during one second. The electrical activity of membrane cells of bilateral Dieters' neurons on the form of titanic potanseation and depression were recorded. The end of electrophysiological experiment the brain stem rats were removed and put into solution of 5% neutral formalin for assessment of ca_2 depended acidic phosphates and after 48 hours for assessment of morphology was performed.

Results: The increasing of inhibitory and excitatory reactions of Dieters' neurons at early stage of vestibular compensation following NOX injection reaching the norm at late stage was revealed. In histochemical study after unilateral labyrenthectomy decrease in the activity of ca2-dependent acidic phosphates and chromotholysis, swelling of neurons were observed. The neurons look like degeneration pattern. But in the unilateral labyrinthectomy with NOX group, shape of cells was polygonal and smooth surface with high granulation. The pattern of cells was like norm cells.

***Conclusion*:** The cobra venom not only causes acceleration of vestibular compensation, but also causes regeneration of damage side of lateral vestibular nucleus neurons.

Keywords: Snake venom, Vestibular compensation, Regeneration of neurons unilateral labyrinthectomy, Electrophysiology

***Address**:* Department of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia Medical Science University, Nazlo Road, Urmia Iran ***Tel**:* 04412770803
E-mail: khalaji.naser@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2013: 24(9): 701 ISSN: 1027-3727

[1] *Assistant Professor of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*
[2] *Professor of Neurophysiology, Orbeli Institute of Neurophysiology Yerevan state University, Yerevan, Armenia*
[3] *Professor of Neurophysiology, Orbeli Institute of Neurophysiology Yerevan state University, Yerevan, Armenia*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]