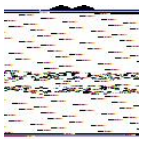
بسم الله الرحمن الرحیم



دانشگاه کردستان

دانشکده علوم

گروه علوم زیستی و بیوتکنولوژی

عنوان:

اثر کلستاز بر تاخیر واکنش به درد و بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئیدی در مغز موش بزرگ آزمایشگاهی

پژوهشگر:

زانیار کرمی

استاد راهنما:

دکترشمس‌الدین احمدی

استاد مشاور:

دکتر جلال رستم‌زاده

پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی گرایش علوم سلولی و مولکولی

بهمن ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی و معنوی مترتب بر نتایـج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان‌نامه (رسـاله) متعلق به دانشـگاه کردستان است.

تعهد نامه

اینجانب زانیار کرمی دانشجوی کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی گرایش علوم سلولی و مولکولی دانشگاه کردستان، دانشکده علوم پایه، گروه علوم زیستی و بیوتکنولوژی تعهد می نماییم که محتوای این پایان نامه نتیجه تلاش و تحقیقات خود بوده و از جایی کپی برداری نشده و به پایان رسانیدن آن نتیجه تلاش و مطالعات مستمر اینجانب و راهنمایی و مشاوره اساتید بوده است.

با تقدیم احترام

زانیار کرمی

۱۳۹۱/۱۱/۲۳

تقدیم به مهربان فرشتگانی که:

لحظات ناب باور بودن، لذت و غرور دانستن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم، مدیون حضور سبز آنهاست

پدرم:

او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی سخاوت، سکوت، مهربانی و . . . . .

او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی سخاوت، سکوت، مهربانی و

او که نمی دانم از بزرگی اش بگویم یا مردانگی سخاوت، سکوت، مهربانی و .

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاو اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و

اوکه، اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و .

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سا اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت سلوت مهربانی :

اوکه اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و .

ا اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت اوکه می دانم از بزرگی اش اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی که از

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و .

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت سلوت اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و

اوکه می دانم از بزرگی اش بلویم یامردانگی سخاوت، سلوت، مهربانی و .

چکیده

کلستاز یکی از بیماری‌های کبدی و مجاری صفراوی است که به معنی انسداد در مسیر جریان صفرا می‌باشد. شواهد تجربی و بالینی افزایش میزان اوپیوئید را در کلستازگزارش کرده‌اند، که می‌تواند تغییراتی را در بدن موجب شود. در این مطالعه، زمان واکنش به درد و تغییرات بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئیدی[1] (MOR-1) در نواحی استریاتوم، هیپوکامپ و پیش پیشانی در رت‌های کلستاز شده بررسی شد. القای کلستاز در رت‌های نر نژاد ویستار، با انسداد مجرای مشترک صفراوی طی عمل لاپاراتومی صورت گرفت. بعد از مدت زمان ۷، ۱۴ و ۲۱ روز پس از انجام کلستاز، افزایش سطح پپتیدهای اوپیوئیدی با آزمایش خاصیت ضد دردی در تست هات پلیت در سه گروه کنترل، شم‌کنترل و کلستاز بررسی گردید. همچنین، پس از ۲۱ روز نسبت وزن کبد به وزن کل بدن و سطح بیلی‌روبین خون در گروه‌های آزمایشی مورد نظر بررسی شد. سپس، جداسازی بافت نواحی مغزی در گروه‌های آزمایشی جداگانه‌ای (کنترل، شم‌کنترل و کلستاز) ۲۱ روز پس از کلستاز انجام شد و بررسی بیان ژن با استفاده از روش RT-PCR نیمه‌کمی انجام شد. نتایج نشان داد که کلستاز موجب افزایش تاخیر واکنش به درد در ۲۱ روز پس از جراحی می‌شود که بیشترین تفاوت معنادار را در مقایسه با گروه شم‌کنترل نشان داد ($P<0.001$). نتایج همچنین نشان داد که در گروه کلستاز شده نسبت وزن کبد به وزن کل بدن و سطح بیلی‌روبین خون افزایش معناداری در مقایسه با گروه شم‌کنترل داشت. نتایج بررسی تغییرات بیان ژن در سطح mRNAی گیرنده μ- اوپیوئیدی، ۲۱ روز پس از عمل جراحی کلستاز کاهش ۶۷ درصدی را در هیپوکامپ و ۴۲ درصدی را در پیش‌پیشانی در مقایسه با گروه شم‌کنترل نشان داد. در حالیکه، در استریاتوم تغییر معناداری مشاهده نشد. بنابراین می‌توان نتیجه گیری نمود که گیرنده‌های μ- اوپیوئیدی در هیپوکامپ و پیش پیشانی تحت تاثیر القای کلستاز قرار گرفته و ممکن است نقش مهمی در تعدیل درد و سایر تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از القای کلستاز داشته باشند.

کلمات کلیدی: کلستاز، ضد دردی،گیرنده اوپیوئیدی، استریاتوم، هیپوکامپ، پیش‌پیشانی

1- Mu opioid receptor

فهرست مطالب

عنوان

صفحه

مقدمه ۱

فصل اول (پیشینه تحقیق و مفاهیم علمی) ٤

۱-۱-کلستاز ۴

۱-۲- مدل‌های آزمایشگاهی کلستاز ۵

۱-۲-۱- تیمار اندوتوکسین ۵

۱-۲-۲- تیمار اتینل استرادیول ۶

۱-۲-۳- کلستاز انسدادی ۶

۱-۳- تاریخچه اوپیوئیدها ۸

۱-۴- پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا ۹

۱-۵- پراکندگی پپتیدهای اوپیوئیدی در بدن ۱۳

۱-۶- اثرات اوپیوئیدها ۱۳

۱-۶-۱- اثر ضد دردی ۱۴

۱-۶-۲- اثر سداتیو و سرخوشی‌آور ۱۴

۱-۶-۳- تضعیف تنفس ۱۴

۱-۶-۴- اثرات گوارشی ۱۴

۱-۶-۵- تحمل یا تولرانس ۱۴

۱-۶-۶- وابستگی روانی ۱۵

۱-۶-۷- وابستگی فیزیولوژیکی ۱۵

۱-۷- گیرنده‌های اوپیوئیدی ۱۵

۱-۷-۱- ساختار گیرنده‌های اوپیوئیدی ۱۶

۱-۷-۲- گیرنده‌های اوپیوئیدی و G- پروتئین‌ها ۱۷

۱-۷-۳- معرفی گیرنده اوپیوئیدی μ (Mu) ۱۹

۱-۸- اعمال سلولی اوپیوئیدها ۱۹

۱-۹- نقش سیستم اوپیوئیدی در کنترل درد ۲۰

۱-۱۰- نواحی مغزی مورد بررسی در تحقیق حاضر ۲۱

۱-۱۰-۱- اجسام مخطط یا استریاتوم ۲۱
۱-۱۰- ۲- هیپوکامپ ۲۲
۱-۱۰-۳- قشر پیش‌پیشانی ۲۳
۱-۱۱- هدف تحقیق حاضر ۲۴
فصل دوم (مواد و روش‌ها) ۲۷
۲-۱- حیوانات آزمایشگاهی ۲۷
۲-۲- انسداد مجرای صفراوی و ایجاد رت کلستاز شده ۲۸
۲-۳- تست هات پلیت و زمان اندازه‌گیری واکنش به درد ۲۸
۲-۴- آزمایش‌های بررسی واکنش به درد ۳۰
۲-۴-۱- بررسی واکنش به درد در رت‌های کلستاز شده ۳۰
۲-۴-۲- بررسی اثر ضد دردی مورفین در رت‌های معمولی ۳۰
۲-۴-۳- بررسی اثر ضد دردی دوزهای بی اثر مورفین در رت‌های کلستاز شده ۳۰
۲-۴-۴- بررسی اثر تزریق نالوکسان با دوزهای کم اثر مورفین در رت‌های کلستاز بر زمان واکنش به درد ۳۰
۲-۵- قسمت دوم تحقیق: آزمایش‌های بررسی تغییرات پارامترهای فیزیولوژیک ۳۱
۲-۶- قسمت سوم تحقیق: بررسی بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئید (MOR-1) در رت‌های کلستاز شده ۳۱
۲-۶-۱- در آوردن مغز ۳۱
۲-۶-۲- استخراج RNA ی کل بافت ۳۳
۲-۶-۳- بررسی کیفی و کمی RNA استخراج شده ۳۳
۲-۶-۴- واکنش رونویسی معکوس ۳۴
۲-۶-۵- واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای تکثیر ژن‌های مورد نظر ۳۵
۲-۷- مراحل بهینه سازی PCR ۳۵
۲-۷-۱- بهینه سازی غلظت RNA برای سنتز cDNA ۳۵
۲-۷-۲- بهینه سازی دمای اتصال پرایمرها ۳۶
۲-۷-۳- بهینه‌سازی مقدار پرایمرهای مورد استفاده در انجام PCR ۳۶
۲-۷-۴- بهینه‌سازی تعداد سیکل‌های PCR ۳۶
۲-۸- کمی سازی باندهای مشاهده شده روی ژل با کمک برنامه‌های Image J ۳۷
۲-۹- آنالیز آماری داده‌ها و رسم نمودارها ۳۷
فصل سوم (نتایج) ٤٦

۳-۱- نتایج بررسی واکنش به درد در رت‌های کلستاز شده ۴۶
۳-۲- بررسی خاصیت ضد دردی مورفین در موش‌های غیر کلستاز (کنترل) ۴۸
۳-۳- نتایج بررسی خاصیت ضد دردی مورفین در موش‌های کلستاز شده ۴۹
۳-۴- بررسی اثر نالوکسان بر زمان واکنش به درد در موش‌های کلستاز شده که دوزهای کم مورفین دریافت کردند ۵۱
۳-۵- بررسی نسبت وزن کبد به وزن کل بدن بر حسب درصد در موش‌های کنترل، شم و کلستاز شده ۵۲
۳-۶- بررسی تغییرات بیلی‌روبین خون موش‌های کنترل، شم‌کنترل و کلستاز شده ۵۴
۳-۷- نتایج قسمت سوم تحقیق: بررسی نیمه کمی بیان ژن ایزوفرم MOR-1 گیرنده μ-اوپیوئیدی ۵۵
۳-۷-۱- سنجش کیفی RNA با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۵۵
۳-۷-۲ سنجش کمی RNA ی کل استخراج شده با استفاده از روش اسپکتروفوتومتری ۵۶
۳-۷-۳- تعیین غلظت بهینه RNA برای سنتز cDNA ۵۶
۳-۷-۴- بهینه‌سازی دمای اتصال پرایمرها ۵۷
۳-۷-۵- بهینه‌سازی مقدار پرایمرهای استفاده شده برای انجام PCR ۵۸
۳-۷-۶- بهینه‌سازی تعداد سیکل‌های PCR ۵۹
۳-۷-۷- نتایج تغییرات بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئیدی در ناحیه استریاتوم ۵۹
۳-۷-۸- نتایج تغییرات بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئیدی در ناحیه هیپوکامپ ۶۰
۳-۷-۹- نتایج تغییرات بیان ژن گیرنده μ- اوپیوئیدی در ناحیه پیش‌پیشانی ۶۲
فصل چهارم (بحث و نتیجه گیری) ٦٤
پیشنهادات ٦٩
فهرست مراجع ومآخذ ٦٩
پیوستها و ضمائم ۷۳

فهرست علائم اختصاری

میکروگرم	µg
میکرولیتر	µl
گرم	gr
کیلوگرم	kg
واحد آنزیم	u
میلی‌لیتر	ml
مو	µ
کاپا	κ
سیگما	σ
دلتا	δ
اپسیلون	ε
گاما	¥

فهرست جدول‌ها

عنوان

صفحه

جدول۲-۱: ترادف و سایر مشخصات پرایمرهای بکار گرفته شده در این تحقیق..... ۳۵

جدول ۲-۱: مواد و مقادیر مورد نیاز برای تهیه مخلوط سنتز cDNA..... ۸۱

جدول ۲-۳: مواد مورد نیاز و مقادیر آنها برای شروع PCR ۸۳

جدول ۲-۴: برنامه تنظیم شده برای انجام PCR..... ۸۴

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱: پیش‌ساز پپتید اوپیوئیدی اندورفین‌ها ۱۰

شکل ۱-۲: شکل شماتیک ساختار گیرنده‌های اوپیوئیدی ۱۶

شکل ۱-۳: شکل شماتیک واکنش بین گیرنده‌های اوپیوئیدی و G پروتئین‌ها و اثرات ناشی از آنها ۱۸

شکل ۱-٤: شکل شماتیک اعمال سلولی اوپیوئیدها ۲۰

شکل ۱-٥: ساختمان عقده‌های قاعده‌ای ۲۲

شکل ۱-٦: ساختمان هیپوکامپ در مغز ۲۳

شکل ۱-۷: موقعیت پیش‌پیشانی در مغز ۲۳

شکل ۲-۱: شمای از قطع مجرای صفراوی رت ۲۸

شکل ۲-۲: نحوه قرارگیری موش بر روی صفحه داغ دستگاه هات پلیت ۲۹

شکل ۲-۳: مرحله جداسازی سر رت به وسیله گیوتین (الف) و در آوردن مغز کامل از جمجمه رت (ب و ج) ۳۲

شکل ۲-٤: برداشتن نواحی پیش‌پیشانی (الف)، استریاتوم (ب) و هیپوکامپ (ج) ۳۳

شکل ۳-۱: زمان واکنش به درد در رت‌های کلستاز شده در زمانهای مختلف پس از انسداد مجرای صفراوی. ۴۷

شکل ۳-۲: بررسی اثرات ضد دردی مورفین در رت‌های معمولی. ۴۸

شکل ۳-۳: بررسی اثرات ضد دردی مورفین در رت‌های کلستاز شده. ۵۰

شکل ۳-٤: بررسی اثرات ضد دردی مورفین در رت‌های کلستاز و تداخل نالوکسان با مورفین ۵۲

شکل ۳-٥: بررسی تغییرات نسبت وزن کبد به وزن بدن در رت کلستاز شده بر حسب درصد ۵۳

شکل ۳-٦: بررسی تغییرات مارکر سطح سرمی بیلی‌روبین در رت کلستاز شده ۵۴

شکل ۳-۷: سنجش کیفیت RNA با استفاده از ژل الکتروفورز و مشاهده باندهای RNA ریبوزومی ۵۵

شکل ۳-۸: تعیین مقدار بهینه RNA برای سنتز cDNA ۵۶

شکل ۳-۹: بهینه‌سازی دمای اتصال پرایمرها با گرادیان دمایی(درجه سانتی گراد) ۵۷

شکل ۳-۱۰: بهینه‌سازی مقدار پرایمرها برای انجام PCR ۵۸

شکل ۳-۱۱: بهینه‌سازی تعداد سیکل‌های PCR. ۵۹

شکل ۳-۱۲ الف: نتایج بررسی تغییرات بیان ژن MOR-1 در گروه‌های آزمایشی کلستاز شده، شم‌کنترل و کنترل در ناحیه استریاتوم ۶۰

شکل ۳-۱۲ ب: نسبت بیان ژن MOR-1 به بتا اکتین بر حسب درصد در گروه‌های آزمایشی کنترل، شم‌کنترل و کلستاز شده در ناحیه استریاتوم. ۶۰

شکل ۳-۱۳ الف: نتایج بررسی تغییرات بیان ژن MOR-1 در گروه‌های آزمایشی کلستاز شده، شم‌کنترل و کنترل در ناحیه هیپوکامپ. ۶۱

شکل ۳-۱۳ ب: نسبت بیان ژن MOR-1 به بتا اکتین بر حسب درصد در گروه‌های آزمایشی کنترل، شم‌کنترل و کلستاز شده در ناحیه هیپوکامپ. ۶۲

شکل ۳-۱٤ الف: نتایج بررسی تغییرات بیان ژن MOR-1 در گروه‌های آزمایشی کلستاز شده، شم‌کنترل و کنترل در ناحیه پیش‌پیشانی ۶۳

شکل ۳-۱٤ ب: نسبت بیان ژن MOR-1 به بتا اکتین بر حسب درصد در گروه‌های آزمایشی کنترل، شم‌کنترل و کلستاز شده در ناحیه پیش‌پیشانی ۶۳

فهرست پیوست‌ها

عنوان **صفحه**

پیوست۱- مواد و وسایل لازم جهت عمل جراحی کلستاز ۷۳

پیوست ۲- مواد، وسایل لازم، روش تهیه محلول‌ها جهت استخراج مغز و مراحل تهیه RNA کل ۷۴

پیوست۳- مواد، وسایل لازم، روش تهیه محلول‌ها و مراحل الکتروفورز ژل آگارز ۷۷

پیوست ٤- مواد، وسایل لازم و مراحل کار جهت سنجش کمی RNA با دستگاه اسپکتروفوتومتری..... ۸۰

پیوست ٥- مواد، وسایل لازم و.مراحل واکنش نسخه‌برداری معکوس ۸۰

پیوست ٦- مواد، وسایل لازم و مراحل انجام PCR ۸۲

مقدمه

مقدمه

کلستاز یکی از بیماری‌های کبدی و مجاری صفراوی است که به معنی انسداد در مسیر جریان صفرا بوده و معمولا با زردی و خارش بروز می‌نماید. از خصوصیات آزمایشگاهی آن افزایش بیلی‌روبین، افزایش شدید آلکالن فسفاتاز به بیش از سه برابر حد طبیعی و افزایش کلسترول سرم می‌باشد. شواهد بالینی و تجربی نشان داده‌اند که سطح اوپیوئیدهای محیطی و مرکزی در کلستاز کبدی (انسداد مجرای صفراوی مشترک) افزایش می‌یابد. اگرچه علت چنین افزایشی درسطح اوپیوئیدهای درون‌زا به خوبی شناخته نشده، اما ممکن است مربوط به روند خود بیماری و یا درد و التهاب ناشی از بیماری باشد. سیستم اوپیوئیدی درون زا[1] شامل تعداد زیادی از پپتیدهای اوپیوئیدی است که به عنوان لیگاند برای انواع زیادی از گیرنده‌های اوپیوئیدی عمل می‌کنند. این سیستم در یک مجموعه متنوع از عملکردهای هومئوستاز، کنترل حرکات و همچنین پردازش ورود اطلاعات حسی نقش دارند [۱]. پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا (مانند اندورفین‌ها، انکفالین‌ها، دینورفین‌ها و اندومورفین‌ها) مولکول‌های کوچکی هستند که به طور طبیعی در سیستم عصبی مرکزی[2] و در غدد مختلف در سرتاسر بدن تولید می‌شوند و به عنوان هورمون و هم تعدیل‌کننده عصبی[3] عمل می‌کنند. پپتیدهایی که به عنوان هورمون عمل می‌کنند توسط غدد تولید و به داخل خون ترشح می‌شوند و با تحویل به بافت‌های هدف خود در نواحی دیگر بدن پاسخ خاصی را القای می‌کنند. همچنین، پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا که به عنوان تعدیل کننده عمل می‌کنند توسط سلول‌های عصبی ترشح شده و در مغز و طناب نخاعی آزاد سازی و فعالیت های نوروترانسمیترهای دیگر را تحت تاثیر قرار می‌دهند. بنابراین، پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زا از طریق این دو مکانیسم و با اتصال به گیرنده‌های اوپیوئیدی هدفشان بر روی نورون‌ها و سایر سلول‌ها اثرات خود را اعمال می‌کنند. این اثرات که از طریق سیستم‌های مهاری ثانویه انجام می‌شوند به طور عمده شامل لذت، کاهش درد، آرامش، پرادراری، انقباض مردمک چشم، یبوست و تضعیف تنفس می‌باشند [۱-۳].

1- The Endogenous opioid system
2 - Central nervous system
3- Neuromodulator

از نظر بالینی نیز در بیماران مبتلا به کلستاز به دلیل سطح اوپیوئیدهای افزایش یافته، پس از تجویز آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی دچار سندروم قطع مصرف می‌شوند. تمام این شواهد نشان دهنده آن است که در کلستاز کبدی سیستم اوپیوئیدهای درون‌زا در بدن تحت تاثیر قرار گرفته و در نتیجه آن فرایندهای فیزیولوژیک مانند احساس درد، یادگیری و حافظه دستخوش تغییر می‌شوند. علاوه براین، شواهدی برای کاهش تعداد گیرنده‌های اوپیوئیدی (μ و K) در مغز موش‌های مبتلا به کلستاز به دلیل انسداد مجرای صفراوی، وجود دارد که این تنظیم کاهشی گیرنده‌های اوپیوئیدی بر سطوح افزایش یافته اوپیوئیدهای درون زا، دلالت دارد [۱, ۴-۸].

مشخص شده که اوپیوئیدهای درون زا احتمالا در پاتوفیزیولوژی عوارض وابسته به کلستاز نقش دارند. به عنوان مثال افزایش سطح پایه اوپیوئیدی بدن سبب بروز بی دردی در موارد کلستاز می‌شود که این بی دردی با تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی قابل برگشت است. بنابراین عوامل عصبی مختلفی سبب تعدیل آستانه درد در کلستاز می‌شوند [۹-۱۲].

کلستاز فرایند پیچیده‌ای است که علاوه بر اثرات محیطی، موجب تغییراتی در سیستم عصبی مرکزی نیز می‌شود. بسیاری از هسته‌های مغزی با استفاده از نوروترانسمیترها یا نوروپپتیدهای آزاد شده از نورون‌ها، سیگنال داخل‌سلولی را تحت‌تاثیر قرار می‌دهند. همه نورون‌های حاوی پپتیدهای اوپیوئیدی در نواحی مغزی یکسان قرار ندارند. مطالعات بر روی مکانیسم‌های کلستاز نشان داده‌اند که بسیاری از نواحی مغزی از جمله قشر مغز، تالاموس، هیپوکامپ، استریاتوم، هیپوتالاموس،آمیگدال[1]، گلوبوس پالیدوس[2]، نواحی تگمنتوم شکمی[3] (VTA)، هسته آکومبنس[4] (NAc) و جسم سیاه در پاسخ به بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژیک ناشی از افزایش سطح اوپیوئیدی در گیر هستند [۳, ۱۳-۱۵]. با توجه به اینکه فرایند کلستاز موجب تغییراتی در اوپیوئیدها می‌شود، می‌توان پیشنهاد نمود که نواحی مغزی ذکر شده که مسیرهای اوپیوئیدی را دارا هستند تحت تاثیر کلستاز قرار گیرند.

1 Amygdala
2- Globus palidus
3- Ventral tegmental area (VTA)
4- Nucleus accumbens (NAc)

فصل اول:

پیشینه تحقیق و مفاهیم علمی

فصل اول

پیشینه تحقیق و مفاهیم علمی

در این فصل مباحثی شامل کلستاز و تاریخچه اوپیوئیدها، اعمال سلولی اوپیوئیدها، گیرنده‌های اوپیوئیدی و اعمال و اثرات آنها (خصوصاً گیرنده μ- اوپیوئید)، و معرفی نواحی مورد بررسی در تحقیق شامل اجسام مخطط، هیپوکامپ و ناحیه پیش‌پیشانی توضیح داده شده و پیشینه تحقیق ارائه می‌شود.

۱-۱- کلستاز

کلستاز یکی از بیماری‌های کبدی و مجاری صفراوی است که از کلمه یونانی Chole و استاز صفرا گرفته شده است و به معنی انسداد در مسیر جریان صفرا است و معمولا با زردی و خارش بروز می‌نماید. کلستاز ممکن است ناشی از اختلال در ترشح صفرا توسط سلول‌های کبدی و سلول‌های مجرای صفراوی باشد (کلستاز داخل کبدی[1]) و یا در اثر انسداد مجاری صفراوی حمل کننده صفرا از کبد به روده ایجاد شود (کلستاز خارج کبدی[2]). از خصوصیات آزمایشگاهی آن افزایش بیلی‌روبین، افزایش شدید آلکالن فسفاتاز به بیش از سه برابر حد طبیعی و افزایش کلسترول سرم می‌باشد. همچنین، کلستاز موجب افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها، افزایش سطح نمک‌های صفراوی، افزایش سموم درونی، افزایش تولید نیتریک اکساید، افزایش سطح اوپیوئیدهای درون‌زا (اندورفین‌ها، انکفالین‌ها، دینورفین‌ها و اندومورفین‌ها) و ایجاد تغییرات عروقی می‌شود. کلستاز انسانی، ممکن است توسط تعدادی از داروها که آنتی‌بیوتیک‌ها شایع‌ترین آنها هستند القای شود. همچنین، انواع دیگر کلستاز که در انسان مشاهده شده شامل گروهی از نقایص فامیلی کلستاتیک، کلستاز انسدادی، سیروز صفراوی اولیه، آترزی صفراوی خارج کبدی، کلانژیت اسکلروزان، کلستاز حاملگی و پیشگیری از بارداری و کلستاز ناشی از عفونت هستند. عدم تشخیص به موقع کلستاز می‌تواند عوارض غیر قابل جبرانی بر جایی گذارد. بیماران مبتلا به کلستاز میزان بالایی از مرگ و میر و عوارض بعد جراحی را نشان می‌دهند [۱۶-۲۰].

1- Enterohepatic cholestasis
2- Extrahepatic cholestasis