مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۱، شماره ٤ (پیاپی ۳۶)، تابستان ۱۳۸۹

تاثیر طولانی مدت تزریق پری‌ناتال بوپروپیون بر اسپایک‌های دسته جمعی برش‌های زنده هیپوکامپ نوزادان موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی

سمیه حیثیت‌طلب [۱](M.Sc)، صمد زارع [۱](Ph.D)، فیروز قادری‌پاکدل [۲*](Ph.D)

۱- دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

چکیده

سابقه و هدف: تاثیرات داروهای ضد افسردگی در دوران پری‌ناتال بر ساختارهای سیستم عصبی به‌دلیل استفاده فراوان آن‌ها اهمیت ویژه‌ای در تحقیقات علوم اعصاب دارد. بوپروپیون یک داروی ضد افسردگی آتیپیک است که تحت تصویب سازمان غذا و داروی آمریکا برای ترک سیگار به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌شود. مطالعه اثرات سیناپسی این دارو می‌تواند مکانیسم اثر آن به عنوان عامل کاهنده وابستگی به سیگار را آشکار کند. در این مطالعه اثرات طولانی مدت بوپروپیون بر دامنه اسپایک‌های دسته جمعی (Population spike (PS هیپوکامپ نوزادان به‌عنوان شاخصی از شکل‌پذیری سیناپسی بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: اسلایس های هیپوکامپ از نوزادان ۱۸تا ۲۵ روزه موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی تهیه شد. گروه‌های آزمایشی شامل کنترل و تیمار شده با بوپروپیون بودند. بوپروپیون روزانه ۴۰mg/Kg به‌صورت درون صفاقی قبل و پس از تولد به‌عنوان پیش تیمار بکار برده شد. هم‌چنین بوپروپیون با غلظت ۱۰، ۵۰ و ۲۰۰ میکرومول در ACSF و به مدت ۳۰ دقیقه پرفیوژ شده و دامنه PS بررسی شد. دامنه PS در استریاتوم رادیاتوم قبل و پس از پرفیوژن بوپروپیون اندازه‌گیری شد. دامنه PS قبل از پرفیوژن بوپروپیون به‌عنوان پایه (۱۰۰٪) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در غلظت ۱۰میکرومول دامنه اسپایک دسته جمعی کاهش نیافت و بوپروپیون اثرات مشخصی در دامنه PS نداشت. بوپروپیون در غلظت ۵۰ میکرومول، توانست دامنه پاسخ‌ها را در ۵۰٪ موارد کاهش دهد. پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول بوپروپیون در همه اسلایس‌ها (n=۲۲) دامنه PS را کاهش داد و در نهایت در ۸ اسلایس از ۲۲ اسلایس دامنه اسپایک کاملاً از بین رفته بود. این در حالی است که میزان کاهش در اسلایس‌های بدون تیمار بیش‌تر از اسلایس‌های تحت تیمار بوده است.

نتیجه‌گیری: آنالیز داده‌ها نشان داد که تجویز طولانی مدت بوپروپیون و پرفیوژن آن در غلظت‌های ۵۰ و ۲۰۰ میکرومول دامنه اسپایک‌های تجمعی را کاهش می‌دهد. سازگاری سیناپسی در غلظت ۲۰۰ میکرومول ما بین گروه‌های تیمار شده و نشده در یافته‌های ما دیده شد.

واژه‌های کلیدی: بوپروپیون، مقاطع هیپوکامپ، اسپایک تجمعی، موش بزرگ سفید آزمایشگاهی.

مقدمه

مطالعات فارماکولوژیک در مورد اثرات درمانی و عوارض جانبی داروهای ضدافسردگی طیف وسیعی از مطالعات را شامل می‌گردند. بوپروپیون برای اولین بار به عنوان داروی ضد افسردگی ساخته و طبقه‌بندی شد. این دارو اولین داروی غیر نیکوتینی می‌باشد که توسط FDA برای ترک سیگار

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۴۴۴۳۲۴۳۲ نمابر: ۰۴۴۱-۲۲۴۰۶۴۲

Email: fgpakdell@umsu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۷/۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۱۶

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

کاربرد یافته است [۱]. مطالعات کارآزمایی بالینی نشان داده که برخی از افراد افسرده‌ایی که سیگاری بودند و این دارو را مصرف می‌کردند به‌راحتی می‌توانستند سیگار را ترک نمایند [۲]. با توجه به یافته‌های کلینیکی، امروزه این دارو کم‌تر برای درمان افسردگی تجویز می‌شود و عموماً به عنوان داروی ترک سیگار استفاده می‌شود [۳]. مشاهدات بالینی وجود برخی عوارض جانبی از جمله اختلالات یادگیری را در مصرف‌کنندگان تایید نموده است [۴]. امروزه تصور وابستگی به مواد به عنوان یک ناهنجاری روانی طرف‌داری نداشته و آن‌را به عنوان یک بیماری پیکری می‌شناسند. در این صورت تغییرات پاتولوژیک به عنوان عامل ایجاد رفتارهای ناهنجار قلمداد شده و باید بتوان به دنبال علل جسمانی برای این نوع وابستگی‌ها گشت [۵]. به نظر می‌رسد می‌توان ارتباط خوبی بین اساس سلولی- مولکولی یادگیری و ساز و کار وابستگی به مواد وابسته‌کننده مثل نیکوتین پیدا نمود [۶]. در مصرف طولانی مدت سیگار سازش‌های عصبی اتفاق افتاده و تغییرات طولانی مدت سیناپسی به رفتارهای یادگیری منجر می‌شود [۷]. به‌نظر می‌رسد اگر ماده‌ایی بتواند بروز یا شیوع وابستگی به مواد را تغییر دهد بهترین مکان برای این تغییرات سیناپس‌ها هستند.

تقویت طولانی مدت (Long term potentiation, LTP) به‌عنوان یک مدل شکل‌پذیری سیناپسی در فرایندهای یادگیری و حافظه پذیرفته شده است [۸]. پاره‌ای از ضد افسردگی ها می‌توانند از طریق تغییر میزان PS که شاخصی از بروز LTP است بر شکل‌پذیری سیناپسی تاثیر بگذارند. داروهای Imipramine, Desipramine و Amitriptyline به‌صورت وابسته به غلظت ایجاد تقویت طولانی مدت را مهار می‌کنند. گزارش شده است که تیمار با Fluoxetine می‌تواند مقدار LTP ایجاد شده در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ موش‌های بزرگ آزمایشگاهی را کاهش دهد [۹]. این مطالعه تاثیر پری‌ناتال بوپروپیون بر دامنه PS و نیز میزان پاسخ اسلایس‌های مذکور به حضور بوپروپیون به‌صورت محلول در ACSF در ناحیه CA1 هیپوکامپ نوزادان موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی را بررسی نموده است.

مواد و روش‌ها

موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی ماده از نژاد ویستار (تهیه شده از بخش حیوانات آزمایشگاهی، انستیتوپاستور ایران) در محدوده وزنی ۱۸۰-۲۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات باردار در طول آزمایش در شرایط مناسب دمایی (۲۵ ± ۱^{oC}) نگهداری شده و دوره تاریکی- روشنایی به‌صورت سیکل ۱۲ ساعته (۸ صبح تا ۸ شب) تنظیم شده بود. در طول آزمایش حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. گروه‌های آزمایشی شامل گروه کنترل (موش‌های باردار که در دوران بارداری هیچ تیماری دریافت نمی‌کردند)، و گروه تیمار که در دوران بارداری و شیردهی بوپروپیون (DiPharma Italy، اهدایی شرکت محترم داروسازی عبیدی) ۴۰mg/kg, i.p. به صورت دریافت کردند. نوزادان در محدوده سنی ۱۸ الی ۲۵ روز با اتر بی‌هوش، سر آن‌ها به‌سرعت جدا شده و با برداشتن استخوان جمجمه، مغز به‌طور کامل بیرون آورده شد. مغز در محل شیار طولی نصف شده و یک نیمه دوباره به محلول اکسیژنه سرد منتقل شد. نیمه مورد نظر طوری روی کاغذ صافی قرار گرفت که سطح برش میانی آن (Midline) روی کاغذ صافی خوابیده باشد. یک برش با زاویه تقریبا ۱۵ درجه از خط وسط مغز از انتهای rostral به بطن جانبی داده شد [۱۰]. نیمه مغز برش داده شده بر روی پایه مخصوص دستگاه ویبروتوم توسط چسب فوری چسبانده شده و مقاطع با قطر بین ۴۰۰ الی ۴۵۰ میکرومترو با استفاده از اسلایسر ارتعاشی (مدلMA752، Campden Instruments, England) تهیه شد. از هر هیپوکامپ حدود ۳ تا ۴ برش مناسب با یک قطره چکان به Holding chamber که محتوی محلول نگهدارنده یا ACSF که دایماً با مخلوط اکسیژن (۹۵٪) و دی اکسیدکربن (۵٪) هوادهی می‌شد، منتقل شد. مقاطع تهیه شده در دمای اتاق (حدود ۲۵^{oC}) و به مدت یک ساعت انکوبه شد. مایع ACSF به‌صورت روزانه تهیه شده

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

و مقدار pH آن حین هوادهی در ۷/۴-۷/۳ تنظیم گشته و میزان اسمولاریته آن ۵±۳۰۰ میلی‌اسمول بود. در صورتی که مقادیر pH و یا اسمولاریته دارای انحراف غیر قابل اصلاح بودند، از محلول جدید استفاده شد. مقادیر نمک‌ها و سایر ترکیبات استفاده شده در محلول ACSF به میلی‌مول به‌صورت زیر بود.

NaCl 125, KCl 2.5, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 2.5, Glucose 20, NaH_2PO_4 1,$NaHCO_3$ 25, (Merck Germany)

برای ثبت فعالیت‌های برانگیخته سیناپسی، اسلایس‌های تهیه شده به محفظه ثبت (مدل ۷۴۵PID، Campden Instruments) منتقل شده و با مایع ACSF (درجه حرارت دمایی ^{o}C ۱ ± ۳۲، میزان جریان حدود ۱ میلی‌لیتر در دقیقه) مشروب گردیدند. میکروالکترود ثبت از جنس شیشه بور و سیلیکات بوده و با استفاده از الکترودپولر Narishige PC10 تهیه می‌شد. میکروالکترودها با مایع ACSF پر شده و مقاومت الکترودهای استفاده شده در حدود ۱۰-۵ مگا اهم بوده است. الکترودهای ثبت در ناحیه CA1 و در قسمت Stratum Radiatum مستقر گردیدند. الکترود تحریکی شامل دو رشته تنگستن با پوشش تفلون به‌صورت تابیده برای تحریک دو قطبی بوده و در ناحیه CA3 و در مجاورت آکسون‌های مربوط به Schaffer Collateral مستقر گردید. تحریک اورتودرومیک با قرار دادن الکترود تحریکی در ناحیه مرز CA3/CA1 و به‌صورت دو قطبی با استفاده از محرک CFP 8173 (Bioscience, England) وارد گردید. هر تحریک دارای ۰/۱ میلی‌ثانیه بازه زمانی و حدود ۱۵ ولت دامنه بوده و به‌صورت کنترل شده به بافت وارد گردید. مقدار تحریک طی بررسی دامنه تحریک-دامنه پاسخ (Input/Output) و براساس تحریک لازم برای القاء ۵۰٪ حداکثر پاسخ به‌دست آمد. برای تعیین حداکثر شیب fEPSP تحریکات با شدت ۵ و۱۰... تا۵۰ ولت به مدت ۰/۱ میلی‌ثانیه داده شد و شدتی از تحریک که سبب برانگیختن EPSP با ۵۰٪ پاسخ حداکثر گردید جهت تحریک استفاده شد.

پاسخ‌های القاء شده از طریق پروب حاوی پیش آمپلی‌فایر تقویت شده و به سوی آمپلی‌فایر هدایت گشت. آمپلی‌فایر استفاده شده از نوع HEKA EPC10 (HEKA Electronic, Dr Schulze GmbH, Germany) بوده و به‌وسیله یک بورد PCI از نوع ITC 16 (ITC 16, Instrutech, Great Neck, NY, USA) به رایانه اتصال پیدا کرد. داده‌های حاصل از پاسخ‌های القایی در برنامه Patch master (HEKA Electronic, Dr Schulze GmbH, Germany, ver 2.3) روی کامپیوتر ذخیره شد. داده‌های ذخیره شده به‌صورت Off-line و با استفاده از برنامه Fit master (HEKA Electronic, Dr Schulze GmbH, Germany, ver 2.3) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. دستگاه محرک به‌وسیله مجموعه آمپلی‌فایر مورد کنترل قرار گرفت. برای اخذ پاسخ‌های القایی هر ۵ دقیقه تحریک الکتریکی به بافت وارد شده و پاسخ القاء شده ثبت گردید. شرایط آزمایشگاهی برای تمام اسلایس‌ها به‌صورت کنترل شده و استاندارد بود و عوامل مخدوش‌کننده تحت کنترل قرار داشتند. در صورت بروز هر گونه شرایط غیرقابل کنترل، نتایج آزمایش فوق در آنالیز داده‌ها وارد نگردید. بعد از الکترودگذاری وقتی پاسخ‌ها به مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه پایدار بودند، ثبت آغاز گردید. ابتدا در تمام گروه‌ها یک پاسخ پایه به مدت ۲۰ دقیقه گرفته شد (پروتکل طوری تعریف شده بود که I/O ۵ قبل از پرفیوژن دارو گرفته شود). داروی بوپروپیون به‌صورت محلول در ACSFروی مقاطع زنده پرفیوژ گردید پس از گرفتن پاسخ پایه دارو با غلظت‌های ۱۰، ۵۰ و ۲۰۰ میکرومول پرفیوژ شد. بلافاصله بعد از پرفیوژن بوپروپیون، روند تحریک و اخذ پاسخ شروع شده و در هر ۵ دقیقه یک تحریک و پاسخ مورد ثبت قرار گرفت. مقادیر به‌دست آمده از میزان دامنه PS پس از آنالیز در برنامه Fit master به‌صورت درصد محاسبه شده و در هراسلایس مقادیر متوالی داده‌های به‌دست آمده بعد از پرفیوژن دارو با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه با روش تکراری و روش Wilcoxon Matched Pairs Signed Rank مورد آنالیز قرار گرفته و مکان معنی‌دار شدن تفاوت بین مقادیر پاسخ هر ۵ دقیقه با میانگین قبل از پرفیوژن به

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

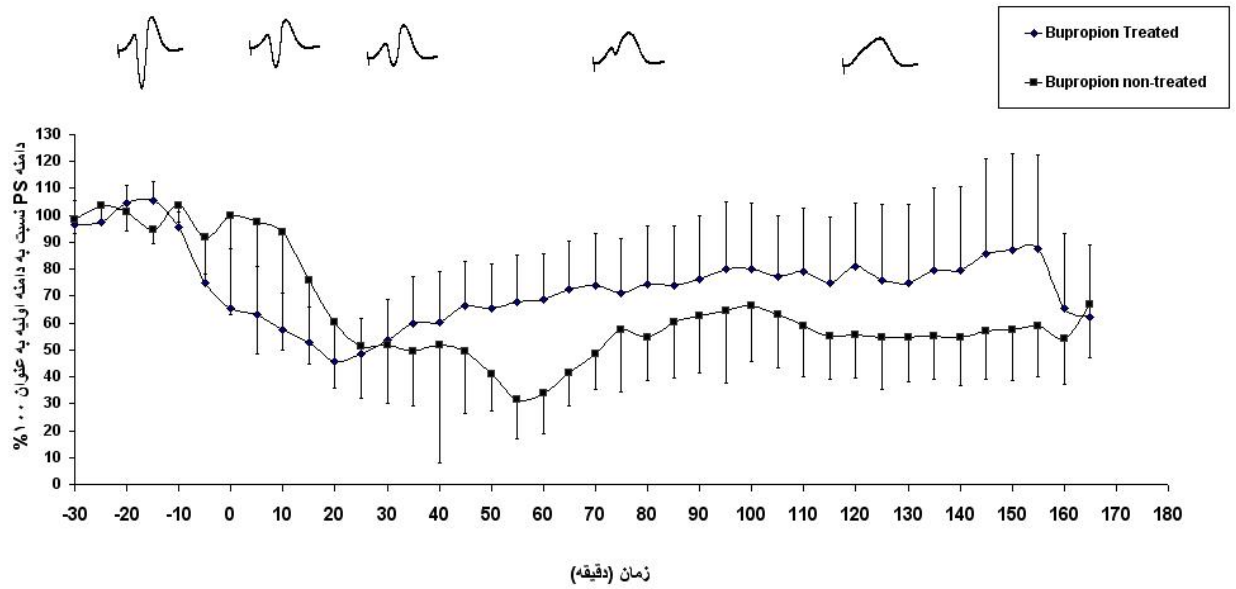
عنوان ۱۰۰٪ آنالیز شده و نقطه تفاوت آشکار می‌گردید. مقادیر تطبیق یافته بعد از پرفیوژن دارو مشخص و میانگین مقادیر حاصل در بین اسلایس‌های مختلف با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس همراه با تست تعقیبی (Tukey و Unpaired t-test) مورد آنالیز قرار می‌گرفت. برنامه IGOR نسخه 6.3 وGB-Satatc نسخه ۵ برای آنالیز داده‌های حاصل مورد استفاده قرار گرفت.

نتایج

نتایج هر گروه به‌صورت میانگین تعداد رخداد و نیز میانگین تعدیل شده در خصوص هر قسمت بیان شده است. پاسخ‌های اسلایس‌های گروه کنترل، با پاسخ‌های اسلایس‌های تحت تیمار پری‌ناتال و پرفیوژن بوپروپیون ۲۰۰ میکرومول (دوز حداکثر) مقایسه گردید. در غلظت ۱۰ میکرومول پرفیوژن بوپروپیون (n=۷) دامنه اسپایک‌های دسته جمعی تغییرات معناداری را نشان ندادند. در غلظت ۵۰ میکرومول (n=۸) در ۵۰٪ از اسلایس‌ها بعد از ۳۰ دقیقه کاهش PS دیده شد. از طرف دیگر در میانگین‌گیری نقطه به نقطه از دامنه اسپایک‌های این گروه، پرفیوژن بوپروپیون توانست حدود ۲۵٪ دامنه اسپایک‌های بروز یافته را کاهش دهد. در پرفیوژن با غلظت ۲۰۰ میکرومول در همه اسلایس‌ها (n=۲۲) کاهش وجود داشت که در ۸ اسلایس از ۲۲ اسلایس کاهش ۱۰۰٪ بود. در حالی‌که در برخی اسلایس‌ها دامنه PS کاهش معنی‌دار داشته ولی دامنه آن به حد صفر نرسید. در این غلظت مقدار کاهش دامنه اسپایک‌ها به‌صورت میانگین نقطه به نقطه حدود ۶۵٪ بوده است. در شکل ۱ مقادیر تغییرات دامنه اسپایک‌ها در سه گروه مذکور نسبت به گروه کنترل آورده شده است. مقایسه آماری میانگین مقادیر با استفاده از تست ANOVA اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل و پرفیوژن ۵۰ میکرومول (با p<۰/۰۵) و نیز گروه پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول (p<۰/۰۱) نشان داده است. در غلظت ۲۰۰ میکرومول پرفیوژن بوپروپیون توانست هم در گروه کنترل (n=۱۵) و هم در گروه تیمار شده با بوپروپیون (n=۲۲) در دوره پری ناتال میزان دامنه اسپایک‌های القا شده را کاهش دهد. مقدار کاهش در گروه کنترل به مراتب بیش‌تر از گروه تیمار شده در دوره پری‌ناتال بوده است. در گروه کنترل کاهش دامنه به‌طور متوسط ۸۰٪ بوده و در تعداد بیش‌تری از اسلایس‌ها دامنه PS به صفر رسید ولی در گروه تیمار شده میزان کاهش حدود ۶۵٪ بوده و تنها در ۸ اسلایس دامنه PS به صفر رسید. مقایسه کاهش میانگین‌های دامنه PS در بین دو گروه مذکور قبل و بعد از پرفیوژن نشان داد که تفاوت مقادیر کاهش دامنه PS به‌صورت معنی‌داری (p<۰/۰۱) از هم اختلاف دارند. در شکل ۲ نمودار تغییرات دامنه اسپایک در لحظات ثبت شده با فاصله ۵ دقیقه نمایش داده شده است. در لحظه صفر پرفیوژن آغاز شده است در قسمت بالای شکل تغییرات پتانسیل میدانی در نمونه‌ایی از ثبت‌های گروه کنترل که نشان‌دهنده تغییرات شاخص دامنه اسپایک است آورده شده است. میزان اختلاف بین نقاط نظیر به نظیر و بین میانگین‌های درون گروهی با هم به‌طور معنی‌دار می‌باشد. نقاط نظیر به نظیر در بین دو گروه دارای اختلاف معنی‌داری با p<۰/۰۰۰۱ می‌باشد. مقایسه آماری میانگین درون گروهی در بین دو گروه با استفاده از آزمون separated variance t-test نیز حاکی از این است که میانگین درون گروهی آن‌ها نیز با هم اختلاف معنی‌دار با p=۰/۰۰۰۲ می‌باشد. در شکل ۳ میزان تغییرات دامنه دو گروه تیمار شده و نشده در حضور پرفیوژن ۲۰۰ میکرومول بوپروپیون نشان داده شده است.

شکل۱. مقادیر تغییرات دامنه اسپایک‌ها در سه گروه مذکور نسبت به گروه کنترل آورده شده است.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]



شکل۲ . تغییرات دامنه اسپایک در لحظات ثبت شده با فاصله ۵ دقیقه نمایش داده شده است. در لحظه صفر پرفیوژن آغاز شده است. در قسمت بالای شکل تغییرات پتانسیل میدانی در نمونه ایی از ثبت های گروه کنترل که نشان دهنده تغییرات دامنه اسپایک‌های دسته جمعی است آورده شده است. ۵ ثبت اول مربوط به قبل از پرفیوژن و بقیه به بعد از پرفیوژن بوپروپیون تعلق دارند .

بحث و نتیجه‌گیری

مکانیسم‌های مولکولی دخیل در ایجاد تغییرات در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ توسط آنتی‌دپرسانت‌ها کاملاً درک نشده است. مسیرهای عصبی مختلفی ممکن است در میان‌جیگری اثرات تیمارهای آنتی‌دپرسانتی در شکل‌پذیری هیپوکامپ نقش داشته باشند. گیرنده‌های آمینو اسید تحریکی و سطح کورتیکواستروئیدها، ترنسمیترهای مونوآمین، فاکتورهای تروفیک و دیگر پیامبرهای سلولی قادرند متعاقباً بر ارتباطات عصبی هیپوکامپ تاثیر متقابل داشته باشند. تیمار با آنتی‌دپرسانت‌ها احتمالاً از طریق گیرنده‌های سروتونین و نورآدرنالین سطح BDNF را می‌تواند بالا ببرد [۱۱]. اثرات تروفیک داروهای آنتی دپرسانت می تواند به بازسازی مجدد ارتباطات عمل‌کردی از طریق ایجاد نورون زایی و تسهیل تماس‌های سیناپسی کمک کند [۱۲]. آشکار شده که تیمار با آنتی‌دپرسانت‌ها آمینواسیدهای تحریکی را که شکل‌پذیری سیناپسی را میان‌جیگری می‌کند و با مکانیسم‌های مولکولی مغز مرتبط است را تغییر می‌دهد [۱۱]. بوپروپیون قادر است از سدخونی–جفتی عبور می‌کند [۱۳]. با توجه به تزریق از روز اول حاملگی دارو بر ساختارهای سیناپسی و رشد سیستم عصبی می‌توانسته تاثیر بگذارد که نتایج بیانگر این موضوع است. پاسخ‌های برانگیخته گرفته شده از اسلایس‌هایی که به‌صورت قبل از تولد با بوپروپیون تیمار نشده بودند نشان می‌دهد که تفاوت آشکاری در دامنه PS میان گروه‌های تیمار شده و نشده در غلظت ۲۰۰میکرومول وجود دارد به‌طوری‌که میزان کاهش در اسلایس‌های بدون تیمار دوران بارداری به‌طور شاخصی بیش‌تر از اسلایس‌های تحت تیمار در دوران بارداری بوده است. به این ترتیب تعدادی از مکانیسم‌های درگیر کارآیی سازگاری سیناپسی می‌تواند تحت تاثیر تیمار پیش از تولد بوپروپیون قرارگیرد. به نظر می‌رسد تغییرات و سازگاری‌های سیناپسی در دوران بارداری بر تشکیل و نیز عمل‌کرد سیناپس‌های هیپوکامپ اثر گذاشته و موجب تغییر رفتار الکتروفیزیولوژیک در آن‌ها می‌گردد.

گزارش شده است که در معرض قرارگیری مزمن با آنتی‌دپرسانت‌های مختلف سبب افزایش تولید نورون‌های جدید در هیپوکامپ می‌شود [۱۴]. احتمال دارد بوپروپیون نیز همانند دیگر آنتی‌دپرسانت‌ها بتواند از طریق نوروژنز در هیپوکامپ (با توجه به تزریق مزمن) و انتگراسیون آن‌ها در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

مدارهای موجود هیپوکامپی در اشکال معینی از حافظه و یادگیری نقش داشته باشد. هم‌چنین گزارش شده است تیمار طولانی مدت با آنتی‌دپرسانت‌ها ممکن است به تغییرات طولانی مدت در آبشارهای سیگنال ترنسداکشن درون سلولی که از طریق گیرنده‌های مزدوج با G پروتئین‌ها میان‌جیگری می‌شوند گردد که بر حساسیت‌زدایی گیرنده تاثیر دارد [۱۵].

دامنه PS تعداد نورون‌هایی که به آستانه رسیده و تخلیه می‌شوند و میزان هم‌زمانی در تخلیه سلول‌های هرمی را نشان می‌دهد کاهش دامنه در اثر دارو به این معنا است که خروجی نورون نسبت به ورودی کاهش یافته است این پدیده می‌تواند ناشی از سازمان‌دهی مجدد مدارهای نورونی حتی در یک نورون (تغییر در نوع و تعداد گیرنده‌ها و اتصالات سیناپسی) در طی تیمار نسبتاً طولانی با دارو اتفاق افتاده باشد.

تیمار مزمن ایمیپرامین، سیتالوپرام تغییراتی را در بیان زیر واحدهای گیرنده‌هایNMDA در نواحی خاصی ایجاد می‌کند [۱۶] . پیشنهاد شده که در موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی نسبت بین NR2A/NR2B گیرنده‌های NMDA آستانه تغییرات سیناپتیک که به‌وسیله ورود کلسیم و آبشار سیگنالینگ درون سلولی ایجاد می‌شوند را کنترل می‌کنند اگر چه تنظیم نسبت NR2A /NR2B یک عامل تعیین‌کننده اصلی ویژگی‌های شکل‌پذیری است اما مطمئناً یکی از فاکتورهای مهم است که در ویژگی‌های شکل‌پذیری سیناپسی اثر دارد [۱۷]. مطالعات تکمیلی نیاز است تا از روی تاثیر بوپروپیون روی بیان زیر واحدهای گیرنده‌های NMDA به تاثیرش بر شکل‌پذیری سیناپسی پی برد.

مطالعات اخیر بر هم خوردگی تنظیمات گیرنده‌های NMDA و AMPA را در انتقالات سیناپتیک افراد افسرده تایید کرده است در یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ طی یک تیمار ۱۴ روزه با دو داروی Imipramine (TCA) و Citalopram (مهارگر بازجذب انتخابی سروتونین) در اسلایس‌های تهیه شده از قشر فرونتال موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی کاهش پتانسیل میدانی دیده شده است. البته طی یک تیمار ۱۴ روزه با Imipramine یک کاهش در پتانسیل میدانی در ناحیه CA1 هم گزارش شده که کم‌تر از ۲ روز دوام داشته است. هم‌چنین نتایج نشان از کاهش نسبت گیرنده‌های NMDA به AMPA/کاینات در سیناپس‌ها است هم‌چنین کاهش رهایش ترنسمیتر گلوتامات در ترمینال سیناپسی در لایه‌های II/III سلول‌های پیرامیدال قشر فرونتال دیده شده است [۱۸]. همان‌طور که میدانیم گیرنده‌های NMDA در شکل پذیری سیناپسی نقش دارند و بهم خوردن نسبت بین گیرنده‌های گلوتاماتی می‌تواند در پاسخ‌های سیناپتیک اثر گذارد.

سطح رهایش سیناپتیک گلوتامات ممکن است به خاطر تغییرات سازشی در طول درمان با آنتی‌دپرسانت‌ها در هترورسپتورهای مونوآمینی پیش سیناپسی مثل (α_2آدرنورسپتورها و گیرنده‌های$5HT_{1B/D}$) و یا در گیرنده‌های پس سیناپسی مثل ($5HT_{1A}$, بتاآدرنورسپتورها وα_1) قرار گرفته در ترمینال‌های گلوتاماترژیک تغییر یابد و گزارشاتی مبنی بر تغییر فعالیت این گیرنده‌ها در طول درمان با آنتی‌پرسانت‌ها (Imipramine) دیده شده است [۱۵]. بوپروپیون آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی استیل کولین می باشد و قادر است گیرنده‌های نیکوتینی موجود در نواحی سوما و دندریت سلول‌های پیرامیدال و اینترنورون‌ها را مهار نماید و بر میزان رهایش گلوتامات و گابا اثر نماید و تعادل این دو ترنسمیتر را بهم زند این امر می‌تواند بر پاسخ‌های برانگیخته سیناپسی اثر گذارد.

یکی دیگر از احتمالات مطرح در مورد کاهش دامنه اسپایک‌های دسته جمعی نقش اینترنورون‌ها در این میان است در واقع عمل‌کرد اینترنورون‌ها به‌عنوان یک ساعت زمانی را که سلول‌های اصلی با تحریکات فوق آستانه شلیک می‌شوند را مشخص می‌نماید. امکان دارد که دارو بر روی مکانیسم هم زمانی تخلیه سلول‌های هرمی اثر گذارد [۱۹].

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از بذل عنایات و توجهات مسئولین محترم شرکت داروسازی عبیدی برای تامین داروی بوپروپیون نهایت قدردانی و تشکر را بنمایند. هم‌چنین

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۵۷۴ انجام شده است. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

[1] Cryan JF, Gasparini F, van Heeke G. and Markou A. Non-nicotinic neuropharmacological strategies for nicotine dependence: beyond bupropion. Drug Discov Today 2003; 8: 1025-1034.

[2] Lief HI. Bupropion treatment of depression to assist smoking cessation. Am J Psychiatry 1996; 153: 442.

[3] Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Lebargy F, Van Spiegel PI, Hider A. and et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. J Intern Med 2003; 254: 184-192.

[4] Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB. and Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004; 6: 159-166.

[5] Kalivas PW. Neurocircuitry of Addiction. In: Kenneth L Davis, Dennis Charney, Joseph T Coyle, and Charles Nemeroff (Eds). Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. The American College of Neuropsychopharmacology Press. 2002; 1357-1366

[6] Gould TJ. Nicotine and Hippocampus-Dependent Learning. Mol Neurobiology 2006; 34: 93-107.

[7] Dani JA. and De Biasi M. Cellular mechanisms of nicotine addiction. Pharmacol Biochem Behav 2001; 70: 439-446.

[8] Kenney JW. and Gould TJ. Modulation of Hippocampus-Dependent Learning and Synaptic Plasticity by Nicotine. Mol Neurobiol 2008; 38: 101-121.

[9] Langosch JM. and Walden J. Effects of the atypical antidepressant trimipramine on neuronal excitability and long-term potentiation in guinea pig Hippocampal slices. Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry 2002; 26: 299-302.

[10] Multi Channel Systems. MEA Application Note: Acute Hippocampal Slices on Perforated MEAs. Multi Channel Systems MCS GmbH 2009

[11] Stewart CA. and Reid IC. Antidepressant mechanisms: functional and molecular correlates of excitatory amino acid neurotransmission. Mol Psychiatry 2002; 1: S15–S22.

[12] Castrén E. Neurotrophic effects of antidepressant drugs. Current Opinion Pharmacol. 2004; 4: 58-64.

[13] Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. Drug Saf 2005; 28: 137-152.

[14] Malberg JE. and Schechter LE. Increasing Hippocampal Neurogenesis: A Novel Mechanism for Antidepressant. Curr Pharm Des 2005; 11: 145-155.

[15] Zahorodna A. and Bijak M. An antidepressant-induced decrease in the responsiveness of Hippocampal neurons to group I metabotropic glutamate receptor activation. Eur J Pharmacol 1999; 386: 173-179.

[16] Boyer PA, Skolnick P. and Fossom LH. Chronic Administration of Imipramine and Citalopram Alters the Expression of NMDA Receptor Subunit mRNAs in Mouse Brain. J Mol Neurosci 1998; 10: 219-233.

[17] Yashiro K. and Philpot BD. Regulation of NMDA receptor subunit expression and implications its for LTD,LTP,and metaplasticity. Neuropharmacology 2008; 55: 1081-1094.

[18] Tokarski K, bobula B, Wabno J. and Hess G. Repeated administration of imipramine attenuates glutamatergic transmission in rat frontal cortex. Neuroscience 2008; 153: 789-795.

[19] Mc Bain CJ, freund TF. and Mody I. Glutamatergic synapses on to hippocampal interneurons : precision timing without lasting plasticity. Trends neurosci 1999; 22: 228-235.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]

Effects of long term perinatal administration of Bupropion on population spike amplitude in neonatal rat hippocampal slices

Soomaayeh Heysieattalab (M.Sc)[1], Samad Zare (Ph.D)[1], Firouz Ghaderi Pakdel (Ph.D)[*2]
1- Dept. of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran
2- Dept. of Physiology, Faculty of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

(Received: 27 Oct 2009 Accepted: 7 Mar 2010)

Introduction: The perinatal effects of antidepressants on CNS due to its common usage are important issues in neuroscience research. Bupropion is an atypical antidepressant that is used in smoke cessation under FDA approve widely. The study of synaptic effects of bupropion can reveal its mechanism for nicotine dependence cessation. In this study the long term effects of perinatal bupropion on population spike (PS) amplitudes were investigated. The PS amplitude is a good parameter for synaptic plasticity.

Materials and Methods: Hippocampal slices from 18-25 day old rat's pups were prepared. The exam groups included control and Bupropion treated groups. Bupropion (40 mg/Kg, i.p) was applied in perinatal period daily as pretreatment. Bupropion also was perfused in ACSF (10, 50, 200 µ mol, 30 minutes) and tested for PS amplitude. PS amplitude of Stratum Radiatum was measured before and after Bupropion perfusion. Amplitude of PS before Bupropion perfusion was fitted as 100% for baseline.

Results: A concentration of 10 µM did not reduce PS amplitude and Bupropion had no significant effects on PS amplitude. Bupropion in concentration of 50µM could reduce the amplitude of responses in 50% of cases. The 200 µM of Bupropion perfusion reduced population spike amplitude all slices (n=22). In the last state population spike amplitude in 8 out 0f 22 slices completely abolished. Decrease population spike amplitude in non-treated slices with 200 µM perfusion was more than treated slices.

Conclusion: Analyzing of data showed that chronic perinatal exposure to Bupropion in concentrations 50,200 µM reduced PS amplitude and we found adaptation synaptic in perfusion 200 µM compare with Bupropion treated slices with non- treated.

Keywords: Bupropion, Hippocampal Slice, Population spike, Rat.

***** Corresponding author: Fax: +98 441 2240642; Tel: +98 9144432432
fgpakdell@umsu.ac.ir

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-04-19]