



The Effect of Rifampicin on Cells in the CA2 and CA3 Regions of the Hippocampus of Male Wistar Rats of Ischemia Model

Behnood Avand Amini ¹, Zahra Nadia Sharifi ², Shabnam Movassaghi ³, Parivash Davoudi ⁴

1. Department of Anatomical Sciences & Cognitive Neuroscience, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: Behnoodavand@gmail.com

2. Department of Anatomical Sciences & Cognitive Neuroscience, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran; Herbal Pharmacology Research Center, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: zsharifi@iautmu.ac.ir

3. Department of Anatomical Sciences & Cognitive Neuroscience, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran; Herbal Pharmacology Research Center, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: sm_movassaghi@yahoo.com

4. **Corresponding Author**, Department of Anatomical Sciences & Cognitive Neuroscience, TeMS.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran.

E-mail: pdavudi22@gmail.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

02 Sep 2025

Received in revised form:

24 Oct 2025

Accepted:

01 Dec 2025

Published online:

16 Feb 2026

Keywords:

Rifampicin,
Cerebral Ischemia,
Hippocampus.

ABSTRACT

Introduction: Cerebral ischemia is a major global problem. Certain areas of the brain and certain types of neurons, including hippocampal pyramidal neurons, are more sensitive to cerebral ischemia. Rifampicin is an antibiotic that has recently been considered as a neuroprotector. Studies have reported that this drug has a neurotrophic effect on neurons. In this study, the neurotrophic effect of rifampicin in the CA2 and CA3 regions the hippocampus following cerebral ischemia/reperfusion was investigated.

Methods: Male Wistar rats were randomly divided into 4 groups of 6: control, ischemic, experimental, and vehicle. Rifampicin was injected intraperitoneally at a dose of 20 mg/kg 20 minutes after ischemia and 24 hours after reperfusion. Ischemia was induced by bilateral occlusion of the common carotid arteries for 20 minutes. Four days later, all rats were sacrificed and the CA2 and CA3 hippocampal regions were examined by Nissl staining.

Results: The results showed that induction of ischemia cannot cause the loss of neurons in the CA2 region, but ischemia was able to cause a significant decrease in the number of pyramidal cells in the CA3 region of the hippocampus. A significant difference was observed between the number of pyramidal cells in the CA3 region of the hippocampus in the ischemic and control groups, while this difference was not significant between the control and drug groups.

Conclusion: Rifampicin has a neurotrophic effect and prevents the death of neurons in the CA3 region the hippocampus following transient global ischemia/reperfusion.

Cite this article: Avand Amini B, Nadia Sharifi Z, Movassaghi Sh, Davoudi P. The Effect of Rifampicin on Cells in the CA2 And CA3 Regions of the Hippocampus of Male Wistar Rats of Ischemia Model. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2026; 02 (04): 55-65. [Doi: 10.22034/edus.2025.565827.1075](https://doi.org/10.22034/edus.2025.565827.1075)

Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.

| Web site: <https://www.eduhealthsci.ir> | Email: eduhealthsci@gmail.com.

© The Author(s).



| Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.



Extended Abstract

Introduction

Cerebral ischemia remains one of the most significant global health challenges, contributing to high rates of mortality and long-term neurological disability. When the blood supply to the brain is interrupted, a cascade of pathophysiological events is triggered, including energy depletion, excitotoxicity, oxidative stress, inflammation, and cell death. Although the entire brain is vulnerable to ischemic injury, certain regions exhibit greater sensitivity due to their metabolic demands, neuronal composition, and synaptic activity. Among these, the hippocampus- particularly the pyramidal neurons located in the CA2 and CA3 subfields- is known to be highly susceptible to ischemia-induced damage. These hippocampal regions play essential roles in memory formation, spatial navigation, and cognitive processing; therefore, injury to these neurons often results in profound cognitive deficits following ischemic events. In recent years, increasing attention has been directed toward identifying pharmacological agents that can protect neural tissue or enhance neuronal recovery after ischemia. Rifampicin, a well-known antibiotic widely used in the treatment of tuberculosis and other bacterial infections, has emerged as a promising candidate with potential neuroprotective properties. Beyond its established antimicrobial role, rifampicin has demonstrated diverse biological effects, including anti-inflammatory, antioxidant, and anti-aggregation activities. These properties have encouraged researchers to explore its potential therapeutic impact in neurological disorders characterized by inflammation, oxidative stress, or protein aggregation. Several experimental studies have shown that rifampicin may exert neurotrophic or neuroprotective effects on neurons. Evidence suggests that it can promote neuronal survival, reduce apoptotic signaling, and modulate molecular pathways involved in cell protection. Furthermore, rifampicin has been investigated for its possible benefits in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease, indicating its broader relevance in neuropharmacology. However, despite promising findings, the precise mechanisms through which rifampicin influences neuronal integrity under ischemic conditions remain insufficiently understood. Given the particular vulnerability of hippocampal CA2 and CA3 neuronal populations to ischemia, exploring the potential protective influence of rifampicin on these areas is of considerable scientific importance. Understanding whether rifampicin can enhance neuronal survival or mitigate ischemia-induced damage may contribute to the development of new therapeutic strategies for ischemic brain injury. Therefore, the present study was designed to investigate the neurotrophic and potential neuroprotective effects of rifampicin on the CA2 and CA3 regions of the hippocampus following cerebral ischemia/reperfusion. This research aims to clarify whether rifampicin can ameliorate neuronal damage in these critical hippocampal subfields and to provide further insight into its possible therapeutic application in ischemic brain disorders.

Methods

Male Wistar rats were randomly divided into 4 groups of 6: control, ischemic, experimental, and vehicle. Rifampicin was injected intraperitoneally at a dose of 20 mg/kg 20 minutes after ischemia and 24 hours after reperfusion. Ischemia was induced by bilateral occlusion of the common carotid arteries for 20 minutes. Four days later, all rats were sacrificed and the CA2 and CA3 hippocampal regions were examined by Nissl staining.

Results

The results showed that induction of ischemia cannot cause the loss of neurons in the CA2 region, but ischemia was able to cause a significant decrease in the number of pyramidal cells in the CA3 region of the hippocampus. A significant difference was observed between the number of pyramidal cells in the CA3 region of the hippocampus in the ischemic and control groups, while this difference was not significant between the control and drug groups.

Conclusion

The findings of the present study demonstrate that rifampicin exerts a clear neurotrophic and neuroprotective effect on pyramidal neurons within the CA3 region of the hippocampus following transient global ischemia/reperfusion. Transient cerebral ischemia typically triggers a cascade of detrimental cellular events- such as oxidative stress, inflammatory responses, mitochondrial dysfunction, and apoptosis- that collectively lead to significant neuronal loss, particularly in brain regions with high metabolic demands. The CA3 subfield of the hippocampus is one such area, known for its vulnerability to ischemic conditions and its critical role in memory processing and synaptic plasticity. The ability of rifampicin to mitigate neuronal death in this region holds important implications for therapeutic interventions aimed at preserving cognitive function after ischemic injury. Our results indicate that rifampicin administration following ischemia/reperfusion may modulate several cellular pathways that contribute to neuronal survival. Although the precise mechanisms require further elucidation, existing evidence suggests that rifampicin can attenuate oxidative damage, reduce inflammatory mediators, and inhibit apoptosis-related signaling. These effects collectively create a more favorable



microenvironment for neuronal survival and regeneration. The enhancement of neuronal integrity observed in the CA3 region in this study aligns with previously reported neuroprotective properties of rifampicin in experimental models of neurodegenerative diseases, reinforcing the drug's potential beyond its antimicrobial function. Furthermore, the neurotrophic influence of rifampicin observed in our study suggests that the compound may play an active role not only in preserving existing neurons but also in supporting recovery processes such as dendritic stabilization or synaptic maintenance. Protecting CA3 pyramidal neurons is particularly significant because this region contributes to pattern completion, spatial memory, and the integration of hippocampal circuits. Thus, even partial preservation of neuronal populations in CA3 can have meaningful functional outcomes following ischemic insults. Importantly, the results of this study open new avenues for considering rifampicin as a potential adjunct therapy in conditions characterized by transient global ischemia, such as cardiac arrest, severe hypotension, or certain surgical procedures. However, despite these promising findings, further research is essential to clarify dose-response relationships, optimal timing of administration, and possible long-term effects. Additionally, future investigations should explore whether rifampicin provides similar protective effects in other vulnerable hippocampal regions, such as CA1 or CA2, and whether its benefits translate into measurable improvements in behavioral or cognitive performance. In summary, this study provides strong evidence that rifampicin has a protective, neurotrophic impact on hippocampal CA3 neurons following ischemia/reperfusion injury. By preventing neuronal death and potentially supporting recovery processes, rifampicin emerges as a promising candidate for future therapeutic strategies aimed at reducing ischemia-induced brain damage and preserving hippocampal function.

Ethical Considerations

In this study, all ethical principles of the study were carried out in accordance with the principles of working with laboratory animals and human studies approved by Tehran Islamic Azad University of Medical Sciences with the ethics code IR.IAU.TMU.REC.1397.335.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

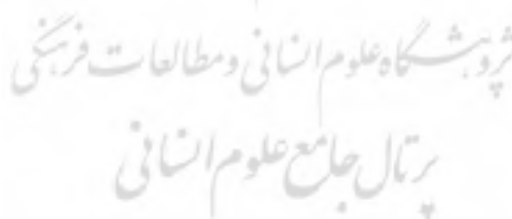
Conceptualization, Behnood Avand Amini; Methodology, Zahra Nadia Sharifi; Software, Shabnam Movassaghi; Validation, Parivash Davoudi; Formal analysis, Parivash Davoudi; Investigation, Behnood Avand Amini; Data curation, Shabnam Movassaghi; Writing - original draft, Shabnam Movassaghi; Supervision, Zahra Nadia Sharifi; Project administration, Parivash Davoudi.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors of the article express their gratitude to the participants in this study.





بررسی اثر ریفامپیسین بر روی سلول‌های نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ موش صحرایی نر مدل

ایسکمی

بهنود آوند امینی^۱، زهرا نادیا شریفی^۲، شبنم موثقی^۳، پریش داودی^۴ 

^۱ گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: Behnoodavand@gmail.com

^۲ گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛ مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: zsharifi@iautmu.ac.ir

^۳ گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران؛ مرکز تحقیقات فارماکولوژی گیاهان دارویی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: sm_movassaghi@yahoo.ir

^۴ نویسنده مسئول، گروه علوم تشریح و علوم اعصاب شناختی، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. رایانامه: pdavudi22@gmail.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: مقاله پژوهشی	مقدمه: ایسکمی مغزی یک معضل بزرگ جهانی محسوب می‌گردد. در صورت بروز این عارضه نورون‌های هرمی هیپوکامپ نسبت به ایسکمی مغزی حساس‌تر بوده و آسیب پذیرند. ریفامپیسین یک آنتی بیوتیک است که اخیراً به عنوان یک نوروپروتکتور مورد ملاحظه قرار گرفته است، لذا این تحقیق به بررسی اثر نوروتروفیک ریفامپیسین در مناطق CA2 و CA3 هیپوکامپ متعاقب ایسکمی /ریپرفیوژن مغزی پرداخته است.
تاریخ دریافت:	۱۴۰۴/۰۶/۱۱
تاریخ بازنگری:	۱۴۰۴/۰۸/۰۲
تاریخ پذیرش:	۱۴۰۴/۰۹/۱۰
تاریخ انتشار:	۱۴۰۴/۱۱/۲۷
کلیدواژه‌ها:	یافته‌ها: نتایج نشان داد که القاء ایسکمی نتوانسته موجب از بین رفتن نورون‌های ناحیه CA2 گردد در صورتی که موجب کاهش معناداری در تعداد سلول‌های هرمی ناحیه CA3 هیپوکامپ گردیده، به‌طوری‌که تفاوت معناداری بین تعداد سلول‌های هرمی ناحیه CA3 هیپوکامپ در گروه ایسکمی و کنترل دیده شد. این تفاوت بین گروه کنترل و گروه دارو گرفته معنی‌دار نبود.
ریفامپیسین، ایسکمی مغزی، هیپوکامپ.	نتیجه‌گیری: ریفامپیسین اثر نوروتروفیک داشته و موجب جلوگیری از مرگ نورون‌ها در ناحیه CA3 هیپوکامپ متعاقب ایسکمی /ریپرفیوژن فراگیر گذرا می‌گردد.

استناد: آوند امینی، بهنود؛ نادیا شریفی، زهرا؛ موثقی، شبنم؛ داودی، پریش. بررسی اثر ریفامپیسین بر روی سلول‌های نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ موش صحرایی

نر مدل ایسکمی. نشریه رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت. ۱۴۰۴؛ ۰۲ (۰۴): ۶۵-۵۵. Doi: 10.22034/edus.2025.565827.1075



دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کرییتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

| آدرس نشریه: <https://www.eduhealthsci.ir> | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

روش‌شناسی

این تحقیق به صورت تجربی در مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران انجام گرفت. در ابتدا ۲۴ سر موش نر نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه تحقیقات پاستور) با سن ۸ هفته، پیش از شروع مطالعه به مدت ۱۰ روز جهت تطبیق با شرایط آزمایشگاه در دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰ درصد و با ۱۲ ساعت سیکل روشنایی- تاریکی انجام نگهداری شدند. حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه به شرح زیر تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل: رت‌ها توسط کتامین (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) + زیلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و هیچ گونه پروسه جراحی بر روی آن‌ها انجام نشد. (۲) گروه ایسکمی: بعد از بیهوشی شریان‌های کاروتید مشترک دو طرف به مدت ۲۰ دقیقه بسته شده و سپس بازگشت جریان خون صورت گرفت. (۳) گروه آزمایشی: تزریق داروی ریفامپیسین با دوز انتخابی (۲۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی بلافاصله بعد از اتمام القاء ایسکمی و ۲۴ ساعت بعد از انجام ریپرفیوژن صورت گرفت. (۴) گروه حامل: تزریق نرمال سالین (حلال ریفامپیسین) در موش ایسکمی شده به میزان ۰/۵ سی سی به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در این مطالعه، کلیه اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1397.335 انجام گرفت. برای جلوگیری از آسیب و حفظ بهداشت موش‌ها در قفس‌های پلاستیکی مخصوص نگهداری شدند. تمامی حیوانات دارای سیکل ۲۴ ساعته ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بودند. دسترسی آزادانه به آب و غذا داشته و برای جلوگیری از درد کشیدن حیوانات، قبل از انجا هر پروسه دردناک از جمله جراحی توسط کتامین و زیلازین بیهوش شدند.

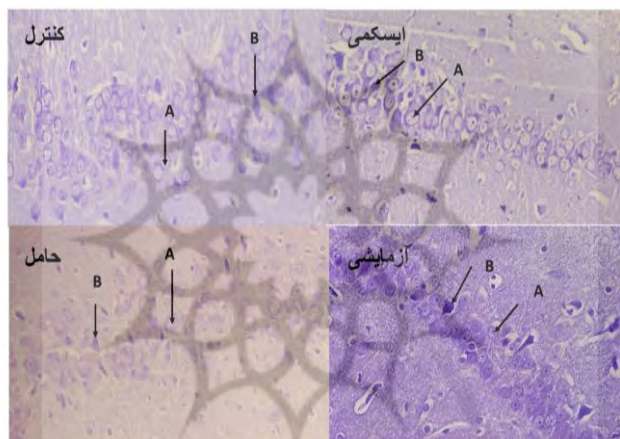
در این مطالعه ایسکمی به مدت ۲۰ دقیقه القا و سپس بازگشت خون انجام پذیرفت. موش‌ها پس از ۴ روز ذبح و مغز آن‌ها جهت رنگ‌آمیزی نیسل آماده شد. در خصوص جراحی در این مطالعه، حیوانات توسط کتامین/ زیلازین بیهوش شده و یک برش عمودی در ناحیه قدامی گردن حیوان (کمی پایین‌تر از آرواره تحتانی تا بالای جناغ) ایجاد شد. سپس با کنار زدن عضله جناغی- چنبری- پستانی، شریان‌های کاروتید مشترک در هر دو سمت در معرض دید قرار گرفت. پس از جدا نمودن عصب واگ، شریان‌ها توسط کلامپ میکروسرجری به مدت ۲۰ دقیقه بسته شدند. پس از برداشتن کلامپ‌ها گردش خون مجدداً برقرار گردید. در حین جراحی درجه حرارت مقعدی حیوان مرتباً اندازه‌گیری و با استفاده از لامپ گرمایی درجه حرارت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد تثبیت شد. برش ایجاد شده به وسیله نخ بخیه دوخته شد. حیوانات تا زمان بیهوش آمدن و تثبیت وضعیت، تحت نظر قرار گرفتند. موش‌ها بعد از جراحی به مدت ۲۴ ساعت در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند و ۴ روز بعد از ایسکمی مجدداً بیهوش شده و مغز آن‌ها با روش پرفیوژن توسط پارافرمالدئید ۴٪ فیکس و سپس از جمجمه خارج شد. سپس مغز برای ثبوت بهتر در محلول پارافرمالدئید ۴٪ قرار داده شد.

پس از ثبوت و آماده سازی، مقاطع کورونال با استفاده از دستگاه میکروتوم روتاری به ضخامت ۱۰ μm از بافت مغز تهیه و بر روی لام‌های ژلاتینه منتقل گردیدند و توسط روش نیسل، رنگ‌آمیزی شدند. مقاطع پارافینی در ابتدا پارافین زدایی شده و سپس توسط آب مقطر آبگیری انجام شد. نمونه‌ها به مدت دو دقیقه در کرزیل ویوله ۰/۱٪ باقی مانده و در آب مقطر شسته شدند. آبگیری و شفاف کردن توسط غوطه ور سازی لام در گزلیل صورت گرفته و سپس لامل‌ها توسط چسب انتلان بر روی نمونه چسبانده شدند. در لام‌های رنگ شده اجسام نیسل به رنگ آبی پررنگ تا بنفش دیده شدند. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰۰× بررسی گردیده و فقط نورون‌های هرمی شکل که هسته و هستک واضح و مشخص داشتند، به عنوان سلول‌های زنده و سالم در نظر گرفته شدند. از هر نمونه ۸ فتومیکروگراف تهیه شد که سه فتومیکروگراف با حداقل فاصله ۴۰ میکرون بطور تصادفی انتخاب و نورون‌های هرمی نواحی CA2 و CA3 هیپوکامپ توسط نرم افزار Imaging-Pro-Plus

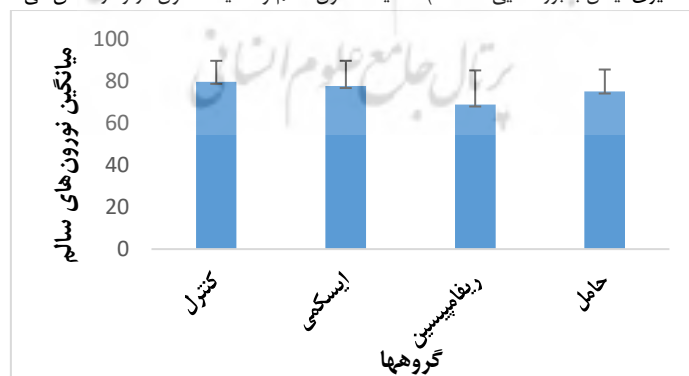
شمارش شدند و میانگین آن‌ها منظور گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ۲۳ و توسط آزمون آماری آنووا یک طرفه و آزمون توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. جهت تجزیه و تحلیل تصاویر، از نرم افزار Image tools استفاده شد.

یافته‌ها

نتایج بدست آمده از بررسی تعداد نورون‌های ناحیه CA2 در گروه‌های مختلف آزمایشی با استفاده از رنگ آمیزی نیسل بررسی‌ها نشان داد که انسداد شریان‌های کاروتید مشترک موجب کاهش معنی‌دار تعداد نورون‌های هرمی ناحیه CA2 نسبت به گروه ایسکمی نمی‌شود. به‌طوریکه میانگین تعداد این نورون‌ها در ناحیه CA2 در گروه کنترل (۷۹/۸) و در گروه ایسکمی (۷۷/۸) گزارش شد و اختلاف معنی‌داری بین این دو گروه دیده نشد ($P=0/990$). میانگین نورون‌های سالم در حیوانات درمان شده با ریفامپیسین و حلال (نرمال سالین) به‌ترتیب ۶۹ و ۷۵/۲ بود. بررسی داده‌ها همچنین نشان داد که بین این گروه‌ها اختلاف معنی‌داری وجود ندارد به این معنی که ایسکمی نتوانسته بود موجب از بین رفتن و تخریب نورون‌های ناحیه CA2 هیپوکامپ گردد (شکل ۱ و نمودار ۱).



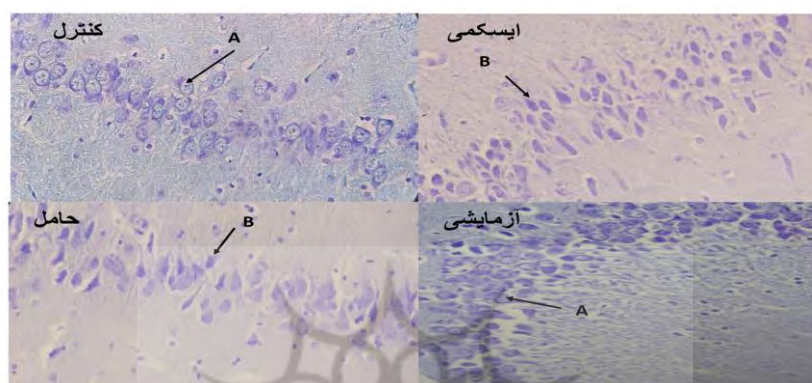
شکل ۱- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA2 هیپوکامپ گروه‌های مختلف. در گروه کنترل، اکثر سلول‌های هرمی این ناحیه سالم یعنی دارای سلول‌هایی با هسته گرد، روشن با ظاهری یوکروماتین هستند. در گروه ایسکمی، حامل و آزمایشی تعداد کمی سلول‌های دژنره با هسته‌های متراکم و چند وجهی در بین سلول‌های سالم دیده می‌شود (رنگ آمیزی نیسل با بزرگنمایی ۴۰۰x): A یک سلول سالم و B یک سلول دژنره را نشان می‌دهد



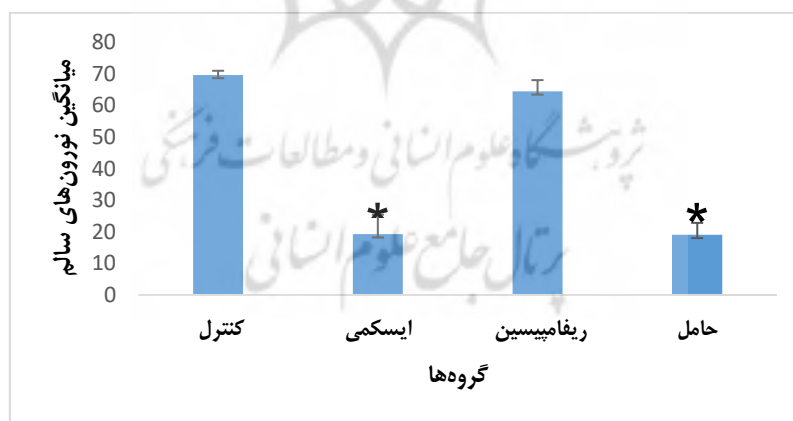
نمودار ۱- مقایسه گروه‌های مختلف از نظر تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA2 هیپوکامپ

نتایج بدست آمده از بررسی تعداد نورون‌های ناحیه CA3 در گروه‌های مختلف آزمایشی با استفاده از رنگ آمیزی نیسل بررسی‌ها نشان داد که بستن شریان‌های کاروتید مشترک به مدت ۲۰ دقیقه باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های هرمی ناحیه CA3 گردیده یعنی تعداد نورون‌های هرمی ناحیه CA3 در گروه ایسکمی به طور واضحی نسبت به گروه کنترل کاهش

پیدا کرده بود. به طوریکه میانگین تعداد این سلول‌ها در نواحی ذکر شده در گروه کنترل (۶۹/۶) و در گروه ایسکمی (۱۹/۲) گزارش شد؛ در صورتی که در حیوانات درمان شده با ریفامپیسین، مرگ سلولی کمتر و تراکم سلولی بیشتری در مقایسه با گروه ایسکمی دیده شد. بررسی داده‌ها با رنگ‌آمیزی نیسل نشان داد که میانگین تعداد نورون‌های سالم ناحیه CA3 هایپوکمپ در گروه تحت درمان با ریفامپیسین افزایش پیدا کرده و تفاوت معناداری را با گروه کنترل نشان نداد. میانگین تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA3 هایپوکمپ در گروه حامل نیز تفاوت معنی‌داری را با گروه ایسکمی نشان نداد. در نتیجه بین گروه‌های ایسکمی و حامل با دو گروه کنترل و آزمایشی تفاوت معناداری مشاهده شد ($P < 0.05$) (شکل ۲ و نمودار ۲).



شکل ۲- فتومیکروگراف از سلول‌های ناحیه CA3 هایپوکامپ گروه‌های مختلف. در گروه کنترل، اکثر سلول‌های هرمی این ناحیه سالم یعنی دارای سلول‌هایی با هسته گرد، روشن با ظاهری یوکروماتین هستند. در گروه ایسکمی، تعدادی سلول‌های دژنره یعنی سلول‌هایی که هسته آنها متراکم، چند وجهی و هتروکروماتین بوده به وفور دیده می‌شوند. در گروه آزمایشی (ریفامپیسین) سلول‌های دژنره به طور نادر در لابلای سلول‌های سالم به چشم می‌خورند و در گروه حامل نیز مشابه گروه ایسکمی سلول‌های دژنره به تعداد زیاد دیده می‌شود (رنگ‌آمیزی نیسل با بزرگمایی $\times 400$)؛ A یک سلول سالم و B یک سلول دژنره را نشان می‌دهد.



نمودار ۲- مقایسه گروه‌های مختلف از نظر تعداد سلول‌های هرمی سالم ناحیه CA3 هایپوکمپ.

$P \leq 0.05$ *

بحث

طبق نتایج به دست آمده از رنگ‌آمیزی اختصاصی نیسل بر روی دو منطقه از هایپوکامپ موش صحرایی، نشان داده شد که تعداد نورون‌های ناحیه CA3 نسبت به گروه کنترل کاهش چشمگیری پیدا کرده‌اند در صورتی که در گروه دریافت کننده ریفامپیسین با دوز 20 mg/kg تعداد سلول‌های این ناحیه به گروه کنترل نزدیک شده به طوریکه بین گروه ریفامپیسین و گروه ایسکمی تفاوت معنی‌داری دیده شد. عدم کاهش تعداد سلول‌های عصبی در بخش CA2 را می‌توان با مقاومت این بخش در

برابر ایسکمی/ هیپوکسی توضیح داد و این واقعیت را نشان داد که این بخش در زنجیره اصلی اتصالات داخل هیپوکامپ قرار نگرفته است و از این رو تحت تأثیر تغییرات رتروگرا قرار نمی‌گیرد. در پی وقوع ایسکمی مغزی، فاکتورهای تخریبی گسترده‌ای در بافت مغز باعث مرگ سلول‌های سیستم عصبی می‌گردند. نتایج حاصله با نتایج تحقیقات وانگ (Wang) و همکاران (۲۰۲۲) (۲۲) و عبدالعظیم (Abdulazim) و همکاران (۲۰۲۳) (۴) همسو بود. بررسی‌ها نشان می‌دهند که در نتیجه ایسکمی و رپرفیوژن متعاقب آن، رادیکال‌های آزاد اکسیژن واکنش دهنده مانند پراکسید هیدروژن و رادیکال هیدروکسیل (OH-) تولید شده، به بافت مورد نظر حمله کرده و به شدت باعث آسیب به آن‌ها می‌گردد. همچنین ترکیب این رادیکال‌ها با رادیکال آزاد نیتروژن (نیتریک اکساید) باعث ایجاد ترکیبی خطرناک بنام پراکسید نیتريت شده که مهمترین عامل نکروز و آپوپتوز بافتی است (۱۷). ظهور سریع اکزیتوتوکسیسیتی، که به سرعت متعاقب ایسکمی ایجاد می‌شود، ناشی از یون‌های سلولی، ادم سلولی، فعال‌سازی آنزیم‌های داخل سلولی کیناز و پروتئاز، تولید بیش از حد محصولات نیتراسیون کننده و اکسیداتیو واکنش پذیر می‌باشد. افزایش سطح کلسیم در سیتوپلاسم سلولی باعث مهارشدن زنجیره حمل و نقل الکترونی در سطح میتوکندری و تقویت آنیون سوپراکسید و همچنین سنتز اکسید نیتریک می‌شود که به نوبه خود موجب تشکیل پراکسی نیتريت می‌گردد (۱۸). ایسکمی منجر به اختلال عملکردی آستروسیت‌ها، افزایش ترشح و اختلال در جذب گلوتامات در سلول می‌گردد. مکانیسم‌هایی مانند پراکسیداسیون لیپید کلسیم، فعال شدن آنزیم‌های پروتئولیتیک، تولید رادیکال آزاد و فعال سازی ژن منجر به افزایش آسیب عصبی غیر قابل برگشت می‌شود. علاوه بر آن، کلسیم بر عضلات صاف رگ‌های ضایعه دیده به دنبال ایسکمی تأثیر گذاشته و این امر منجر به وازواسپاسم می‌شود. این ماده همچنین متابولیسم اسید آراشیدونیک را آغاز کرده که به تولید رادیکال آزاد کمک می‌کند (۱۹). تخریب اکسیداتیو چربی‌های اشباع نشده به عنوان پراکسیداسیون لیپیدها شناخته می‌شود که به عنوان یک واکنش گسترده زنجیره‌ای ادامه می‌یابد. پراکسیداسیون لیپیدها، که باعث تقویت همه منابع رادیکال آزاد می‌شود، واکنشی است که در غشای پلاسمایی و اندامک‌های درون سلول ایجاد می‌شود. این واکنش تا زمانی که رادیکال‌های آزاد شیمیایی تازه شکل گرفته ناپود شوند، ادامه می‌یابد. پراکسیداسیون لیپید مهمترین علت آسیب مجدد جریان خون است. افزایش رادیکال‌های آزاد پراکسیداسیون لیپید را آغاز می‌کند. میزان MDA محصولی ناشی از پراکسیداسیون لیپیدها، در خون و بافت‌های ایسکمیک افزایش می‌یابد. نشان داده شده است که تجویز ریفامپیسین متعاقب آسیب ایسکمی- رپرفیوژن می‌تواند تا حدی از این امر جلوگیری کند (۲۰). Nrf2 یک آنتی اکسیدان درون‌زاد (آندوژن) در مقابله با استرس‌های اکسیداتیو می‌باشد. افزایش بیان Nrf2 در طی ایسکمی موجب بیان ده‌ها پروتئین سیتوپروتکتیو دیگر مانند NADPH و HO-1 می‌شود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که به طور فیزیولوژیک سطح Nrf2 در طی ایسکمی افزایش یافته ولی مقدار آن به سطح لازم جهت محافظت نورو ن می‌رسد. ریفامپیسین می‌تواند به طور چشمگیری بیان Nrf2 را افزایش دهد و با این مکانیسم در درمان ایسکمی مغزی، بیماری پارکینسون و سایر بیماری‌های نورولوژیک موثر واقع شود (۲۱). فاکتورهای التهابی عامل دیگری می‌باشند که نقش آن‌ها در ضایعات نورونی متعاقب ایسکمی/ رپرفیوژن ثابت شده است. میکروگلیاها سلول‌های ایمنی موجود در سیستم عصبی مرکزی می‌باشند که به وضعیت‌های پاتولوژیک پاسخ داده (۲۲) و در شروع و پیشرفت بیماری‌های نورولوژیک مانند التهاب، سکته و تومورهای مغزی با آزاد کردن پروتئین‌های نوروتروفیک و مولکول‌های سایتوتوکسیک، نقش بسزایی را ایفا می‌کنند (۲۳).

ریفامپیسین تولید فاکتورهای پیش التهابی القا شده توسط لیپوپلی ساکارید را در سلول‌های میکروگلیا مهار می‌کند. این فاکتورها شامل نیتریک اکساید، نیتریک اکساید سنتاز، سیکلواکسیپناز-۲، تومور نکروز فاکتور آلفا می‌باشند (۲۴). بدین ترتیب پیش درمان با ریفامپیسین می‌تواند قابلیت زیست نورونها را بیشتر و از تعداد اجسام آپوپتوتیک متعاقب ایسکمی بکاهد (۱۶). GRP78 (Glucose-Regulated Protein 78) یک پروتئین موجود در سیستم رتیکولوم اندوپلاسمیک می‌باشد که نقش مهمی

در زنده ماندن سلول آسیب دیده و همچنین حفاظت سلولی دارد. ریفامپسین قادر است بیان این ژن را القا کرده و از این طریق موجب حفاظت عصب گردد.

نتیجه گیری

یافته‌های این تحقیق نشان داد که ایسکمی/رپرفیوژن فراگیر گذرا در مغز به مدت ۲۰ دقیقه باعث مرگ تاخیری سلول‌های هرمی ناحیه CA3 گردیده و این سلول‌ها کاهش قابل ملاحظه‌ای را در تعداد، متعاقب مرگ تاخیری نورون‌ها نشان دادند. اثر ریفامپسین در پیشگیری از ضایعات ناشی از ایسکمی/رپرفیوژن در گروه آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار بود. در نتیجه، بهبودی که با استفاده از ریفامپسین در دوز مناسب و مدت زمان لازم برای جلوگیری از آسیب دیدگی ایسکمی مغزی رخ داده است، می‌تواند ناشی از اثر نوروتروفیک آن باشد.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه، کلیه اصول اخلاقی مطالعه، مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران با کد اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1397.335 انجام گرفت.

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم سازی، بهنود آوند امینی؛ روش شناسی، زهرا نادیا شریفی؛ نرم افزار، شبنم موثقی؛ اعتبارسنجی، پریوش داودی؛ تحلیل صوری، پریوش داودی؛ تحقیق، بهنود آوند امینی؛ تفسیر داده، شبنم موثقی؛ نگارش - پیش نویس اصلی، شبنم موثقی؛ نظارت، زهرا نادیا شریفی؛ مدیریت پروژه، پریوش داودی.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب قدردانی خود را از مشارکت کنندگان در این پژوهش ابراز می‌دارند.

References

1. Billig AJ, Lad M, Sedley W, Griffiths TD. The hearing hippocampus. Prog Neurobiol. 2022;218:102326. doi: [10.1016/j.pneurobio.2022.102326](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102326)
2. Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review). Int J Mol Med. 2022;49(2):15. doi: [10.3892/ijmm.2021.5070](https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.5070)
3. Yu L, Zhang Y, Chen Q, He Y, Zhou H, Wan H, Yang J. Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway. Biomed Pharmacother. 2022;149:112836. doi: [10.1016/j.biopha.2022.112836](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112836)
4. Abdulazim A, Heilig M, Rinkel G, Etminan N. Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Triggers for Intervention. Neurocrit Care. 2023;39(2):311-319. doi: [10.1007/s12028-023-01812-3](https://doi.org/10.1007/s12028-023-01812-3)
5. Slotnick SD. The hippocampus and long-term memory. Cogn Neurosci. 2022;13(3-4):113-114. doi: [10.1080/17588928.2022.2128736](https://doi.org/10.1080/17588928.2022.2128736)
6. S Lang M, Colby S, Ashby-Padial C, Bapna M, Jaimes C, Rincon SP, Buch K. An imaging review of the hippocampus and its common pathologies. J Neuroimaging. 2024;34(1):5-25. doi: [10.1111/jon.13165](https://doi.org/10.1111/jon.13165)
7. Rolls ET. The hippocampus, ventromedial prefrontal cortex, and episodic and semantic memory. Prog Neurobiol. 2022;217:102334. doi: [10.1016/j.pneurobio.2022.102334](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102334)

8. Tarasek D, Wojtasek H. Rifampicin is not an inhibitor of tyrosinase. *Int J Biol Macromol*. 2022;216:830-835. doi: [10.1016/j.ijbiomac.2022.07.217](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.07.217)
9. Cao Y, Wang T, He K, Xue J, Wang X, Liang J. High-dose rifampicin for the treatment of tuberculous meningitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(4):445-454. doi: [10.1111/jcpt.13555](https://doi.org/10.1111/jcpt.13555)
10. Barzegari A, Amouzad Mahdirejei H, Hanani M, Esmaeili MH, Salari AA. Adolescent swimming exercise following maternal valproic acid treatment improves cognition and reduces stress-related symptoms in offspring mice: Role of sex and brain cytokines. *Physiol Behav*. 2023;269:114264. doi: [10.1016/j.physbeh.2023.114264](https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114264)
11. Felker I, Trajman A. Shorter regimens for multidrug-/rifampicin-resistant TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(1):3-4. doi: [10.5588/ijtld.22.0537](https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0537)
12. van Ingen J, Hoefsloot W, Dartois V, Dick T. Rifampicin has no role in treatment of Mycobacterium avium complex pulmonary disease and bactericidal sterilising drugs are needed: a viewpoint. *Eur Respir J*. 2024;63(5):2302210. doi: [10.1183/13993003.02210-2023](https://doi.org/10.1183/13993003.02210-2023)
13. Lan X, Wang Q, Liu Y, You Q, Wei W, Zhu C, et al. Isoliquiritigenin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by reducing oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction via activating the Nrf2 pathway. *Redox Biol*. 2024;77:103406. doi: [10.1016/j.redox.2024.103406](https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103406)
14. Amouzad Mahdirejei H, Fadaei Reyhan Abadei S, Abbaspour Seidi A, Eshaghei Gorji N, Rahmani Kafshgari H, Ebrahim Pour M, Bagheri Khalili H, et al. Effects of an eight-week resistance training on plasma vaspin concentrations, metabolic parameters levels and physical fitness in patients with type 2 diabetes. *Cell J*. 2014;16(3):367-74. doi: [PMC4204186](https://doi.org/PMC4204186)
15. Dietz RM, Dingman AL, Herson PS. Cerebral ischemia in the developing brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022;42(10):1777-1796. doi: [10.1177/0271678X22111600](https://doi.org/10.1177/0271678X22111600)
16. Baranovicova E, Kalenska D, Kaplan P, Kovalska M, Tatarkova Z, Lehotsky J. Blood and Brain Metabolites after Cerebral Ischemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17302. doi: [10.3390/ijms242417302](https://doi.org/10.3390/ijms242417302)
17. Barzegari A, Amouzad Mahdirejei H. Effects of 8 weeks resistance training on plasma vaspin and lipid profile levels in adult men with type 2 diabetes. *Caspian J Intern Med*. 2014;5(2):103-8. doi: [PMC3992237](https://doi.org/PMC3992237)
18. Baranovicova E, Kalenska D, Kaplan P, Kovalska M, Tatarkova Z, Lehotsky J. Blood and Brain Metabolites after Cerebral Ischemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17302. doi: [10.3390/ijms242417302](https://doi.org/10.3390/ijms242417302)
19. Vaezipour N, Bigi S, Song R, Ritz N. Rifampicin and its neuroprotective properties in humans - A systematic review. *Biomed Pharmacother*. 2025;185:117928. doi: [10.1016/j.biopha.2025.117928](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117928)
20. Bolleddula J, Gopalakrishnan S, Hu P, Dong J, Venkatakrishnan K. Alternatives to rifampicin: A review and perspectives on the choice of strong CYP3A inducers for clinical drug-drug interaction studies. *Clin Transl Sci*. 2022;15(9):2075-2095. doi: [10.1111/cts.13357](https://doi.org/10.1111/cts.13357)
21. Amouzad Mahdirejei H, Peeri M, Azarbayjani MA, Masrour FF. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. *Neurotoxicology*. 2023;97:101-108. doi: [10.1016/j.neuro.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.06.004)
22. Wang C, Wu Z, Jiang H, Shi Y, Zhang W, Zhang M, Wang H. Global prevalence of resistance to rifampicin in Mycobacterium leprae: A meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:119-127. doi: [10.1016/j.jgar.2022.08.021](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.08.021)
23. Mahdirejei HA, Peeri M, Azarbayjani MA, Fattahi Masrour F. Fluoxetine combined with swimming exercise synergistically reduces lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by normalizing the HPA axis and brain inflammation in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023;232:173640. doi: [10.1016/j.pbb.2023.173640](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173640)
24. Krizsan G, Sallai I, Veres DS, Prinz G, Szeker D, Skaliczki G. Rifampicin resistance and risk factors associated with significantly lower recovery rates after two-stage revision in patients with prosthetic joint infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;30:231-236. doi: [10.1016/j.jgar.2022.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.020)