کومش- جلد ۱۳، شماره ۳ (پیاپی ۴۳)، بهار ۱۳۹۱

کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ به دنبال ایجاد تحمل به اثرات ضددردی سدیم سالسیلات و مرفین

مهدی صادق (M.Sc)، یعقوب فتح‌اللهی *(Ph.D)، محمد جوان (Ph.D)، سعید سمنانیان (Ph.D)
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: آدنوزین سازگان پیک عصبی را در دستگاه اعصاب تنظیم می‌کند. تغییرات سازشی در سیستم آدنوزینی مغز در بعضی شرایط پاتوفیزیولوژیک نظیر قرار گرفتن مزمن در معرض مرفین رخ می‌دهد. در این مطالعه تغییرات سازشی در فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ، به عنوان یک جزء کلیدی در متابولیسم آدنوزین که سبب تبدیل برگشت‌ناپذیر آدنوزین به آمونیوم و اینوزین می‌شود، به دنبال وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: وابستگی به مرفین با روش خوراکی (۲۴ روز، mg/ml ۰/۴) و تحمل به سدیم سالسیلات به روش تزریقی (۶ تزریق با فواصل ۲۴ ساعت، mg/Kg ۳۰۰) ایجاد می‌شد. تحمل در گروه دریافت‌کننده سدیم سالسیلات با آزمون‌های Tail flick (TF) و Hot Plate (HP) بررسی شد. برای بررسی آنزیمی، هیپوکمپ سمت راست استخراج، در فسفات بافر هموژنیزه و سپس سانتریفیوژ می‌شد. مایع روی محصول سانتریفوژ برداشته می‌شد. غلظت پروتئین نمونه‌ها با روش برادفورد اندازه‌گیری می‌شد. فعالیت آدنوزین دآمیناز با روش کالریمتریک، بر پایه اندازه‌گیری مستقیم آمونیوم تولید شده ناشی از اثر آدنوزین دآمیناز بر آدنوزین خارجی بررسی شد.

یافته‌ها: تزریق روزانه سدیم سالسیلات، سبب افزایش معنادار تأخیر در پاسخ ضددردی در چند روز اول در مقایسه با گروه سالین شد (P<0.0001) اما این تأخیر پاسخ در روزهای پنجم و ششم تفاوت معناداری با گروه سالین نداشت (P>۰/۰۵). تزریق مرفین در روز هفتم (mg/Kg ۵)، تأخیر پاسخ بزرگ‌تری را در گروه سالین نسبت به گروه دچار تحمل به سدیم سالسیلات نشان داد (P<۰/۰۰۱). فعالیت آدنوزین دآمیناز در گروه دریافت‌کننده سوکروز به‌طور معناداری بالاتر از گروه دریافت‌کننده مرفین (P<0.05) و در گروه تجویز سالین بالاتر از گروه تحمل به سدیم سالسیلات بود (P<0.05). گروهی که تنها یک بار سدیم سالسیلات دریافت کردند فعالیت آنزیمی مشابه کنترل‌شان داشتند. تفاوت معناداری بین گروه وابسته به مرفین با گروه تحمل به سدیم سالسیلات دیده نشد (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: این کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز می‌تواند بیانگر وقوع نوعی از تنظیم سازشی در سیستم آدنوزینی هیپوکمپ به‌دنبال وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات باشد.

واژه‌های کلیدی: آدنوزین دآمیناز، هیپوکمپ، تحمل، وابستگی، مرفین، سدیم سالسیلات

مقدمه

آدنوزین یک پورین درون‌زاد مهم در دستگاه اعصاب است که به دنبال روندهای فیزیولوژیک از همه سلول‌های آن آزاد می‌شود و بدون این‌که خودش نقش پیک عصبی ایفا کند، با اثر بر سازگان سایر پیک عصب‌ها انتقال سیناپسی را تعدیل می‌کند و در هومئوستاز پیک عصب‌های مغز و تنظیم میزان مصرف انرژی متناسب با منابع موجود نقش ایفا می‌کند [۲،۱].

*نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۲۰۰۹ نمابر: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۱۰۱
Email: fatolahi@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۲/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۲۹

www.SID.ir
Archive of SID

گزارش‌های مختلفی در خصوص نقش موثر سیستم آدنوزینی در شکل‌پذیری سیناپسی در نواحی قشری جدید و قدیم مغز وجود دارد [۴،۳]. هم‌چنین این سیستم در شرایط پاتوبیولوژیک نظیر تحمل و وابستگی دست‌خوش تغییرات سازشی می‌شود و هومئوستاز سیستم‌های پیک عصبی را بهم می‌زند و شکل‌پذیری سیناپسی را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۶،۵]. آدنوزین دآمیناز در سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان یک آنزیم کلیدی نقش مهمی در حذف آدنوزین داخل و خارج سلول از طریق دآمینه کردن آدنوزین و تبدیل غیرقابل برگشت آن به اینوزین بازی می‌کند [۷]. در بسیاری از سلول‌ها این آنزیم به صورت Colocalize با گیرنده آدنوزینی A1 قرار گرفته است [۸] که نقش مهمی در تعدیل اثر آدنوزین و هم‌چنین غیرحساس شدن گیرنده دارد [۱۰،۹]. تغییر در سطح فعالیت این آنزیم در شرایط فیزیولوژیک یا پاتوفیزیولوژیک دستگاه اعصاب که با تغییرات سطح آدنوزین همراه هستند، متصور است.

به دلیل اثرات جانبی داروهای ضددرد اپیوئیدی از جمله ایجاد تحمل، وابستگی فیزیکی و عوارض گوارشی که استفاده از آن‌ها را محدود می‌کند، تمایل به استفاده از ترکیبی از اپیوئیدها و NSAIDs که اثرات ضددردی قوی‌تر همراه با عوارض گوارشی کم‌تری دارند رو به افزایش است [۱۱]. نشان داده شده است که استفاده مزمن از مشتقات سالسیلیک اسید سبب بروز تحمل به اثرات ضد دردی آن‌ها شده هم‌چنین اثرات ضددردی مرفین نیز کاهش می‌یابد و به عبارتی مصرف مزمن مشتقات سالسیلیک اسید سبب بروز تحمل متقاطع نسبت به اثرات ضددردی مرفین می‌شود [۱۲].

ما در ادامه بررسی‌های قبلی [۱۳] پیرامون نقش سیستم آدنوزینی هیپوکمپ و تغییرات سازشی آن در بعضی مدل‌ها از شرایط پاتوفیزیولوژیک دستگاه اعصاب نظیر وابستگی به مرفین و پیامدهای آن بر فعالیت‌های سیناپسی این ساختار، در این مطالعه تغییرات فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ را در مدل وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از ۴۵ سر موش صحرایی نر جوان (۱۰-۸ هفته) نژاد Wistar استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۴ یا ۵ تایی در حیوان‌خانه گروه فیزیولوژی در شرایط دمای ۲۵-۲۰ درجه سلسیوس و ۱۲ ساعت نور- ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری می‌شدند. حیوانات در تمام دوره قبل و حین آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و در تمام آزمایش‌ها تلاش شد، تعداد حیوانات در حد نیاز استفاده شود.

ایجاد وابستگی به مرفین: وابستگی به مرفین با روش خوراکی (استفاده از مرفین در آب دریافتی روزانه) ایجاد شد. برای از بین بردن تلخی ناشی از مرفین در آب، از سوکروز ۳٪ استفاده شد. مرفین طبق روش معرفی شده از سوی Bawday و همکاران [۱۴]، به صورت ۰/۱ mg/ml، ۰/۲ mg/ml، ۰/۳ mg/ml، هر کدام برای ۴۸ ساعت و سپس ۰/۴ mg/ml تا ۲۴ روز مورد استفاده قرار گرفت. گروه کنترل تنها سوکروز ۳٪ دریافت می‌کردند. هیپوکمپ این حیوانات در روز ۲۵ استخراج و برای اندازه‌گیری فعالیت آدنوزین دآمیناز در ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری می‌شد.

ایجاد تحمل به سدیم سالسیلات و تحمل متقاطع آن با مرفین: تحمل به سدیم سالسیلات به روش تزریقی (۶ تزریق روزانه به صورت ۳۰۰ mg/Kg, i.p.) ایجاد می‌شد. در گروه کنترل نرمال سالین تزریق می‌شد. برای بررسی تحمل متقاطع، در روز هفتم به گروه‌های دریافت‌کننده نرمال سالین و سدیم سالسیلات، مرفین سولفات (۵ mg/Kg, i.p.) تزریق می‌شد. وقوع تحمل ۱۵ دقیقه بعد از هر تزریق با آزمون‌های Tail flick (TF) و Hot plate (HP) بررسی می‌شد.

برای بررسی فعالیت آنزیمی ، در دو گروه مجزا (n=۵) بعد از ۶ تزریق نرمال سالین یا سدیم سالسیلات (طبق روش بالا) در روز هفتم هیپوکمپ استخراج و برای اندازه‌گیری فعالیت آدنوزین دآمیناز در ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری می‌شد.

بررسی ایجاد تحمل به اثر ضددردی سدیم سالسیلات: دو گروه آزمایشی برای آزمون HP (گروه نرمال سالین n=۴ و گروه سدیم سالسیلات n=۴) و دو گروه برای آزمون TF

Archive of SID

www.SID.ir

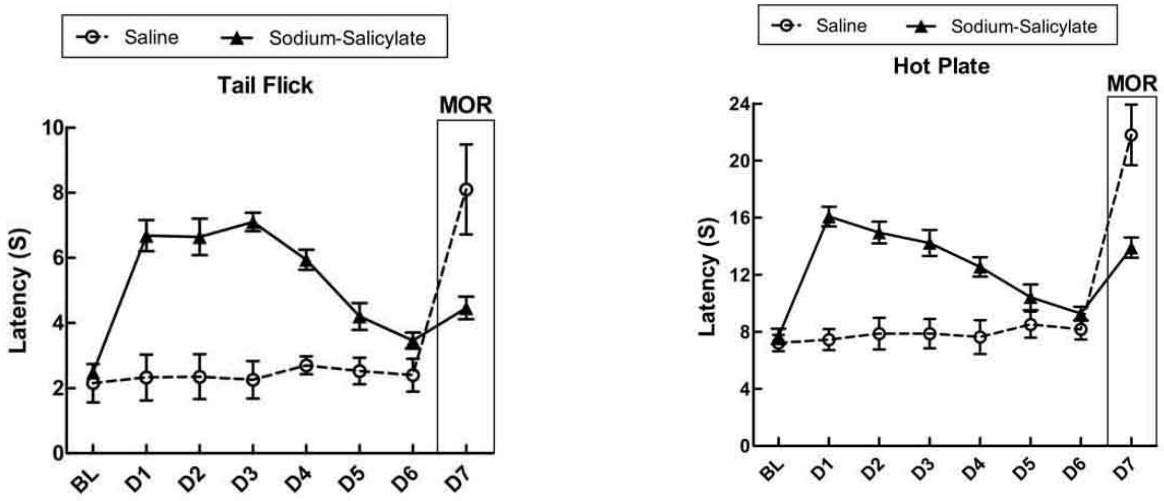
(گروه نرمال سالین n=۴ و گروه سدیم سالسیلات n=۵) در نظر گرفته شدند. دو روز قبل از آزمایش‌ها، هر یک از حیوانات هر روز به مدت ۵ دقیقه در دستگاه HP یا TF قرار می‌گرفتند تا با شرایط و محیط آشنا شده و استرس آزمایش تا حد ممکن از بین برده شود. یک روز قبل از شروع تزریق، آزمون اندازه‌گیری پاسخ پایه (BL) از حیوانات گرفته می‌شد. در روزهای بعدی ۱۵ دقیقه بعد از تزریق حیوانات در دستگاه قرار می‌گرفت و میزان پاسخ اندازه‌گیری می‌شد. دمای HP روی ۵۰ درجه سلسیوس و شدت نور TF روی ۵۰ تنظیم می‌شد. زمان Cut-off در آزمون HP و در آزمون TF به ترتیب ۳۰ ثانیه و ۱۰ ثانیه در نظر گرفتیم. آزمون TF برای هر حیوان سه بار تکرار و از میانگین سه عدد برای تحلیل آماری استفاده شد.

اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی: فعالیت آدنوزین دآمیناز با استفاده از روش معرفی شده توسط Giusti [۱۵] اندازه‌گیری شد. در این روش از آمونیوم تولید شده ناشی از اثر آدنوزین دآمیناز (موجود در نمونه‌ها) بر آدنوزین (اضافه شده به واکنش) برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیمی استفاده می‌شود. در ابتدا غلظت پروتئین نمونه‌ها با استفاده از دستگاه ELISA reader و به روش برادفورد Bradford [۱۶] اندازه‌گیری شد (از سرم آلبومین گاوی (BSA) به‌عنوان استاندارد استفاده شد). سپس حجم معادل ۰/۵ میلی‌گرم پروتئین از هر نمونه وارد واکنش آنزیمی شد. واکنش آنزیمی با افزون ۵۰ میکرولیتر آدنوزین ۴۲ میکرومولار (غلظت نهایی ۲۱ میکرومولار خواهد بود) به محیط واکنش متشکل از حجم ۵۰ میکرولیتر نمونه و بافر فسفات که ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه انکوبه شده بود، آغاز می‌شد. بعد از یک ساعت انکوبه کردن واکنش در ۳۷ درجه واکنش با افزودن ۱۵۰ میکرولیتر فنول- نیتروپروساید متوقف می‌شد و بلافاصله ۱۵۰ میکرولیتر آلکالین هیپوکلریت به واکنش اضافه شده و ورتکس می‌شود. در ادامه واکنش به مدت ۲۰ دقیقه در ۳۷ درجه انکوبه شده و در پایان با استفاده از دستگاه اسپکترفوتومتر و در طول موج ۶۲۰ نمونه‌ها خوانده می‌شد. آمونیوم تولید شده طی واکنش آنزیمی با آلکالین هیپوکلریت و فنول موجود در محیط و در حضور کاتالیزور نیتروپروساید واکنش داده و اندوفنول (آبی رنگ) تولید می‌کند بنابراین میزان تولید آمونیوم به‌طور مستقیم متناسب با جذب نوری اندوفنول در ۶۲۰ است. از محلول آمونیوم سولفات ۷۵ میکرومولار به‌عنوان استاندارد استفاده می‌شد. مقادیر فعالیت آنزیمی در نمونه‌های استخراج شده از هیپوکمپ سمت راست بر اساس (U/mg of protein) نشان داده شده است. مقادیر خوانده شده از میزان جذب نوری در دستگاه اسپکترفوتومتر، سه بار تکرار و میانگین آن‌ها برای محاسبه استفاده می‌شد.

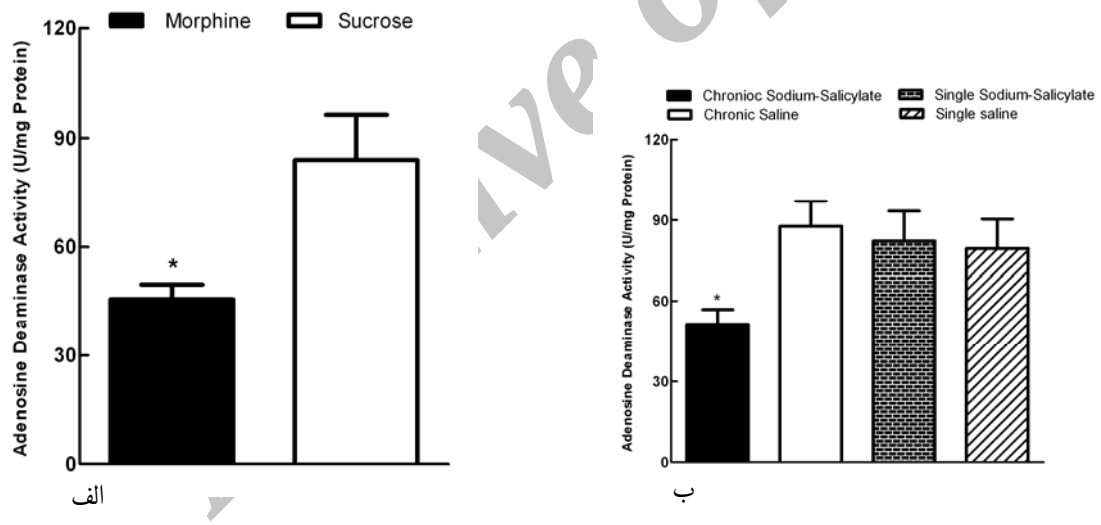
نتایج

تحمل به سدیم سالسیلات در آزمون‌های TF و HP: در شکل ۱ تحمل به اثر ضددردی سدیم سالسیلات همچنین تحمل متقاطع آن با مرفین (روز هفتم)، در آزمون‌های درد حاد دیده می‌شود. تحلیل آماری با آزمون Two-way RM ANOVA و پس‌آزمون Bonferroni نشان می‌دهد که به‌دنبال تزریق اول تا چهارم سدیم سالسیلات، افزایش معناداری در میزان تأخیر پاسخ نسبت به BL و همچنین نسبت به گروه سالین، در هر دو آزمون TF و HP به‌وجود می‌آید (TF: $F_{7,56}$= 21.81 and HP: $F_{7,48}$= 46.29, P<۰/۰۰۰۱) اما این اثر ضددردی بعد از تزریق روز پنجم شروع به کاهش می‌کند (در آزمون TF، P<۰/۰۵ و در آزمون HP، P>۰/۰۵) و در روز ششم میزان تأخیر در پاسخ تفاوت معناداری با پاسخ BL و همچنین گروه سالین ندارد. تزریق مرفین سولفات (۵ mg/Kg, i.p.) در روز هفتم در هر دو گروه سالین و سدیم سالسیلات بروز تحمل متقاطع را نشان می‌دهد به‌طوری‌که در هر دو آزمون دردسنجی، میزان تأخیر پاسخ در گروهی که نرمال سالین دریافت کرده‌اند به‌طور معناداری بزرگ‌تر از تأخیر پاسخ در گروه دچار تحمل به سدیم سالسیلات است (P<۰/۰۰۰۱). در تمام گروه‌ها این آزمایش (n=۴) بود بجز گروه دریافت‌کننده سدیم سالسیلات در آزمون TF که (n=۵) بود.

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱. ایجاد تحمل به اثر ضددردی سدیم سالسیلات درپی مصرف مزمن و تحمل متقاطع با مرفین. آزمون آماری Two-way ANOVA و پس آزمون Tukey ایجاد تحمل به اثر ضددردی سدیم سالسیلات به دنبال تزریق داخل صفاقی آن (i.p.) در ۶ روز متوالی با استفاده از Hot Plate و Tail Flick نشان می‌دهد، بعلاوه تحمل به اثر ضددردی مرفین (MOR) در گروه دریافت کننده سدیم سالسیلات با تزریق مرفین سولفات (۵ mg/Kg, i.p.) در روز ۷ مشاهده می شود. BL (Baseline) بیان‌گر تأخیر پاسخ در روز قبل از شروع تزریقات می‌باشد. میزان تأخیر در پاسخ (کشیدن دم یا پای سمت راست و عقب) ۱۵ دقیقه بعد از تزریق به دست آمده و نتایج به صورت Mean ± S.E.M نشان داده شده است. در آزمون Tail Flick پاسخ هر حیوان از میانگین سه بار تکرار آزمون محاسبه شده است. در آزمون Tail Flick، n=5 و در آزمون Hot Plate، n=4 است.



شکل ۲. کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ بدنبال وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات. در بخش الف تحلیل آماری Two-tailed unpaired t-test کاهش معناداری (P< ۰/۰۵) در فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ بدنبال وابستگی به مرفین نشان می دهد. در قسمت ب آزمون One-way ANOVA و پس آزمون Tukey نشان دهنده کاهش فعالیت آنزیم بدنبال تحمل به سدیم سالسیلات است (P< ۰/۰۵)، در حالیکه در گروهی که یک بار تزریق سدیم سالسیلات انجام شده و دچار تحمل نبوده اند فعالیت آنزیم تفاوت معناداری با گروه سالین ندارد. در قسمت ج هر چند کاهش بیشتری در فعالیت آنزیم در گروه وابسته به مرفین نسبت به گروه تحمل به سدیم سالسیلات دیده می شود اما آزمون Two-tailed unpaired t-test تفاوت معناداری را نشان نداد. تعداد حیوانات در گروههای تحمل به سدیم سالسیلات و سالین مزمن ۵ و در بقیه گروههای این آزمایش ۴ بود. داده ها به صورت Mean ± S.E.M و فعالیت آنزیمی براساس Unite در هر میلی گرم پروتئین ارئه شده است.

تغییر فعالیت آدنوزین دآمیناز به‌دنبال وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات: شکل ۲ نشان می‌دهد فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ در گروه‌های دچار وابستگی به مرفین و تحمل به سدیم سالسیلات کاهش پیدا کرده است. در قسمت الف شکل ۲ تحلیل آماری Two-tailed unpaired t-test نشان می‌دهد که فعالیت آنزیمی به‌دنبال وابستگی به مرفین در

www.SID.ir

مقایسه با گروه سوکروز کاهش معناداری پیدا کرده است ($P<۰/۰۵$، $t_6= 2.86$ و $n=۴$). در قسمت ب شکل ۲ آزمون one-way ANOVA و پس‌آزمون Tukey نشان‌دهنده کاهش معنادار فعالیت آنزیمی به‌دنبال تحمل به سدیم سالسیلات نسبت به گروه سالین است ($P<۰/۰۵$، $F_{3,17}= 41/3$) و ($n=۵$) در حالی‌که در گروهی که تنها یک بار سدیم سالسیلات دریافت می‌کردند ($n=۴$) (دچار تحمل نبودند) فعالیت آنزیمی تفاوت معناداری با گروه سالین (یک بار تزریق) ندارد.

بنابراین کاهش فعالیت آنزیمی ناشی از تجویز مزمن سدیم سالسیلات و وقوع تحمل به است و یک‌بار تجویز آن اثری در فعالیت آنزیمی ندارد. مقایسه فعالیت آنزیمی در گروه وابسته مرفین (۴/۰۹۷±۴۵/۵) و تحمل به سدیم سالسیلات (۵/۴۲۷±۵۱/۳۲) با استفاده از Two-tailed unpaired t-test تفاوت معناداری را نشان نمی‌دهد ($t_7=۰/۸۱۶۵$)، هر چند در گروه وابسته به مرفین کاهش بیش‌تری در فعالیت آنزیم اتفاق افتاده است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج آزمایش ما نشان داد که به‌دنبال وابستگی به مرفین و هم‌چنین تحمل به سدیم سالسیلات سطح فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ کم می‌شود. این کاهش می‌تواند بیانگر نوعی تنظیم سازشی سیستم آدنوزینی هیپوکمپ در پاسخ به تغییر سطح آدنوزین در شرایط وابستگی به مرفین یا تحمل به سدیم سالسیلات که مدل‌هایی از شرایط پاتوفیزیولوژیک مغز هستند، باشد.

سالسیلیک اسید و مشتقات آن از جمله آسپرین یکی از پرمصرف‌ترین داروهای ضدالتهاب و ضددرد غیراستروئیدی (NSAIDs) است. مکانیسم اصلی اثر ضدالتهابی آسپیرین مهار آنزیم COX-2 و جلوگیری از سنتز پروستاگلاندین‌ها می‌باشد [۱۷]. بخشی از اثرات ضددردی NSAIDs مربوط به اثر ضدالتهابی آن‌ها و بخشی نیز مربوط به اثر آن‌ها بر CNS و فعال کردن مسیر نزولی ضددرد است. شواهد نشان می‌دهد که این دارو با فعال کردن مجموعه اپیوئیدی درون‌زاد دستگاه اعصاب سبب بروز اثرات ضددردی می‌شود [۱۹،۱۸]. اثرات ضددردی مرفین از طریق فعال کردن مسیر ضددرد پائین‌رو از ساقه مغز به شاخ خلفی نخاع صورت می‌گیرد. به‌علاوه تزریق مزمن NSAIDs به صورت سیستمیک یا داخل PAG سبب فعال شدن مسیر نزولی ضددرد شده که بخشی از این مسیر شامل نورون‌های اپیوئیدرژیک است [۲۰]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که تزریق مکرر بعضی از NSAIDs نظیر Aspisol و Asalis (مشتقات تجاری سالسیلیک اسید) سبب کاهش اثر ضددردی آن‌ها و بروز تحمل می‌شود هم‌چنین نسبت به اثر ضددردی مرفین نیز تحمل ایجاد می‌شود. تزریق نالوکسان به‌دنبال تحمل به سدیم سالسیلات سبب بروز علائم سندرم ترک می‌شود که بیانگر فعال شدن سیستم اپیوئیدی مغز به‌دنبال تزریق مکرر NSAIDs است [۲۱،۱۲] نتایج ما نیز بروز تحمل را به‌دنبال تجویز مزمن سدیم سالسیلات (مشتق دیگری از سالسیلیک اسید) و تحمل متقاطع آن با مرفین را نشان داد. در گزارشی که Pernia و همکارانش ارائه کردند [۱۲] دو داروی Aspisol و Asalis در فاصله‌های زمانی ۱۲ ساعت تزریق شدند و در تزریق چهارم و پنجم تحمل بروز کرده بود. ما در این مطالعه سدیم سالسیلات را با فواصل ۲۴ ساعت تجویز کردیم و تحمل در تزریقات پنجم و ششم مشاهده شد. به دلیل آمار بالایی مرگ حیوانات به‌دنبال دو تزریق روزانه سدیم سالسیلات که در آزمایش‌های مقدماتی مشاهده کردیم (۳ مورد مرگ از ۶ حیوان) به همین دلیل تزریقات را با فاصله ۲۴ ساعت انجام دادیم که هم آمار تلفات را کاهش یافت (۲ مورد مرگ از ۱۵ حیوان) و هم تحمل ایجاد شد.

مشخص شده است که مصرف مزمن مرفین و پیامدهای تحمل و وابستگی ناشی از آن، سبب القاء تغییرات سازشی در سطوح سلولی و ملکولی در یاخته‌های نواحی مغزی از جمله هیپوکمپ می‌شود [۲۳،۲۲]. تغییرات سطح آدنوزین خارج سلولی در دستگاه عصبی به‌دنبال مصرف مزمن مرفین اتفاق می‌افتد و مشخص شده تغییر فعالیت آدنوزین دآمیناز در این میان مهم است [۲۴]. هم‌چنین به‌دنبال مصرف مزمن مرفین

Archive of SID
www.SID.ir

تغییرات سیستم آدنوزینی از جمله تغییر سطح آدنوزین خارج سلولی در هیپوکمپ گزارش شده است [۲۵،۱۳]. نتایج ما در بخش آنزیمی نشان داد که فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپو کمپ به‌دنبال وابستگی به مرفین کاهش می‌یابد که می‌تواند شاهدی از تغییرات سازشی سیستم آدنوزینی هیپوکمپ به‌دنبال شرایط تحمل و وابستگی باشد، به‌طوری‌که فعالیت آدنوزین دآمیناز متاثر از شرایط جدید تغییر کرده تا سطح آدنوزین خارج سلولی متناسب با نیاز و شرایط تنظیم شود. گزارش Lu و همکارانش [۲۵] نشان می‌دهد که مصرف مزمن مرفین سبب کاهش توان القای LTP در ناحیه CA1 می‌شود و دلیل آن تجمع آدنوزین و تاثیر آن از طریق گیرنده A1 است به‌طوری‌که استفاده از مهارگر A1 و یا آنزیم آدنوزین دآمیناز سبب برگشت توان القای LTP شد. این نتایج بیانگر این است که در این شرایط تغییرات سازشی این آنزیم متناسب با افزایش میزان آدنوزین نبوده تا آدنوزین اضافه را از محیط حذف کند و یا مصرف مزمن مرفین سبب تغییرات کاهشی در فعالیت آنزیم شده است. نتایج ما به احتمال دوم نزیک‌تر است. هم‌چنین نتایج Nelson و همکارانش [۲۴] نشان داده بودند که کاهش سطح آدنوزین مغز به‌دنبال مصرف مزمن اپیوئیدها ناشی از کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز است. این نتیجه برخلاف یافته ما در مورد هیپوکمپ است. به هر حال در این گزارش فعالیت آنزیم آدنوزین دآمیناز در مایع مغزی نخاعی اندازه‌گیری شده که تنها می‌تواند شاخصی از فعالیت این آنزیم در کل مغز و نخاع باشد. از آن‌جا که تغییرات سطح آدنوزین و هم‌چنین توزیع گیرنده‌های آدنوزینی در نواحی مختلف مغز یکسان نیست بنابراین دلیلی وجود ندارد که کاهش فعالیت این آنزیم در CSF بیانگر کاهش فعالیت آن در ساختارهایی نظیر هیپوکمپ باشد.

نتایج ما هم‌چنین کاهش فعالیت آدنوزین دآمیناز هیپوکمپ به‌دنبال تحمل به سدیم سالسیلات را نشان داد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر و آن‌چه از مطالعات دیگران به‌دست می‌آید، به‌دلیل وساطت سیستم اپیوئیدی درون‌زاد در اثرات ضددری سدیم سالسیلات و با توجه به تاثیرات ثابت شده سیستم اپیوئیدی بر سیستم آدنوزینی مغز و هیپوکمپ و ایجاد تغییرات سازشی در آن، به نظر می‌رسد حضور مزمن سدیم سالسیلات بر سیستم آدنوزینی در نواحی مغزی نظیر هیپوکمپ اثر گذاشته و تغییرات سازشی در آن را سبب می‌شود که نمونه آن تغییر میزان فعالیت آدنوزین دآمیناز است.

آدنوزین در شکل‌پذیری سیناپسی و اعمال شناختی مغز و هیپوکمپ نقش دارد [۲۶،۳،۲]. بنابراین تغییرات سازشی در سیستم آدنوزینی هیپوکمپ به‌دنبال حضور مزمن سدیم سالسیلات می‌تواند منشأ اثر بر سایر اعمال هیپوکمپ از جمله اعمال شناختی آن باشد، که البته این فرضیه نیازمند مطالعات عمیق‌تری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

تحقیق حاضر از محل هزینه‌های پژوهشی دانشکده پزشکی (مربوط به رساله‌های دکتری) دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

منابع

[1] Ribeiro JA, Sebastiao AM. Modulation and metamodulation of synapses by adenosine. Acta Physiol (Oxf) 2010; 199: 161-169.

[2] Sebastião AM, Ribeiro JA. Tuning and fine-tuning of synapses with adenosine. Curr Neuropharmacol 2009; 7: 180-194.

[3] Moore KA, Nicoll RA, Schmitz D. Adenosine gates synaptic plasticity at hippocampal mossy fiber synapses. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 14397-1402.

[4] Fujii S, Kuroda Y, Ito K, Kaneko K, Kato H. Effects of adenosine receptors on the synaptic and EPSP-spike components of long-term potentiation and depotentiation in the guinea-pig hippocampus. J Physiol 1999; 521: 451-466.

[5] Sebastiao AM, Ribeiro JA. Adenosine receptors and the central nervous system. Handb Exp Pharmacol 2009; 193: 471-534.

[6] Listos J, Talarek S, Fidecka S. Involvement of adenosine receptor agonists on the development of hypersensitivity to acute dose of morphine during morphine withdrawal period. Pharmacol Rep 2008; 60: 679-685.

[7] Latini S, Pedata F. Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. J Neurochem 2001; 79: 463-484.

[8] Beraudi A, Traversa U, Villani L, Sekino Y, Nagy JI, Poli A. Distribution and expression of A1 adenosine receptors, adenosine deaminase and adenosine deaminase-binding protein (CD26) in goldfish brain. Neurochem Int 2003; 42: 455-464.

[9] Hashikawa T, Hooker SW, Maj JG, Knott-Craig CJ, Takedachi M, Murakami S, Thompson LF. Regulation of adenosine receptor engagement by ecto-adenosine deaminase. FASEB J 2004; 18: 131-133.

[10] Ginés S, Ciruela F, Burgueño J, Casadó V, Canela EI, Mallol J, et al. Involvement of caveolin in ligand-induced recruitment and internalization of A(1) adenosine receptor and adenosine deaminase in an epithelial cell line. Mol Pharmacol 2001; 59: 1314-1323.

Archive of SID

www.SID.ir

[11] Déciga-Campos M, López UG, Reval MI, López-Muñoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. Eur J Pharmacol 2003; 460: 99-107.

[12] Pernia-Andrade AJ, Tortorici V, Vanegas H. Induction of opioid tolerance by lysine-acetylsalicylate in rats. Pain 2004; 111: 191-200.

[13] Hosseinmardi N, Fathollahi Y, Naghdi N, Javan M. Theta pulse stimulation: a natural stimulus pattern can trigger long-term depression but fails to reverse long-term potentiation in morphine withdrawn hippocampus area CA1. Brain Res 2009; 1296: 1-14.

[14] Badawy AA, Evancs CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. Br J Pharmacol 1982; 75: 485-491.

[15] Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HV (ed.). Methods of Enzymatic Analysis. Academic Press, New York NY 1974; 1092-1099.

[16] Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 1976; 72: 248-254.

[17] Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res 2003; 110: 255-158.

[18] Vanegas H, Tortorici V. Opioidergic effects of nonopioid analgesics on the central nervous system. Cell Mol Neurobiol 2002; 22: 655-661.

[19] Rezende RM, Dos Reis WG, Duarte ID, Lima PP, Bakhle YS, de Francischi JN. The analgesic actions of centrally administered celecoxib are mediated by endogenous opioids. Pain 2009; 142: 94-100.

[20] Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000; 27: 520-523.

[21] Tortorici V, Aponte Y, Acevedo H, Nogueira1 L, Vanegas H. Tolerance to non-opioid analgesics in PAG involves unresponsiveness of medullary pain-modulating neurons in male rats. Eur J Neuroscie 2009; 29: 1188-1196.

[22] Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. Science 1997; 278: 58-63.

[23] Gintzler AR, Chakrabarti S. Post-opioid receptor adaptations to chronic morphine; altered functionality and associations of signaling molecules. Life Sci 2006; 79: 717-722.

[24] Nelson AM, Battersby AS, Baghdoyan HA, Lydic R. Opioid-induced decreases in rat brain adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase. Anesthesiology 2009; 111: 1327-1333.

[25] Lu G, Zhou QX, Kang S, Li QL, Zhao LC, Chen JD, et al. Chronic morphine treatment impaired hippocampal long-term potentiation and spatial memory via accumulation of extracellular adenosine acting on adenosine A1 receptors. J Neurosci 2010; 30: 5058-5070.

[26] Pietersen AN, Lancaster DM, Patel N, Hamilton JB, Vreugdenhil M. Modulation of gamma oscillations by endogenous adenosine through A1 and A2A receptors in the mouse hippocampus. Neuropharmacology 2009; 56: 481-492.

Archive of SID

www.SID.ir