

بررسی اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک خود بخودی در برش‌های هیپوکامپ

محمد حسین اسماعیلی* (Ph.D)، هاشم حق دوست یزدی (Ph.D)، نعمت ا... غیبی (Ph.D)

چکیده

سابقه و هدف: اپیوئیدها دارای اثرات پیچیده و متناقضی بر روی فعالیت‌های اپی‌لپتیک می‌باشند به طوری که بسته به نوع و شرایط آزمایش هم اثرات ضد اپی‌لپتیک و هم اثرات تشدید کننده اپی‌لپسی برای آن‌ها گزارش شده است. گزارش شده است که دوزهای پایین مرفین اثرات ضد اپی‌لپسی دارد در حالی که دوزهای بالای آن اپی‌لپسی را تشدید می‌کند. قطع ناگهانی مصرف مرفین می‌تواند باعث بروز یک اپی‌لپسی موقت شود. در این مطالعه اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی بر فعالیت‌های اپی‌لپتیک خود بخودی در برش‌های هیپوکامپ موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: برش‌های ۴۰۰ میکرومتری از مغز موش‌های ۱۰ تا ۲۵ روزه نژاد ویستار تهیه و برای مدت یک ساعت داخل مایع مغزی نخاعی اکسیژنه معمولی قرار گرفتند. جهت ایجاد امواج اپی‌لپتیک در برش‌ها از مایع مغزی نخاعی مصنوعی منیزیم کم (low-Mg²⁺ ACSF) استفاده گردید. ثبت از ناحیه CA1 هیپوکامپ قبل و بعد از tetanization و همینطور قبل و بعد از کاربرد داروها صورت گرفت. تغییر در جزئیات پتانسیل های زمینه از قبیل فرکانس و دامنه و دوام موج و الگوی امواج به کمک برنامه نرم افزاری Clamp fit مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: DAMGO و Dyn-A به ترتیب به عنوان آگونیست‌های گیرنده‌های μ و κ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث افزایش معنی‌دار تعداد و مدت فعالیت‌های اپی‌لپتیک شد در حالی که B-FNA و nor-BNI به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده‌های μ و κ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث معکوس شدن این روند و تضعیف اپی‌لپسی شد. DPDPE به عنوان آگونیست گیرنده δ در غلظت ۱۰ میکرومول باعث تضعیف معنی‌دار تعداد و مدت فعالیت‌های اپی‌لپتیک شد و NTI به عنوان آنتاگونیست آن در غلظت ۱۰ میکرومول بر عکس باعث افزایش فعالیت‌های اپی‌لپتیک هیپوکامپ شد.

نتیجه‌گیری: نتایج ما نشان می‌دهد که احتمالاً اثرات اپی‌لپتیک مرفین از طریق گیرنده‌های μ و κ اثرات ضد اپی‌لپتیک آن از طریق گیرنده δ اعمال می‌گردند.

واژه‌های کلیدی: گیرنده اپیوئیدی، اپی‌لپسی، CA1 هیپوکامپ، فعالیت اپی‌لپتیک خودبخودی.

مقدمه

(30 100 μ M)

(10 μ M)

(

(:

. []

δ μ

GABA-A

GABA-A

(Euphoria)

. []

(Sedative)

. []

()

invitro

. []

low-Mg²⁺ ACSF

]

. [

مواد و روش‌ها

[]

(Susceptibility)

[]

Kainic acid NMDA

biting

NMDA

(in mM): 26 NaHCO₃ , 2.5 KCl, 1.8 CaCl₂ , 0.9 MgCl₂ , 1.25 NaH₂PO₄ , 125 NaCl and 10 glucose

midsagittal

NMDA

NMDA

(forebrain)

cyanoacrylate

) . []

(Series 1000, Technical products

(

international, St. Louis, MO)

(10 μ M)

نتایج

ictal (Amplitude, duration , frequency)
 interictal activity activity

(chamber) CA1

(low-Mg²⁺ ACSF)

in mM: 125 NaCl, 26 NaHCO₃, 5 KCl, 1.8 CaCl₂, 0.25 MgCl₂, 1.25 NaH₂ PO₄ and 10 glucose.

(μ) (μ)
 μ DAMGO
 (10 μM)
 (low-Mg²⁺ ACSF)

ثبت فعالیت های الکتریکی:

(Extracellular field potentials)

B-FNA

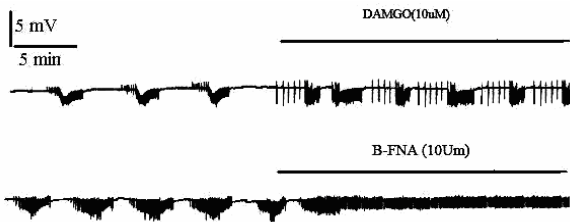
CA1

(μM) μ

NaCl (150 mM)

MW

() .



Axoclamp-2A

3kHz

pClamp version 8

tetanzation

) B-FNA DAMGO

(μ

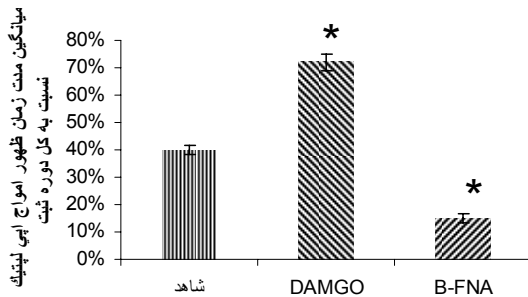
(frequency)

(duration)

(amplitude)

Clampfit

(Sustained spontaneous epileptiform discharges)



) B-FNA DAMGO (10uM)

(

*) .

.(P<0/05

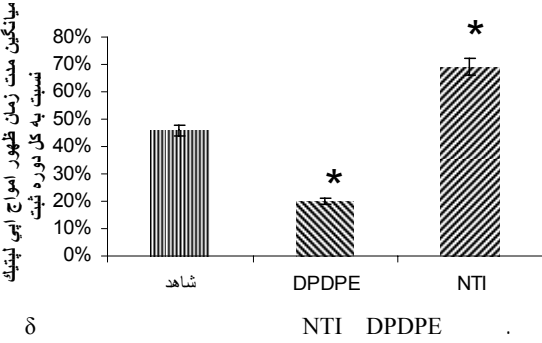
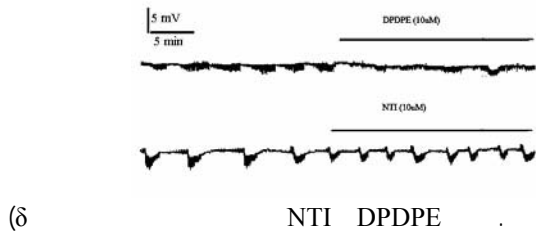
(ictal

activity)

pair t test (ANOVA)

P< /

: K (



(P<0/05)

بحث و نتیجه گیری

نتیجه گیری: در این مطالعه، اثرات DPDPE و NTI بر روی امواج اپی لیپتیک در بافت کبد بررسی شد. نتایج نشان داد که هر دو ماده باعث کاهش تعداد امواج اپی لیپتیک می شود. این اثرات با استفاده از آنتاگونیست های δ و κ مهار شد. همچنین، اثرات DPDPE و NTI بر روی امواج اپی لیپتیک در بافت کبد با استفاده از آنتاگونیست های δ و κ مهار شد. این یافته ها نشان می دهد که امواج اپی لیپتیک در بافت کبد با استفاده از آنتاگونیست های δ و κ مهار می شود.

(10 µM)

(30 , 100 µM)

(10 µM)

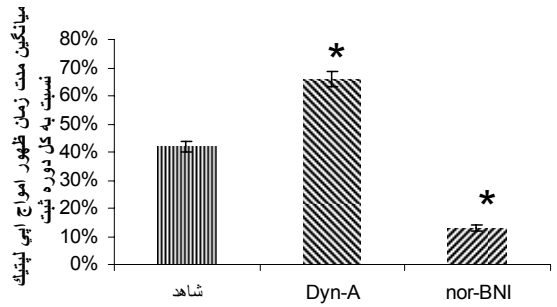
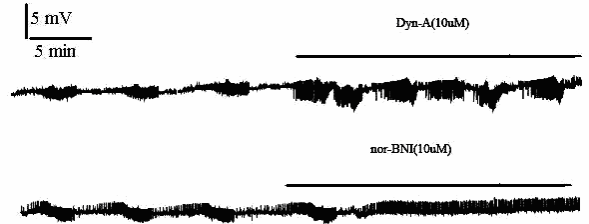
K Dyn-A
(10 µM)
(low-Mg²⁺ ACSF)

K nor-BNI
(10 µM)

()

) nor-BNI Dyn-A

(κ



(P<0/05)

)

: δ (

δ DPDPE

(10 µM)

µ (low-Mg²⁺ ACSF)

(10 µM) δ NTI

µ

()

(: [] Yajima
(DPDPE) δ

κ μ (30 , 100 μ M)

δ NTI DPDPE
U-) (. δ (10 μ M)
(50,488H

nor-BNI U-50,488H κ μ δ

κ μ

δ

[] Yajima

B-

Yajima

μ

FNA

κ μ

μ

δ

GABA

[]

تشکر و قدردانی

μ

κ

منابع

[1] Engel J. Excitation and inhibition in epilepsy. Can. J. Neurol. Science, 1996; 23: 167-174.

[2] Holmes GL. Epilepsy in the developing brain: lessons from the laboratory and clinic. Epilepsia, 1997; 38: 12-30.

[3] Piredda S. Intracerebral site of convulsant action of bicuculline. Life Science, 1985; 36: 1295-1298.

[4] Sperber EF. Evidence for the involvement of nigral GABA-A receptors in seizures of adult rats. Brain Res, 1989; 480: 378-382.

[5] Albertson TE, Joy RM, Stark, LG. Modification of kindled amygdaloid seizures by opiate agonists and antagonists. J. Pharmacol. Exp. Ther, 1984; 228: 620-627.

[6] Foot F, and Gale K. Morphine potentiates seizures induced by GABA antagonist and attenuates seizures induced by electroshock in the rat. E1-ur. J. Pharmacol, 1983; 95: 259-264.

[7] Frenk H. Pro- and anticonvulsant actions of morphine and the endogenous opioids: involvement and interactions of multiple opiate And non-opiate systems. Brain Res., 1983; 287: 197-210.

μ

κ

δ

[14] Fundytus ME, and Coderre TJ. Effect of activity at metabotropic as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence. *Br. J. Pharmacol*, 1994; 113: 1215-1220.

[15] Kreeger JS, Yukhananov AA, Larson YR. Altered N-methyl-D- aspartate (NMDA) activity in the mouse spinal cord following morphine is mediated by sigma activity. *Brain Res*, 1995; 672: 83–88.

[16] Ahmad I, Pleuvry BJ. Interactions between opioid drugs and propofol in laboratory models of seizures. *Br. J. Anaesth*, 1995; 74: 311–314.

[17] Yukhananov RY. Morphine modulates excitatory amino acid-induced activity in the mouse spinal cord: short-term effects on N-methyl-D-aspartate (NMDA) and long-term effects on kainic acid. *Brain Res*, 1994; 646: 194–200.

[18] Yajima Y, Narita M. Effects of differential modulation of mu-, delta-and kappa opioid systems on bicuculline-induced convulsions in the mouse. *Brain Res*, 2000; 869: 120-126.

[19] Dichiara G. Neurobiology of opiate abuse. *Trends Pharmacol. Sci*, 1992; 13:185-193.

[8] Yahyavi-Firoz-Abadi N. Melatonin enhances the anticonvulsant and proconvulsant effects of morphine in mice: role for nitric oxide signaling pathway. *Epilepsy Res*, 2007; 75: 138-144.

[9] Shafaroodi H. Role of ATP-sensitive potassium channels in the biphasic effects of morphine on pentylenetetrazole-induced seizure threshold in mice. *Epilepsy Res*, 2007; 75: 63-69.

[10] Puglisi-Allegra S, Cabib A. Pharmacological evidence for a protective role of the endogenous opioid system on electroshock-induced seizures in the mouse. *Neurosci. Lett*, 1985 ; 62 :241–47.

[11] Rocha L, Ackermann RF, and Engel J.J. Effects of chronic morphine treatment on amygdaloid kindling development, postictal seizure suppression and benzodiazepine receptor binding in rats. *Epilepsy Res*, 1996; 23: 225–233.

[12] Tanganelli S, Antonelli T, Morari M, Bianchi C, and Beaini L. Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and guinea pigs. *Neurosci.Lett*, 1991; 122: 270-272.

[13] Madison DV, Nicoll RA. Enkephalin hyper polarizes interneurons in the rat hippocampus. *J. Physiol*, 1988; 398: 123-130.