

الله
البر الرحيم
حسن



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از
رساله دکتری

آقای مهدی صادق رشته فیزیولوژی رساله دکتری خود را با عنوان « بررسی نقش گیرنده آدنوزینی A1 و آنزیم آدنوزین دآمیناز در تغییرات ریتم تنه‌پوکمپ، توان سیناپسی و یادگیری فضایی ناشی از تحمل متقاطع به سالیسیلات و مرفین » در تاریخ ۱۳۹۲/۳/۲۸ ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می‌کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر یعقوب فتح الهی	استاد راهنما
	دکتر سعید سمنانیان	استاد مشاور
	دکتر محمد جوان	استاد مشاور
	دکتر سیدجواد میرنجفی زاده	استاد ناظر
	دکتر محمد سیاح	استاد ناظر
	دکتر مهیار جان احمدی	استاد ناظر
	دکتر علیرضا مانی	استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجو مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب، نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین نامه های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب مهدی صادق دانشجوی رشته فیزیولوژی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۸ مقطع دکتری دانشکده پزشکی متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آئین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آئین نامه فوق، به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هر گونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هر گونه اعتراض را از خود سلب نمودم»

امضا: مهدی صادق

تاریخ: ۲۸ خرداد ۱۳۹۲

آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیتهای علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند:
«کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته فیزیولوژی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر فتح اللهی از آن دفاع شده است»

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اهدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند؛ به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶: اینجانب مهدی صادق دانشجوی رشته فیزیولوژی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: مهدی صادق

تاریخ و امضا: ۹۲/۳/۲۸



رساله

دوره دکتری تخصصی (Ph.D) در رشته فیزیولوژی

عنوان

بررسی نقش گیرنده آدنوزینی A1 و آنزیم آدنوزین دامیناز در تغییرات ریتم تتا هیپوکمپ، توان
سیناپسی و یادگیری فضائی ناشی از تحمل متقاطع به سالیسیلات و مرفین

نگارش

مهدی صادق

استاد راهنما

دکتر یعقوب فتح اللهی

اساتید مشاور

دکتر محمد جوان

دکتر سعید سمنانیان

بهار ۱۳۹۲

سپاس بیکران یگانه خالق بی نیاز هستی را.

از استاد فرزانه جناب دکتر فتح الهی که افتخار شاگردی ایشان همواره مایه مباهات خواهد بود، تشکر و قدردانی می کنم و برای ایشان سلامتی و موفقیت روزافزون آرزو مندم.

از استاد دانشمند جناب دکتر میرنجفی زاده بخاطر همه چیزهایی که از ایشان آموختم قدردانی می کنم و برای ایشان بهترین ها را آرزو مندم.

از اساتید بزرگوار گروه فیزیولوژی که در طول سالهای تحصیلم در دانشگاه تربیت مدرس از محضر علمی و اخلاقی شان بهره بردم، تشکر و قدردانی می کنم و برای ایشان موفقیت روزافزون آرزو مندم.

از دکتر نرگس حسین مردی و دکتر غلامرضا بیات و دکتر فرشاد مرادپور بخاطر همه کمک هایشان طی مراحل مختلف این تحقیق بی نهایت سپاسگذارم، برای ایشان سلامتی و موفقیت آرزو می کنم.

برای همکلاسیهای عزیزم، اساتید برجسته آینده، رهام مظلوم، امیر شجاعی، حمیرا مرادی، ساره اسدی و سمانه دهقان سلامتی و موفقیت های بزرگ را آرزو می کنم.

برای همه دانشجویان بزرگوار گروه فیزیولوژی آرزوی موفقیت دارم.

تقدیم به آنهایی که مدیون مهربانی شان هستیم،

پدر و مادر عزیزم

چکیده فارسی

اثرات مصرف مزمن سدیم سالیسیلات (SS) و مرفین (M) بر پاسخ های سیناپسی پایه، شکل پذیری سیناپسی هیپوکمپ، یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس بررسی شده است. تزریق حاد M، اما نه SS، سبب اختلال یادگیری در ماز آبی موریس (MWM) شد. تزریق مزمن SS یا M برای ۷ و ۶ روز قبل از MWM اثری بر اکتساب و بیادآوری نداشت. تزریق SS، اما نه M، بعد از تمرین روزانه سبب اختلال در تثبیت حافظه در MWM شد، بعلاوه این حیوانات بعد از یک تزریق M در آزمون بیادآوری، در مقایسه با حیوانات کنترل زمان کمتری را در ربع محل سکو بودند. کاربرد حاد M روی برشهای هیپوکمپ سبب افزایش پایدار دامنه پاسخهای PS در گروههای کنترل و تحمل به سالیسیلات (SS-T) شد در حالیکه در گروه تحمل به مرفین (M-T) افزایش دامنه PS پایدار نبود. کاربرد مزمن M روی برشهای SS-T سبب افزایش شیب پاسخ های fEPSP و تشدید افزایش دامنه پاسخهای PS شد. همچنین در برشهای تحمل دارویی جابجایی منحنی E/S (fEPSP/PS) به سمت چپ، افزایش نسبت زوج پالس ۱۰ms و تشدید PS-LTP، در مقایسه با کنترل بروز کرد. حضور M یا SS در محیط برشها سبب کاهش fEPSP-LTP و PS-LTP در گروههای تحمل به سالیسیلات یا مرفین شد، بعلاوه تحریک تتا پالس (TPS) ۳۰ دقیقه بعد از PBS سبب زدوده شدن LTP برشهای تحمل به سالیسیلات یا مرفین شد. کاربرد CPX (۲۰۰nM) برای مهار گیرنده A1 آدنوزین (AIR) اثرات مهاری M و SS بر LTP برشهای تحمل به سالیسیلات یا مرفین را جبران و همچنین زدایش LTP در این برشها را مهار کرد. استفاده از EHNA (۱۰ μM) برای مهار آدنوزین دامیناز (ADA)، اثرات تحریکی SS و M را از بین برد. بعلاوه در حضور EHNA برشهای کنترل مانند برشهای تحمل به سالیسیلات یا مرفین قابلیت زدایش LTP را نشان دادند. فعالیت ADA هیپوکمپ در گروههای SS-T و M-T کاهش یافت. اگرچه مقدار پروتئین ADA هیپوکمپ با استفاده از ایمینوبلاتینگ تغییر معناداری را در مقایسه با کنترل نشان نداد. همچنین در گروه M-T مقدار پروتئین AIR افزایش داشت. نتایج ما نشان می دهد که مصرف مزمن SS یا M سبب ایجاد تغییرات متاپلاستیک پایدار در شبکه نورونی هیپوکمپ و همچنین در مکانیسمهای مغزی دخیل در یادگیری و حافظه فضایی، می شود. این تغییرات به صورت افزایش حساسیت یا حساسیت متقاطع، تغییر شکل پذیری سیناپسی و اختلال حافظه در MWM بروز می کند. به نظر می رسد بدنبال تغییرات ناشی از مصرف مزمن سالیسیلات یا مرفین، اجزاء سیستم آدنوزینی هیپوکمپ بعنوان تعدیل گر عصبی مهم، در جهت افزایش مهار، دستخوش سازش می شود.

کلمات کلیدی: آدنوزین دامیناز، گیرنده A1 آدنوزین، تحمل متقاطع، fEPSP، مرفین، Primed Burst، سالیسیلات، شکل پذیری سیناپسی، پالس تتا، ریتم تتا، تحمل.

فهرست

- فصل اول: دیاچه و نگاهی به تحقیقات پیشین ۱
- ۱-۱. دیاچه ۲
- ۲-۱. نگاهی به تحقیقات پیشین ۵
- ۱-۲-۱. اپیوئیدها و سالیسیلات ها ۵
- ۲-۲-۱. تحمل ۷
- ۳-۲-۱. تحمل متقاطع ۹
- ۴-۲-۱. اثرات اپیوئیدها بر هیپوکمپ ۱۰
- ۵-۲-۱. اثرات سالیسیلات ها بر هیپوکمپ ۱۱
- ۶-۲-۱. سازگان آدنوزینی هیپوکمپ ۱۲
- ۷-۲-۱. آدنوزین و شکل پذیری سیناپسی ۱۲
- ۸-۲-۱. ریتم تتا و هیپوکمپ ۱۵
- ۹-۲-۱. اهداف تحقیق ۱۶
- فصل دوم: مواد و روشها ۱۸
- ۱-۲. حیوانات ۱۹
- ۲-۲. روش ایجاد و ارزیابی تحمل و تحمل متقاطع ۱۹
- ۳-۲. الکتروفیزیولوژی برشهای هیپوکمپ ۲۰
- ۱-۳-۲. مواد، داروها و وسایل الکتروفیزیولوژی ۲۰
- ۲-۳-۲. مراحل تهیه و نگهداری مقاطع زنده هیپوکمپ ۲۱

- ۲۲ ۳-۳-۲. ثبت پتانسیل‌های میدانی
- ۲۴ ۴-۲. بررسی حافظه فضایی در ماز آبی موریس
- ۲۵ ۵-۲. وسترن بلات و اندازه گیری فعالیت آنزیمی
- ۲۵ ۱-۵-۲. استخراج پروتئین
- ۲۶ ۲-۵-۲. اندازه گیری فعالیت آنزیمی
- ۲۷ ۳-۵-۲. وسترن بلات
- ۲۸ ۶-۲. گروه های آزمایش
- ۲۸ ۱-۶-۲. آزمایشهای رفتاری
- ۲۸ ۱-۱-۶-۲. آزمون درد حاد
- ۲۹ ۲-۱-۶-۲. آزمون حافظه فضایی در ماز آبی موریس
- ۳۰ ۲-۶-۲. آزمایشهای الکتروفیزیولوژی
- ۳۰ ۱-۲-۶-۲. بررسی الکتروفیزیولوژیک پیامدهای تحمل دارویی بر شکل پذیری سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکمپ
- ۳۰ ۲-۲-۶-۲. بررسی اهمیت گیرنده آدنوزینی A1 (AIR) و آنزیم آدنوزین دآمیناز (ADA) در شکل پذیری سیناپسی ناحیه CA1 هیپوکمپ حیوانات دچار تحمل دارویی
- ۳۱ ۳-۶-۲. آزمایشهای بیولوژی ملکولی
- ۳۱ ۱-۳-۶-۲. اندازه گیری فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ و مقدار پروتئین گیرنده آدنوزینی A1 هیپوکمپ بدنبال تحمل دارویی
- ۳۲ ۷-۲. داده ها
- ۳۲ ۸-۲. آمار

فصل سوم: نتایج	۳۳
۳-۱. تحمل و تحمل متقاطع	۳۴
۳-۱-۱- تحمل به اثرات ضددردی سدیم سالیسیلات و تحمل متقاطع آن با مرفین	۳۴
۳-۱-۲- تحمل به سدیم سالیسیلات بدنال تحمل به اثرات ضددردی مرفین	۳۵
۳-۲. یادگیری و حافظه فضایی ماز آبی موريس	۳۸
۳-۲-۱. نارسایی یادگیری و حافظه فضایی در اثر تزریق روزانه مرفین قبل از هر آزمون در ماز آبی موريس	۳۸
۳-۲-۲. یادگیری و حافظه فضایی ماز آبی موريس در اثر تحمل به مرفین و سالیسیلات	۳۸
۳-۲-۳. نارسایی یادگیری فضایی در اثر تزریق روزانه سدیم سالیسیلات بلافاصله بعد از هر تمرین ماز آبی موريس	۴۲
۳-۳. الکتروفیزیولوژی	۴۴
۳-۳-۱. افزایش توان طیف های فرکانسی دلتا و تتا در ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ در اثر تحمل به سالیسیلات یا مرفین	۴۴
۳-۳-۲. افزایش تحریک پذیری ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ در اثر مصرف مزمن مرفین یا سدیم سالیسیلات	۵۰
۳-۳-۳. افزایش قابلیت ایجاد LTP در ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ حیوانات دچار تحمل دارویی	۵۲
۳-۳-۴. حساسیت به اثرات تحریکی مرفین در شبکه عصبی ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ حیوانات دچار تحمل به سدیم سالیسیلات	۵۴
۳-۳-۵. حساسیت به اثرات تحریکی سدیم سالیسیلات در شبکه عصبی ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ حیوانات دچار تحمل به مرفین	۵۵

- ۳-۳-۶. کاهش مقدار LTP در برشهای M-T در حضور سدیم سالیسیلات یا مرفین ۵۹
- ۳-۳-۷. کاهش مقدار LTP در برشهای SS-T در حضور سدیم سالیسیلات یا مرفین ۶۰
- ۳-۳-۸. مهار زادیش LTP برشهای تحمل دارویی در حضور مرفین یا سدیم سالیسیلات در اثر مهارگر گیرنده آدنوزینی A1 ۶۴
- ۳-۳-۹. کاهش مقدار LTP و تسهیل زدایش LTP در اثر مهار آدنوزین دامیناز ۶۵
- ۳-۳-۱۰. تشدید LTP در اثر مهار آدنوزین دامیناز در حضور مهارگر گیرنده آدنوزینی AIR ۶۹
- ۳-۴-۱. ارزیابی بیوشیمیایی و بیولوژی ملکولی ۷۱
- ۳-۴-۱. کاهش فعالیت آنزیم آدنوزین دامیناز هیپوکمپ بدنبال تحمل به سدیم سالیسیلات یا مرفین ۷۱
- ۳-۴-۲. افزایش مقدار پروتئین گیرنده آدنوزینی A1 در اثر تحمل به مرفین ۷۱
- فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها ۷۴
- ۴-۱. تحمل و تحمل متقاطع ۷۶
- ۴-۲. یادگیری و حافظه فضایی در ماز آبی موریس ۷۷
- ۴-۳. افزایش توان طیف فرکانسی ریتم تتا در ناحیه دندریتی CA1 برشهای هیپوکمپ در اثر تحمل به سالیسیلات یا مرفین ۷۹
- ۴-۴. حساسیت متقاطع شبکه عصبی ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ حیوانات تحمل دارویی به حضور سالیسیلات یا مرفین ۸۱
- ۴-۵. تشدید LTP در برشهای تحمل دارویی ۸۳
- ۴-۶. شکل پذیری سیناپسی ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ در حضور سالیسیلات یا مرفین ۸۵
- ۴-۷. بررسی فارماکولوژیک نقش AIR و ADA در تغییرات شکل پذیری سیناپسی ناشی از تحمل دارویی ۸۷
- ۴-۸. بررسی ملکولی تغییرات سازشی AIR و فعالیت ADA هیپوکمپ بدنبال تحمل دارویی ۸۹

۹-۴. نتیجه گیری ۹۲

۱۰-۴. پیشنهادها ۹۴

فهرست منابع ۹۵

چکیده انگلیسی ۱۰۳

فهرست شکل ها

- شکل ۱-۱. ساز و کار پیشنهادی برای تداخل عمل اپیوئیدها و NSAIDs را در مسیر نزولی کنترل درد..... ۸
- شکل ۱-۲. ساز و کار احتمالی اثرات مشترک اپیوئیدها و NSAIDs در مسیر نزولی کنترل درد..... ۸
- شکل ۱-۳. تحمل به اثر ضددردی سدیم سالیسیلات و تحمل متقاطع آن با مرفین..... ۳۶
- شکل ۲-۳. تحمل متقاطع به سدیم سالیسیلات بدنال تحمل به اثر ضددردی مرفین..... ۳۷
- شکل ۳-۳. اختلال یادگیری و حافظه فضایی ماز آبی موریس در اثر تزریق روزانه مرفین (M) قبل از هر تمرین و آزمون یادگیری..... ۴۰
- شکل ۳-۴. یادگیری و حافظه فضایی ماز آبی موریس تحت تاثیر تحمل به مرفین (M) یا سدیم سالیسیلات قرار نمی گیرد..... ۴۱
- شکل ۳-۵. تزریق روزانه سدیم سالیسیلات بلافاصله بعد از هر تمرین روزانه ماز آبی موریس حافظه فضایی را مختل می کند..... ۴۳
- شکل ۳-۶. افزایش توان طیف های فرکانسی دلتا و تتا در حالت پایه، در اثر تحمل به سالیسیلات یا مرفین..... ۴۶
- شکل ۳-۷. افزایش توان طیف های فرکانسی دلتا و تتا بعد از القاء LTP، در اثر تحمل به سالیسیلات یا مرفین..... ۴۸
- شکل ۳-۸. افزایش تحریک پذیری ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ بدنال تزریق مزمن سدیم سالیسیلات یا مرفین..... ۵۱
- شکل ۳-۹. تشدید القاء PS-LTP در ناحیه CA1 برشهای هیپوکمپ حیوانات دچار تحمل دارویی..... ۵۳
- شکل ۳-۱۰. حساسیت بیشتر شبکه عصبی CA1 به اثرات مرفین در برشهای هیپوکمپ تهیه شده از حیوانات SS-T..... ۵۷

- شکل ۳-۱۱. تحریک پذیری بیشتر لایه جسم سلولی در ناحیه CA1 برشهای M-T در حضور سدیم سالیسیلات ۵۸
- شکل ۳-۱۲. کاهش ایجاد LTP و تسهیل زدایش آن در برشهای M-T در حضور مرفین یا سدیم سالیسیلات ۶۲
- شکل ۳-۱۳. کاهش ایجاد LTP و تسهیل زدایش آن در برشهای SS-T در حضور مرفین یا سدیم سالیسیلات ۶۳
- شکل ۳-۱۴. در حضور مهارگر گیرنده A1 آدنوزین زدوده شدن LTP در برشهای تحمل دارویی رخ نمی دهد ۶۷
- شکل ۳-۱۵. کاهش مقدار LTP و تسهیل زدایش LTP در حضور مهارگر آدنوزین دامیناز ۶۸
- شکل ۳-۱۶. تشدید LTP برشهای کنترل در حضور همزمان گیرنده آدنوزینی AIR و مهارگر آدنوزین دامیناز ۷۰
- شکل ۳-۱۷. فعالیت آدنوزین دامیناز هیپوکمپ بدنال تحمل به مرفین و سدیم سالیسیلات کاهش می یابد ۷۲
- شکل ۳-۱۸. تحمل به مرفین مقدار پروتئین گیرنده A1 آدنوزین را در هیپوکمپ افزایش می دهد ۷۳
- شکل ۴-۱. مدل پیشنهادی برای سازش سیستم آدنوزینی در جهت جبران افزایش تحریک پذیری ناشی از مصرف مزمن سالیسیلات یا مرفین ۹۳

فصل اول

مقدمه و

مروری بر مطالعات انجام

۱-۱. دیباچه

سالیسیلات ها و اپیوئیدها به دلیل اثرات درمانی گوناگون بویژه اثر نیرومندشان در تسکین درد از پرمصرف ترین داروها هستند. مصرف مزمن^۱ اپیوئیدها و سالیسیلات ها به اثرات ضددردی آنها تحمل^۲ ایجاد می کند و وابستگی فیزیکی^۳ و نشانگان ترک^۴ در اثر قطع مصرف آنها بروز می کند. تحمل، وابستگی و نشانگان ترک می تواند کارکرد بهنجار اعضای بدن از جمله مغز را دگرگون سازد. در واقع تحمل و وابستگی دارویی شکل پذیری گذرا یا ماندگار در مدارهای عصبی مغز ایجاد می کنند که کارکرد یاخته های عصبی را نابهنجار و دستگاه عصبی را ناخوش می کند [۱]. آدنوزین بعنوان یک تعدیل گر مهم فرایند انتقال سیناپسی نقش مهمی در هومئوستاز سازگان نوروترانسمیتری دستگاه اعصاب ایفا می کند [۲]. در شرایط پاتوفیزیولوژیک تغییرات سازشی سیستم آدنوزینی فرایند انتقال سیناپسی و در نتیجه شکل پذیری سیناپسی را تحت تاثیر قرار می دهد [۳].

¹ Chronic

² Tolerance

³ Dependence

⁴ Withdrawal Syndrome

مصرف گسترده فرآورده های اپیوئیدی برای کاهش درد، از یک سو و بروز تحمل و وابستگی به این گروه دارویی از سوی دیگر محققان را (در چند دهه گذشته) به انجام پژوهشهای زیادی برای شناخت اثرات ناشی از مصرف فرآورده های اپیوئیدی بر کارکردهای دستگاه عصبی و شناخت ساز و کار این پیامدها، وادار ساخته است. فرآورده های اپیوئیدی می توانند مقدار رهایش پیک های عصبی تحریکی و مهاری مغز را دگرگون سازند، دست کم بخشی از این اثرات ماندگار هستند. بنابراین نوعی شکل پذیری در مدارهای عصبی ایجاد می شود که مدار را از حالت بهنجار دور می کند که می تواند بر رفتار حیوان اثر نماید. بنابراین بسیاری از نشانه های ناخوشی متعاقب مصرف مزمن اپیوئیدها به دلیل دگرگون شدن کارکردهای مدارهای عصبی مغز می باشد. اپیوئیدها بر کارکرد بخشهای درگیر در فرایند یادگیری، حافظه و شناخت نیز تاثیر می گذارند [۴, ۵]، هر چند ساز و کار اینگونه اثرات بطور کامل روشن نشده اما بررسی ها نشان می دهد که سیستم آدنوزینی مغز در این میان دچار تغییرات سازشی می شود [۶, ۷]. آدنوزین دامیناز با حذف برگشت ناپذیر آدنوزین در تنظیم سطح آدنوزین خارج سلولی نقش مهمی دارد [۸]. گیرنده آدنوزینی AIR واسطه اثرات مهاری آدنوزین می باشد [۹]. مشتقات سالیسیلات نیز در صورت مصرف طولانی تحمل دارویی به بار می آورند [۱۰]. اثر ضددردی سالیسیلات بدنبال مصرف مزمن آن به شکل چشمگیری کاهش می یابد. همچنین در این شرایط به اثر ضددردی مرفین نیز تحمل ایجاد می شود، بنابراین مصرف مزمن سالیسیلات به تحمل متقاطع^۱ به اثر ضددردی مرفین منتهی می شود [۱۰]. دست کم بخشی از اثرات ضددردی سدیم سالیسیلات از طریق سیگنالینگ سیستم اپیوئیدی انجام می شود و تداخل ساز و کارهای این دو در مسیر کنترل درد مشخص شده است [۱۱]. با توجه به گستردگی سیستم اپیوئیدی در دستگاه عصبی بویژه قشر قدیم و جدید مغز، احتمال تاثیر سالیسیلات ها بر سیستم اپیوئیدی این بخشها نیز وجود

^۱ Cross-tolerance

دارد. از آنجا که اپوئیدها فرایندهای سیناپسی هیپوکمپ را متاثر می سازند و مطالعات قبلی بیانگر تاثیر مصرف مزمن سالیسیلات بر فرایندهای سیناپسی هیپوکمپ می باشد، بنابراین پرسش های زیر مطرح می گردد:

(۱) بروز تحمل و تحمل متقاطع چه تاثیری بر کارکردهای شبکه عصبی و توان شکل پذیری سیناپسی در ناحیه CA1 هیپوکمپ در شرایط *in vitro* دارد. بعلاوه در فرایند یادگیری چه روی می دهد؟

(۲) آیا در این مدل ها ریتم تتا در برش های هیپوکمپ مشابه شرایط فیزیولوژیک باقی می ماند؟

(۳) آنزیم آدنوزین دامیناز و گیرنده A1 آدنوزین به عنوان اجزاء مهم سازگان آدنوزینی با این شرایط چگونه سازگار می شوند؟

۲-۱. نگاهی به تحقیقات پیشین

۱-۲-۱. اپیوئیدها و سالیسیلات ها

اسید سالیسیلیک و فرآورده های آن به دلیل اثرات ضدالتهابی، ضددردی و پیشگیری از بیماریهای قلبی-عروقی از پرمصرف ترین داروها هستند [۱۲, ۱۳]. سالیسیلات ها زیرشاخه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی^۱ (NSAIDs) هستند که از راه مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) و کاهش میزان ساخت پروستاگلاندین ها روند التهاب را مهار می کنند. این گروه دارویی، به دلیل اثر ضددردی قوی به تنهایی یا در کنار اپیوئیدها برای مهار دردهای متوسط و شدید، کاربرد گسترده دارند [۱۴, ۱۵]. با این وجود مصرف آنها با پیامدهای جانبی همراه است. مصرف مزمن سالیسیلات ها منجر به تحمل نسبت به اثر ضددردی آنها می شود [۱۰, ۱۶].

از طرف دیگر فرآورده های اپیوئیدی و احتمالاً آگونیستهای گیرنده μ مانند مرفین، از پرمصرف ترین و قویترین داروهای ضددرد هستند. اما به دلیل بروز تحمل دارویی، در درمان دردهای شدید و مزمن باید به صورت دوزهای افزایشی بکار برده شوند [۱۷]. تحمل دارویی و وابستگی فیزیکی از اثرات جانبی فرآورده های اپیوئیدی می باشد. به همین سبب تاکنون تلاش های فراوانی برای یافتن جایگزین های مناسب صورت گرفته است. چون اثرات جانبی از راه همان گیرنده هایی که اثرات ضددردی را ایجاد می کنند، ظهور می یابد، این تلاش ها تاکنون به نتیجه ای منجر نشده است [۱۷-۱۹]. یک راهبرد، کاربرد آمیزه ای از ضددردهای اپیوئیدی به همراه یک NSAID می باشد. در این روش اثرات ضددردی با دوزهای پائین تر اپیوئیدها به دست می آید [۱۴, ۱۵, ۲۰, ۲۱]. به نظر می رسد که این دو گروه دارویی مسیرهای مشترکی در درون سلول دارند که به صورت سینرژیستی کار می

¹ Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs