اثر تزریق حاد و مزمن داخل هیپوکمپی گرلین بر تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول در رت

شیرین ببری[۱]، مینا قهرمانیان گلزار[۱]، زهره عطایی[۱]، هادی ابراهیمی[۲،۱]، فریبا میرزائی[۲]، گیسو محدث[۲*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، [۲]مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۶/۳۱ ، تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۰/۱۳

Effect of acute and chronic intrahippocampal microinjection of ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in rats

Babri S.[1], Ghahramanian Golzar M.[1], Ataei Z.[1], Ebrahimi H.[1, 2], Mirzaie F.[2], Mohaddes G.[2*]

[1]Neuroscience Research Centre of Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [2]Drug Applied Research Centre of Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Received: 22 Sept. 2010, Accepted: 3 Jan. 2011

Objectives: Epilepsy is one of the most common neurological conditions. Though there are many therapeutic strategies for epilepsy but most of these treatment modalities have been relatively successful in suppressing seizures. Ghrelin, a gastric peptide with key action on food intake, has been recently recognized as a potential anticonvulsant agent. In the present study, we investigated the effect of acute and chronic injection of ghrelin on pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizure in rats. **Methods:** Forty male Wistar rats were bilaterally microinjected with saline or one of the different doses of ghrelin (0.3, 1.5, and 3.0 nmol/µl/side). Ghrelin was administered into dorsal hippocampus thirty minutes before intraperitoneal injection of PTZ. The effect of chronic administration of ghrelin into dorsal hippocampus was investigated in twenty male wistar rats. The rats were bilaterally microinjected with saline (1 µl/side) or ghrelin with effective dose (0.3 nmol/µl/side) for ten- day. In tenth day, thirty minutes after saline or ghrelin microinjection, PTZ was injected intraperitoneally. **Results:** Ghrelin, at a dose of 0.3 nmol/µl, significantly ($p<0.001$) decreased the duration and seizure severity. Chronic microinjection of ghrelin significantly ($p<0.001$) attenuated the duration and severity of the seizure induced by PTZ. **Conclusion:** The present study provides evidences that the intrahippocampal microinjection of ghrelin has an inhibitory effect against PTZ-induced seizure.

Keywords: *Ghrelin, Epilepsy, Hippocampus*

زمینه و هدف: صرع یکی از قدیمی ترین اختلالات عصبی شناخته شده است. با اینکه روشهای درمانی گوناگونی برای درمان صرع وجود دارد اما بیشتر این روشهای درمانی بطور نسبی توانسته اند حملات تشنجی را مهار کنند. اخیراً مشخص شده که گرلین، پپتیدی گوارشی که نقش کلیدی در تغذیه دارد، می تواند به عنوان یک عامل ضد تشنج عمل کند. در این مطالعه، به بررسی اثر تزریق حاد و مزمن گرلین بر تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول (PTZ) پرداختیم. **روش ها: سالین یا** گرلین با یکی از دوزهای (۰/۳، ۱/۵، ۳/۰ nmol/µl/side) به صورت دو طرفه به چهل رت نژاد ویستار تزریق شد. تزریق سالین یا گرلین سی دقیقه قبل از تزریق داخل صفاقی دوز واحد تشنج آور (۵۰ mg/kg) PTZ انجام شد. همچنین اثر تزریق مزمن گرلین به هیپوکمپ پشتی نیز در بیست رت نژاد ویستار دیگر بررسی شد. سالین (۱ µl/side) یا گرلین با دوز موثر (۰/۳ nmol/µl/side) بطور دو طرفه و به مدت ده روز به رتها تزریق شد. در روز دهم، سی دقیقه بعد از تزریق سالین یا گرلین، PTZ با دوز واحد تشنج آور (۵۰ mg/kg) بصورت داخل صفاقی تزریق شد. **یافته ها:** گرلین با دوز ۰/۳ nmol/µl/side بصورت معنی دار ($p<۰/۰۰۱$) طول مدت و شدت حملات را کاهش داد. تزریق مزمن گرلین نیز طول مدت و شدت حملات را بطور معنی داری ($p<۰/۰۰۱$) کاهش داد. **نتیجه گیری:** یافته های مطالعه حاضر نشان داد که تزریق حاد و مزمن داخل هیپوکمپی گرلین اثرات مهاری بر تشنج القاء شده با PTZ دارد.

واژه های کلیدی: *گرلین، صرع، هیپوکمپ، پنتیلن تترازول*

*نویسنده مسئول: گیسو محدث، استادیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. تلفن: ۰۹۱۲۵۰۶۶۳۶۰ و ۰۴۱۱۳۳۶۴۶۶۴۰، نمابر: ۰۴۱۱۳۳۶۴۶۶۴۰.

ایمیل: gmohades@yahoo.com

Corresponding author: Gisou mohaddes,Assistant professor, Medical Faculty, Tabriz University of medical science, Tabriz, Iran. Tel.: +989125066360;+98-411 -3364664; fax: +98-411-3364664, E-mail: gmohades@yahoo.com

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

صرع یکی از شایع ترین اختلالات عصبی می باشد (۱). بیش از ۵۰ میلیون نفر در جهان به این بیماری مبتلا هستند و هر ساله بیش از ۱۲۵۰۰۰ مورد جدید از بیماری صرع شناسایی می شود (۲). تشنج می تواند سبب القاء تغییراتی در مناطق مختلف مغز شود؛ با این حال، ناحیه هیپوکمپ بیشتر از سایـر نواحی در معرض صدمات ناشی از تشنج قرار دارد (۳).

تاکنون تلاشهای بسیاری برای درمان بیماری صرع صورت گرفته و روشهای درمانی گوناگونی در این رابطه وجود دارند که از جمله آنها می توان تجویز انواع داروهای ضد صرع، عوامل نوروتروفیک، مداخلات رژیمی و روشهای جراحی را نام برد. متأسفانه درمانهای ضد صرع فقط در کنترل ۵۰ تا ٦۵ درصد از موارد صرع موثر هستند و اکثر این روشهای درمانی رایج، علامتی هستند (۲).

از این منظر شناسایی ترکیبات یا روشهای درمانی جدید از اهمیت زیادی برخودار است. مطالعات قبلی بخوبی نشان داده اند که هورمونها بر روی سیستم عصبی تأثیر می گذارند (٤). گرلین یک هورمون پپتیدی ۲۸ اسید آمینه ای است که عمدتاً توسط سلول های لایه مخاط معده تولید می شود (۵). بافت های دیگری که گرلین را بیان می کنند شامل هیپوکمپ، لایه اپاندیمال بطن سوم، هیپوفیز ، سلول های ایمنی، ریه، جفت، کلیه، تخمدان، بیضه ها و هسته های مختلف هیپوتالامیک مانند هسته قوسی ، هسته ونترومدیال، هسته دورسومدیال و هسته پاراونتریکولار می باشند (۳). گیرنده گرلین در هسته های هیپوتالاموس (بویژه هسته کمانی و هسته ونترومدیال)، غده هیپوفیز، نواحی مختلف مغز از جمله CA1، CA2، CA3 و شکنج دندانه دار تشکیلات هیپوکمپ، ماده سیاه، منطقه شکمی تگمنتال، هسته رافه، گانگلیون ندوز و قشر واقع شده است (۷، ٦، ۳).

این هورمون نقشهای فیزیولوژیک زیادی دارد که از جمله مهمترین و شناخته شده ترین آنها، تحریک ترشح هورمون رشد و تنظیم اشتهاست (۵). در سال ۲۰۰۷، Obay و همکارانش گزارش کردند که تزریق داخل صفاقی گرلین شدت حملات تشنجی القاء شده با پنتیلن تترازول را بطور قابل توجهی کاهش می دهد (۸). متعاقباً Portelli و همکاران نشان دادند که تزریق آگونیستهای گیرنده گرلین حملات صرعی را مهار می کند (۹).

مطالعات در این زمینه تلاش در حل این معما دارد که نقش گرلین در صرع چیست. از اینرو در این مطالعه سعی بر این است که با تزریق داخل هیپوکمپ گرلین پنجره ای اختصاصی برای مطالعه اثر این هورمون باز شود.

۲- مواد و روش ها

۲-۱: مواد شیمیایی و داروها

گرلین رت و پنتیلن تترازول از شرکت توکریس بیوساینس (بریستول، انگلستان) خریداری شد. گرلین در سالین و با غلظت ۱ میلی گرم در ۱۰۰ میکرولیتر حل شده و در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. برای تهیه غلظت های ۰/۳، ۱/۵، ۳/۰nmol/µl/side گرلین بلافاصله قبل از تزریق داخل هیپوکمپی، با سالین ۰/۹ ٪ رقیق شد.

۲-۲: حیوانات

جهت انجام آزمایشات ازشصت عدد رت نر سفید بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده داروسازی تبریز خریداری شده بودند، استفاده گردید. حیوانات به صورت گروه های پنج تایی در داخل قفسهایی نگهداری می شدند و به جز روز آزمون رفتاری به آب و غذا دسترسی آزادانه داشتند. دمای اتاق بطور ثابت به میزان ۱±۲۳ درجه سانتیگراد و رطوبت ۷۰٪ و دوره های روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (خاموشی در ساعت ۷ بعد از ظهر) در نظر گرفته شد. حیوانات بصورت تصادفی به شش گروه ده تائی تقسیم شده و تمامی آزمایشات در فواصل ساعات انجام ۹:۰۰ تا ۱۲:۰۰صبح انجام گرفت. گروههای مورد آزمایش عبارت بودند:

گروه اول: رتهایی که در آنها پیش از تزریق PTZ، تزریق داخل هیپوکمپی سالین انجام شد.

گروه دوم: رتهایی که در آنها پیش از تزریق PTZ، تزریق داخل هیپوکمپی گرلین با دوز ۰/۳ nmol انجام شد.

گروه سوم: رتهایی که در آنها پیش از تزریق PTZ، تزریق داخل هیپوکمپی گرلین با دوز ۱/۵ nmol انجام شد.

گروه چهارم: رتهایی که در آنهاپیش از تزریق PTZ، تزریق داخل هیپوکمپی گرلین با دوز ۳/۰ nmol انجام شد.

گروه پنجم: رتهایی که در آنها پیش از تزریق PTZ، سالین به مدت ده روز بصورت داخل هیپوکمپی تزریق شد.

گروه ششم: رتهایی که در آنها پیش از تزریق PTZ، گرلین به مدت ده روز بصورت داخل هیپوکمپی و با دوزموثر ۰/۳nmol تزریق شد.

۲-۳: جراحی

پس از بیهوشی حیوان (کتامین ٦۰ mg/kg و زایلزین ۱۲ mg/kg) (۱۰) و طی جراحی استریوتاکسی دو کانول در ناحیه هیپوکمپ پشتی رتها کاشته شد. مختصات اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۱) برای ناحیه هیپوکمپ پشتی به شرح زیر می باشد: (قدامی ـ خلفی) ۳/۸ mm از برگما،

Archive of SID

www.SID.ir

(میانی ـ جانبی) mm ۲/۲ از خط وسط، (شکمی ـ پشتی) mm ۲/۷ از سطح جمجمه. جهت ثابت شدن کانول راهنما بر روی جمجمه حیوان از دو پیچ عینک بعنوان پایه و سیمان دندانپزشکی استفاده شد. پس از جراحی حیوانات به مدت ۷ روز در قفسهای جداگانه نگهداری می شدند.

۲-٤: روش تزریق داخل هیپوکمپی و داخل صفاقی

جهت تزریق داخل هیپوکمپی از سرنگ هامیلتون (۵ میکرو لیتر) که به یک قطعه کوتاه تیوپ پلی‌اتیلنی متصل بود، استفاده شد.

سالین یا دوزهای مختلف گرلین (۳/۰nmol/µl/side ،۱/۵ ،۰/۳)، با حجم یکسان دو میکرولیتر در هر رت و با سرعت تزریق ۱ میکرولیتر در ۱۲۰ ثانیه تزریق می شد. در چهار گروه اول حیوانات سی دقیقه پس از تزریق داخل هیپوکمپی سالین یا گرلین، پنتیلن تترازول با دوز تشنج آور ۵۰ mg/kg با استفاده از سرنگ انسولین به صورت داخل صفاقی تزریق می شد. در دو گروه آخر تزریق سالین و گرلین (۰/۳ nmol/µl/side) به مدت ده روز بصورت داخل هیپوکمپی انجام شد. در روز دهم سی دقیقه پس از تزریق سالین یا گرلین ، پنتیلن تترازول با دوز تشنج آور ۵۰ mg/kg با استفاده از سرنگ انسولین به صورت داخل صفاقی تزریق شد. دوزهای مورد استفاده بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شدند (۱۲، ۸).

۲-۵: ارزیابی حملات

برای ارزیابی کمیتهای تشنجی ابتدا حملات با تزریق یک دوز تشنج آور پنتیلن تترازول ایجاد و رفتار آنها به مدت سی دقیقه مشاهده شد. شدت حملات تشنجی با مقیاس راسین سنجیده شد که در آن پاسخهای رفتاری که به دنبال حملات تشنجی رخ می دهد به شش مقیاس تقسیم شده است (۰): ترمال و بدون حمله تشنج (۱): حرکات دهان و صورت، (۲): تکان دادن سر به طرف بالا و پایین، (۳): کلونوس یک طرفهٔ اندام جلویی ، (٤): بلند شدن روی دو اندام عقبی همراه با کلونوس دو اندام جلویی، (۵): بلند شدن روی دو اندام عقبی و از دست دادن تعادل (۱۳). با توجه به نوع رفتار تشنجی، در هر پنج دقیقه (به مدت ۳۰ دقیقه) بالاترین مقیاس برای حیوان در نظر گرفته می شد (١٤) پس از آن میانگین امتیازات بدست آمده در مدت سی دقیقه برای هر رت محاسبه و به عنوان شدت کل حملات در نظر گرفته شد. مدت زمانی که حیوان در مرحله حمله تشنجی به سر می برد به عنوان طول مدت حملات در نظر گرفته شدند (۱۵).

۲-٦: روش های آماری

داده ها بصورت میانگین ± خطای معیار بیان شده و جهت مقایسه بیش از دو گروه با همدیگر و تشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش از آنالیز واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) و برای مقایسه داخل گروهی از پس آزمون توکی (Tukey) استفاده شد. برای مقایسه دو گروه از آزمون independent t-test استفاده شد. مقادیر $p < ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

۳-۱: تاثیر تزریق حاد داخل هیپوکمپی گرلین بر طول مدت حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول

شکل (۱) اثر تزریق داخل هیپوکمپی دوزهای مختلف گرلین را بر طول مدت حملات نشان می دهد. تزریق گرلین ۰/۳ nmol/µl طول مدت حملات را بطور معنی دار (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه سالین کاهش داد.

۳-۲: تاثیر تزریق حاد داخل هیپوکمپی گرلین بر شدت حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول

شکل (۲) نشان می دهد که گرلین ۰/۳ nmol/µl امتیاز حملات را نسبت به گروه سالین، در اولین (p<۰/۰۰۱)، چهارمین (p<۰/۰۱)، پنجمین (p<۰/۰۱) و ششمین (p<۰/۰۰۱) پنج دقیقه از سی دقیقه کاهش داده است. دوزهای بالاتر گرلین اثر معنی داری بر امتیاز حملات نداشتند. کل مقیاس حملات (مقیاس ها طی ۳۰ دقیقه) در شکل (۳) نشان داده شده است. اثر گرلین ۰/۳ nmol/µl بر امتیاز کل حملات هم نسبت به سایر دوزها بطور معنی داری (p<۰/۰۰۱) کمتر بود.

۳-۳: تاثیر تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین بر طول مدت حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول

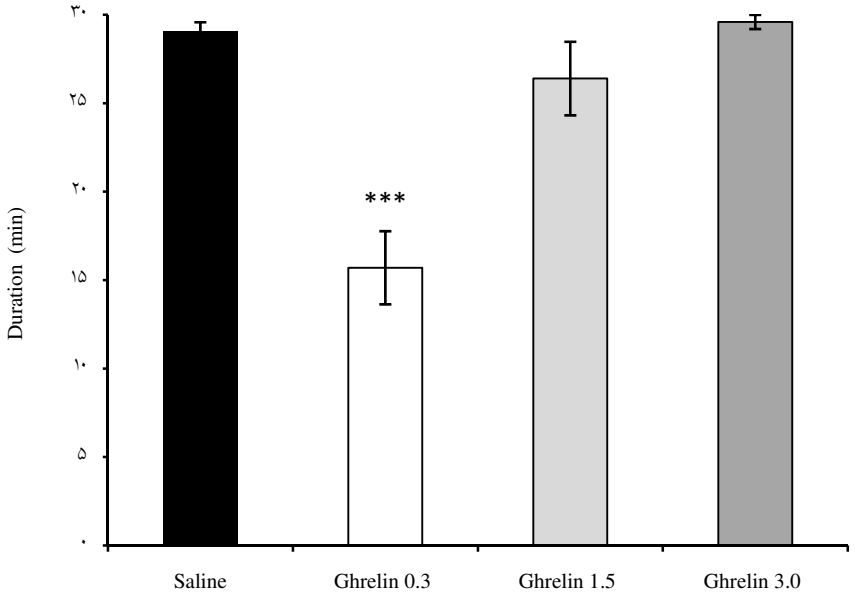
شکل (٤) اثر تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین را بر طول مدت حملات نشان می دهد. تزریق مزمن گرلین ۰/۳ nmol/µl طول مدت حملات را بطور معنی دار (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه سالین کاهش داد.

۳-٤: تاثیر تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین بر بر شدت حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول

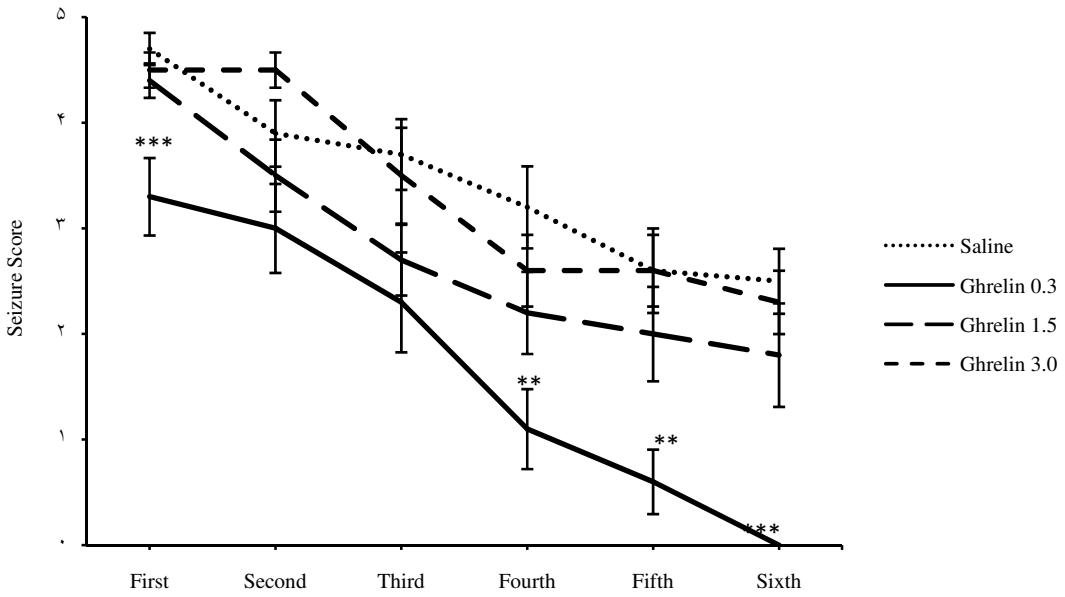
شکل (۵) نشان می دهد که تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین ۰/۳ nmol/µl امتیاز کل حملات (امتیاز ها طی ۳۰ دقیقه) را نسبت به گروه سالین، بطور معنی داری (p<۰/۰۰۱) کاهش می دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

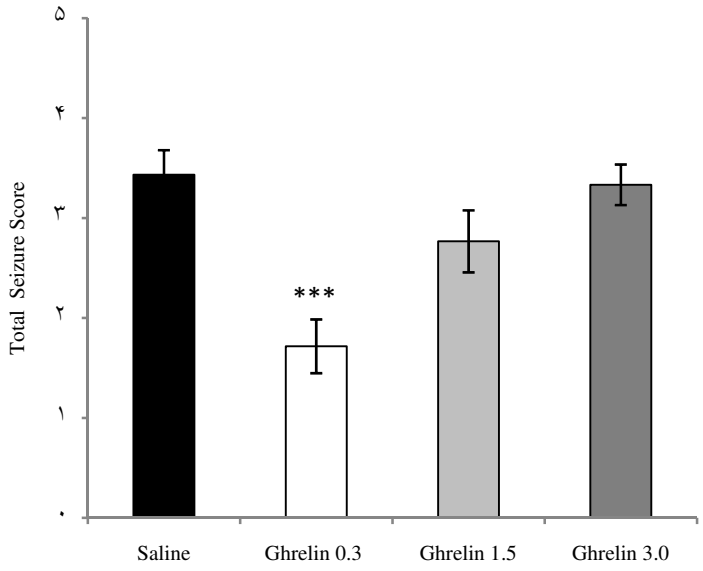


شکل ۱. بررسی اثر تزریق حاد داخل هیپوکمپی گرلین بر زمان بر طول مدت حملات (دقیقه) در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول. تعداد نمونه ها در هر گروه ده سر می باشد. نتایج به صورت (میانگین ± خطای معیار) آورده شده است. ***p<۰/۰۰۱ نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد.

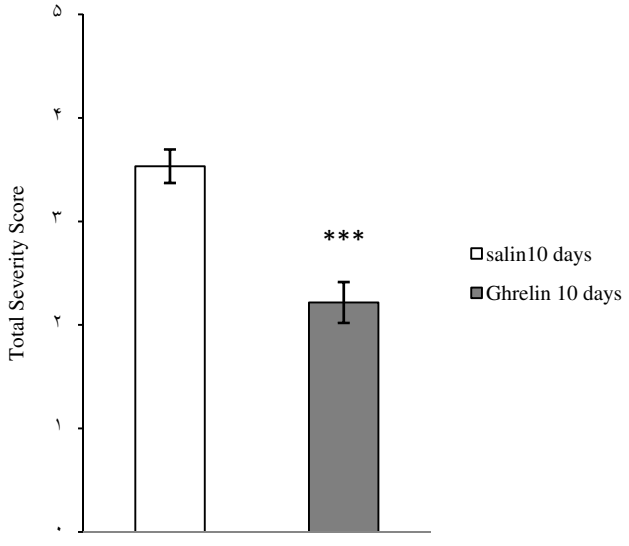


شکل ۲. بررسی اثر تزریق حاد داخل هیپوکمپی گرلین بر شدت حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول در فواصل پنج دقیقه ای به مدت سی دقیقه. دوز nmol/µl ۰/۳ گرلین شدت حملات را نسبت به گروه سالین، در اولین، چهارمین، پنجمین و ششمین پنج دقیقه از سی دقیقه کاهش داد. تعداد نمونه ها در هر گروه ده سر می باشد. نتایج به صورت (میانگین ± خطای معیار) آورده شده است. ***p<۰/۰۰۱، **p<۰/۰۱ نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد.

www.SID.ir



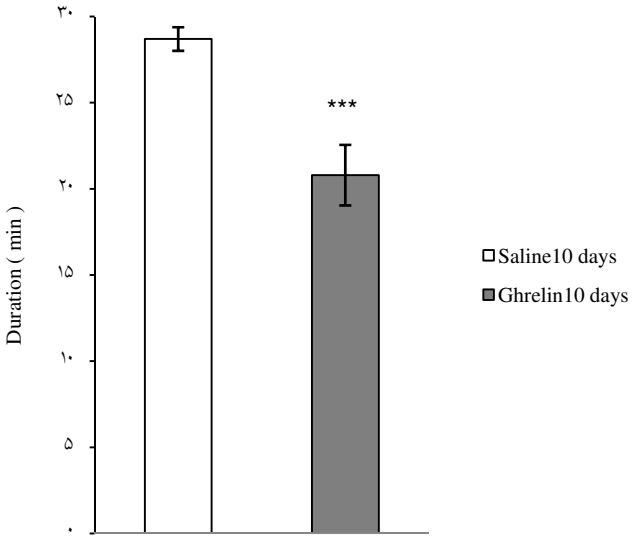
شکل ۳. بررسی اثر تزریق حاد داخل هیپوکمپی گرلین بر امتیاز کل حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول در مدت سی دقیقه. دوز ۰/۳ nmol/µl گرلین بطور معنی داری شدت کل حملات را کاهش داد. تعداد نمونه ها در هر گروه ده سر می باشد. نتایج به صورت (میانگین ± خطای معیار) آورده شده است.
***p<۰/۰۰۱ نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد.



شکل ٤. بررسی اثر تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین (۰/۳ nmol/µl/side) بر طول مدت حملات (دقیقه) در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول.
تعداد نمونه ها در هر گروه ده سر می باشد. نتایج به صورت (میانگین ± خطای معیار) آورده شده است.
***p<۰/۰۰۱ نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد.

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۵. بررسی اثر تزریق مزمن داخل هیپوکمپی گرلین بر امتیاز کل حملات در تشنج القاء شده با پنتیلن تترازول در مدت سی دقیقه. دوز ۰/۳ nmol/µl گرلین بطور معنی داری شدت کل حملات را کاهش داد. تعداد نمونه ها در هر گروه ده سر می باشد. نتایج به صورت (میانگین ± خطای معیار) آورده شده است.
***p<۰/۰۰۱ نشانگر وجود اختلاف معنی دار با گروه سالین می باشد.

٤- بحث

شیوع نسبتاً بالای بیماری صرع از یک طرف و تأثیر هورمونها بر حملات تشنج از سوی دیگر زمینه ساز مطالعات متعدد با هدف پیشگیری و درمان مبتلایان گشته است. در همین راستا این پژوهش با هدف بررسی اثر گرلین بعنوان یک هورمون پپتیدی، که ممکن است بعنوان یک عامل دارویی در درمان این بیماری بکار رود، انجام شد.

تا آنجا که ما می دانیم هیچ مطالعه ای اثرات ضد تشنج گرلین را از طریق تزریق داخل هیپوکمپ آن بررسی نکرده است. در این مطالعه تأثیر تزریق حاد (دوزهای ۰/۳، ۱/۵، ۳/۰ nmol/µl/side) و مزمن (دوز ۰/۳ nmol/µl/side) گرلین به هیپوکمپ پشتی بررسی شد. نتایج ما نشان داد که تزریق گرلین در هیپوکمپ هم بصورت حاد و هم بصورت مزمن بطور معنی داری، اثرات تضعیف کننده ای بر تشنج داشت. تجویز حاد و مزمن گرلین با دوز موثر ۰/۳ nmol/µl طول مدت و شدت حملات تشنجی القاء شده با پنتیلن تترازول را بطور معنی دار کاهش می دهد.

مطابق با یافته‌های این مطالعه، گزارشاتی مبنی بر اینکه تجویز محیطی گرلین یا تزریق مرکزی آگونیستهای آن منجر به کاهش علائم صرع در رتها شده است در دست می باشد. در یک مطالعه، گرلین با دوزهای ۸۰، ٦۰، ٤۰ و ۲۰ µg/kg به صورت محیطی، به رتها تزریق شد و حملات تشنجی با استفاده از پنتیلن تترازول در آنها القاء شد. بررسی های رفتاری انجام گرفته نشان داد که گرلین سبب کاهش شدت حملات شد، هر چند که بیشترین اثر مربوط به بالاترین دوز مورد استفاده بود (۸).

در مطالعه دیگری آگونیستهای گرلین بصورت داخل هیپوکمپی به رتها تزریق و صرع لیمبیک با استفاده از پیلوکارپین در آنها ایجاد شد. بررسی رفتاری نشان داد که فعال شدن گیرنده های گرلین منجر به کاهش علائم صرع در رتها شد (۹).

چندین مکانیسم محافظتی را می توان در سیستم عصبی مرکزی برای اثرات ضد تشنجی مشاهده شده گرلین در نظر گرفت: اول، گرلین برای اعمال اثرات ارکسیژنیک خود، آزادسازی نوروپپتید Y و گابا را بصورت پیش سیناپسی در هسته قوسی تنظیم می کند (۱٦).

همچنین ثابت شده که نوروپپتید Y و گابا دو میانجی عصبی قوی مهار کننده حملات صرع می باشند و هیپوکمپ حاوی تعداد بسیار زیادی از گیرنده های هر دو می باشد (۱۸، ۱۷). بنابراین، احتمال دارد که گرلین اثرات ضد تشنجی خود را از طریق تنظیم فعالیت سیستم های مهاری NPY یا گابائرژیکی در هیپوکمپ اعمال کرده باشد.

Archive of SID

www.SID.ir

دوم، بر اساس مطالعات قبل ثابت شده که صرع با تخریب نورونی در نواحی مختلف مغزی در ارتباط است (۲) و گرلین می تواند تا حدودی این اثرات را معکوس نماید. چنانکه، تزریق محیطی گرلین موجب کاهش مرگ سلولی ناشی از تزریق اسید کاینیک در سلولهای پیرامیدال نواحی CA1 و CA3 هیپوکمپ شد (۱۹). علاوه بر این، تزریق گرلین بعد ازایسکمی/خونرسانی مجدد، اثرات محافظتی بر نورونهای ناحیه هیپوکمپ رتها داشته است (۲۰).

همچنین، نشان داده شده که گرلین می تواند به تشکیل خارهای سیناپسی دندریتی کمک کند (٦) و موجب نوروژنز (تکثیر، تمایز و افزایش مهاجرت سلولهای پیش ساز عصبی) در هیپوکمپ رتهای بالغ شود (۲۱). در مورد مکانیسم سلولی نقش حفاظتی گرلین در نورونها، هم ارتباط آن با فعال شدن مسیر سیگنالینگ PI3/Akt و مهار مسیر آپوپتوز میتوکندریایی مطرح شده است (۲۲).

در بررسی نقش گرلین در تحریک تکثیر سلولی نیز در سلولهای پیش ساز هیپوکمپ در رتهای فعال شدن مسیر ERK 1/2 مطرح می باشد (۲۱).

سوم، مشاهدات حاکی از آن است که عوامل عروقی با بروز صرع دیررس در ارتباط است (۲۳) از طرفی، بررسی ها نشان داده اند که گرلین می تواند اختلال عملکرد اندوتلیال عروق را بهبود بخشد و در این ارتباط اثرات گشاد کنندگی عروقی نیز دارد و این عمل خود را با واسطه گری نیتریک اکساید انجام می دهد (۲٤،۲۵). بنابراین این احتمال نیز مطرح است که گرلین با بهبود عملکرد عروقی در سیستم عصبی مرکزی موجب کاهش علائم صرع در رتها شده باشد.

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که کمترین دوز گرلین بطور قابل توجهی شدت و طول مدت حملات را کاهش می دهد ولی اثر دوزهای متوسط و بالای آن علیرغم کاهش پارامترهای ذکر شده، معنی دار نبودند. عدم تأثیر دوزهای متوسط و بالای گرلین احتمالاً به این علت است که گرلین در دوزهای بالاتر قادر است علاوه بر سیستمهای مهاری، برخی از سیستمهای تحریکی را نیز در سیستم عصبی مرکزی فعال نماید. چنانچه، نشان داده شده که گرلین محیطی می تواند سبب فعال شدن سیستم دوپامینی مزولیمبیک شود و این اثر را از طریق گلوتامات اعمال می کند (۲٦).

۵- نتیجه گیری

نتایج بدست آمده از این مطالعه حاکی از تأثیر مثبت گرلین بر حملات تشنجی ایجاد شده با پنتیلن تترازول در هیپوکمپ رتها می باشد. همچنین مطالعاتی که توسط دیگران بر تشنج صورت گرفته موید تأثیر گرلین بر تشنج است (۸، ۹). بر اساس شواهد حاصل از این تحقیق تجویز حاد و مزمن گرلین در ناحیه هیپوکمپ رتها حملات تشنجی ایجاد شده با پنتیلن تترازول را تضعیف کرد. این تأثیر احتمالاً ناشی از برخی از مکانیسم های محافظتی گرلین در سیستم عصبی مرکزی است. تحقیقات بیشتر در مورد مکانیسم های درگیر در این رابطه به ابداع روشهای درمانی جدید در کنترل حملات صرع بیماران مبتلا کمک خواهد کرد.

٦- تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان این مقاله، مراتب تشکر و قدردانی خود را از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی تبریز به سبب تأمین بودجه پژوهش و نیز مرکز تحقیقات کاربردی-دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به سبب فراهم آوردن امکان استفاده از تجهیزات مرکز جهت انجام آزمایشات عملی اعلام می دارند.

References:

1.Bergin P.S., Sadleir L.G., Walker E.B. Bringing epilepsy out of the shadows in New Zealand, N. Z. Med. J., 2008, 121: 1-4.

2. Acharya M.M., Hattiangady B., Shetty A.K. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy, Prog. Neurobiol., 2008, 84: 363-404.

3. Korbonits M., Goldstone A.P., Gueorguiev M., Grossman A.B. Ghrelin-a hormone with multiple functions, Front Neuroendocrinol., 2004, 25: 27-68.

4. Hamed S.A. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions, Epilepsy Research., 2007, 75: 1-9.

Archive of SID

www.SID.ir

5. Kojima M., Kangawa K. Ghrelin: structure and function, Physiol. Rev., 2005, 85: 495-522.
6. Diano S., Farr S.A., Benoit S.C., McNay E.C., da Silva I., Horvath B., Gaskin F.S., Nonaka N., Jaeger L.B., Banks W.A., Morley J.E., Pinto S., Sherwin R.S., Xu L., Yamada K.A., Sleeman M.W., Tschöp M.H., Horvath T.L. Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance, Nat. Neurosci., 2006, 9: 381-8.
7. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin, Endocr Rev., 2004, 25: 426-57.
8. Obay B.D., Tasdemir E., Tümer C., Bilgin H.M., Sermet A. Antiepileptic effects of ghrelin on pentylenetetrazole-induced seizures in rats, Peptides, 2007, 28: 1214-9.
9. Portelli J., Aourz N., Ver Donck L., Michotte Y., Smolders I. Anticonvulsant effects of ghrelin receptor ligands against pilocarpine-induced limbic seizures, Acta Physiologica, 2009, 197: (Suppl 674): P-03.
10. Mohaddes G., Rasi S., Naghdi N. Evaluation of the effect of intrahippocampal injection of leptin on spatial memory, Afr. J. Pharm. Pharmacol., 2009, 3: 443-448.
11. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic press, Sydney, 2004, 98-107.
12. Carlini V.P., Varas M.M., Cragnolini A.B., Schiöth H.B., Scimonelli T.N., de Barioglio S.R. Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2004, 313: 635-41.
13. Meurs A., Clinckers R., Ebinger G., Michotte Y., Smolders I. Seizure activity and changes in hippocampal extracellular glutamate, GABA, dopamine and serotonin, Epilepsy Res., 2008, 78: 50-9.
14. Toscano C.D., Ueda Y., Tomita Y.A., Vicini S., Bosetti F. Altered GABAergic neurotransmission is associated with increased kainate-induced seizure in prostaglandin-endoperoxide synthase-2 deficient mice, Brain Res. Bull., 2008, 75: 598-609.
15. Lian X.Y., Zhang Z.Z., Stringer J.L. Anticonvulsant activity of ginseng on seizures induced by chemical convulsants, Epilepsia, 2005, 46: 15-22.
16. Gualillo O., Lago F., Gómez-Reino J., Casanueva F.F., Dieguez C. Ghrelin a widespread hormone: insights into molecular and cellular regulation of its expression and mechanism of action, FEBS Letters, 2003, 552: 105-9.
17. Baraban S.C. Neuropeptide Y and epilepsy: recent progress, prospects and controversies, Neuropeptides, 2004, 38: 261–265.
18. Corda M.G., Orlandi M., Lecca D., Giorgi O. Decrease in GABAergic function induced by pentylenetetrazol kindling in rats: antagonism by MK-801, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1992, 262: 792-800.
19. Lee J., Lim E., Kim Y., Li E., Park S. Ghrelin attenuates kainic acid-induced neuronal cell death in the mouse hippocampus, J. Endocrinol., 2010, 205(3): 263-70.
20. Liu Y., Wang P.S., Xie D., Liu K., Chen L. Ghrelin reduces injury of hippocampal neurons in a rat model of cerebral ischemia/reperfusion, Chin. J. Physiol., 2006, 49: 244-50.
21. Johansson I., Destefanis S., Aberg N.D., Aberg M.A., Blomgren K., Zhu C., Ghè C., Granata R., Ghigo E., Muccioli G., Eriksson P.S., Isgaard J. Proliferative and protective effects of growth hormone secretagogues on adult rat hippocampal progenitor cells, Endocrinology, 2008, 149: 2191-9.
22. Xu J., Wang S., Lin Y., Cao L., Wang R., Chi Z. Ghrelin protects against cell death of hippocampal neurons in pilocarpine-induced seizures in rats, Neurosci. Lett, 2009, 453: 58-61.
23. Li X., Breteler M.M., de Bruyne M.C., Meinardi H., Hauser W.A., Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study, Epilepsia, 1997, 38: 1216-20.
24. Shimizu Y., Nagaya N., Teranishi Y., Imazu M., Yamamoto H, Shokawa T, Kangawa K, Kohno N, Yoshizumi M. Ghrelin improves endothelial dysfunction through growth hormone-independent mechanisms in rats, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 310: 830-5.
25. Okumura H., Nagaya N., Enomoto M., Nakagawa E., Oya H., Kangawa K. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach, J. Cardiovasc. Pharmacol., 2002, 39: 779-83.
26. Jerlhag E., Egecioglu E., Dickson S.L., Engel J.A. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system, Addiction Biology, 16, 82–91.

Archive of SID

www.SID.ir