Physiology and Pharmacology, 17 (3), 298-307
Autumn 2013 [Article in Persian]

Physiology
and
Pharmacology

Aspirin changes short term synaptic plasticity in CA1 area of the rat hippocampus

Jafar Doost Mohammad pour[1], Narges Hosseinmardi[1*], Mahyar Janahmadi[1], Yaghoub Fathollahi[2], Fereshteh Motamedi[1], Mehdi Hooshmandi[1]

1. Dept. of Physiology and Neuroscience Research Centre, Medical School, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 19 June 2013 **Accepted: 30 Aug 2013**

Abstract

Introduction: The prostaglandin E2 (PGE2), a cyclooxygenase (COX) product, play critical roles in the synaptic plasticity. Therefore, long term use of COX inhibitors may impair the synaptic plasticity. Considering the wide clinical administration of aspirin and its unknown effects on information processing in the brain, the effect of aspirin and sodium salicylate on the short term synaptic plasticity was investigated.

Methods: Field excitatory post synaptic potential (fEPSP) from stratum radiatum of CA1 neurons were recorded following Schaffer collateral stimulation in rats receiving aspirin in drinking water (2 mg/ml) for 6 weeks or sodium salicylate (six injection of 300 mg/kg, IP, twice daily) for 3 days. In order to examine the short-term synaptic plasticity, paired pulse stimulations with inter pulse intervals (IPI) of 20, 80, and 200 ms were applied and paired pulse index (PPI) was calculated.

Results: The data showed that both sodium salicylate and aspirin decreased basal synaptic responses, although this change was significant in the sodium salicylate group, but not in aspirin treated rats (ANOVA; $P<0.001$). Sodium salicylate significantly increased PPI at 20 ms IPI (%90.7±1.6, n=5Vs. control: %76.1±1.5, n=5). Also significant increase in PPI was observed in aspirin treated rats (%125.9±6.6, n=5) at 20 ms IPI compared to control ones (%76.3±2.4, n=5, $P<0.05$, unpaired t-test).

Conclusion: In summary, our study suggests that aspirin and sodium salicylate may affect synaptic transmission and short term synaptic plasticity in the rat hippocampus.

Key words: Aspirin, Prostaglandin, Short term synaptic plasticity, Hippocampus, Field potential recording

* Corresponding author e-mail: nargeshosseinmardi@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۷ (۳)، ۲۹۸ - ۳۰۷
پاییز ۱۳۹۲

فیزیولوژی و فارماکولوژی

آسپیرین سبب تغییر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ موش‌های صحرایی می‌شود

جعفر دوست محمد پور[۱]، نرگس حسین مردی[۱*]، مهیار جان احمدی[۱]، یعقوب فتح اللهی[۲]، فرشته معتمدی[۱]، مهدی هوشمندی[۱]
۱. گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

دریافت: ۲۹ خرداد ۹۲ پذیرش: ۸ شهریور ۹۲

چکیده

مقدمه: پروستاگلاندین E2، که محصول سیکلواکسیژناز (COX) می‌باشد، نقش مهمی در شکل پذیری سیناپسی بازی می‌کند. استفاده طولانی مدت از داروهای مهار کننده COX می‌تواند سبب اختلال در شکل پذیری سیناپسی گردد. با توجه به کاربرد بالینی گسترده آسپیرین و مشخص نبودن تأثیر آن بر پردازش اطلاعات در مغز، اثر مصرف آسپیرین و سدیم سالیسیلات بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت بررسی گردید.

روش ها: پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 به دنبال تحریک شاخه های جانبی شافر در موش‌های صحرایی که ۶ هفته آسپیرین (2 mg/ml) در آب خوراکی یا ۶ تزریق داخل صفاقی از سدیم سالیسیلات (300 mg/kg) دو بار در روز دریافت کرده بودند ثبت گردید. به منظور بررسی شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت از تحریکات زوج پالس با فواصل بین دو تحریک (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه استفاده شد و سپس شاخص زوج پالس محاسبه گردید.

یافته ها: دریافت هر دو دارو سبب کاهش پاسخ سیناپسی پایه شد، اگرچه کاهش در مورد سدیم سالیسیلات معنی دار بود ($P<0.001$). سدیم سالیسیلات شاخص زوج پالس را در IPI ۲۰ میلی ثانیه (90.7±1.6, n=5%) نسبت به گروه کنترل (76.1±1.5, n=5%) به طور معنی داری افزایش داد. آسپیرین نیز سبب افزایش معنی دار شاخص زوج پالس در IPI ۲۰ میلی ثانیه (125.9±6.6, n=5%) نسبت به گروه کنترل (76.3±2.4, n=5%) گردید ($P<0.05$).

نتیجه گیری: نتایج پیشنهاد می‌کند که مصرف آسپیرین و سدیم سالیسیلات می‌تواند انتقال سیناپسی و شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت را در هیپوکمپ متأثر نماید.

واژه‌های کلیدی: آسپیرین، پروستاگلاندین، شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت، هیپوکمپ، ثبت پتانسیل میدانی

مقدمه

آسپیرین جزء پر مصرف‌ترین داروها در دنیا می‌باشد. در کشورهای صنعتی سالانه ۳۰ گرم به ازاء هر فرد مصرف می‌شود. در ایالات متحده به تنهایی، ۳۵۰۰۰ کیلوگرم آسپیرین در روز مصرف می‌شود [۱]. آسپیرین بخاطر اثرات ضد پلاکتی پس از حملات قلبی (بالای ۸۵ درصد) تجویز می‌گردد [۷] که پیشگیری ثانویه نامیده می‌شود. همچنین با دوز کم و به صورت طولانی مدت در افراد میانسال که فاقد هر نوع سابقه بیماری قلبی عروقی هستند نیز جهت کاهش احتمال بروز سکته قلبی و مغزی به کار می‌رود و پیشگیری اولیه نامیده می‌شود. استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین) و سدیم سالیسیلات دو فرم دارویی مورد استفاده بالینی می‌باشند. این دو دارو پس از تجویز به سالیسیلات تبدیل می‌شوند. سالیسیلات متابولیت فعال این دارو می‌باشد [۸].

آسپیرین جز داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAIDs) غیر اختصاصی است که از طریق مهار آنزیم

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: nargeshosseinmardi@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

سیکلو اکسیژناز (COX_1 و COX_2) عمل می‌کند [۳]. سیکلواکسیژناز آنزیمی است که تبدیل مرحله اول آراشیدونیک اسید را به پروستاگلاندین G_2 وساطت می‌کند. این ترکیب بسیار ناپایدار است و به PGH_2 تبدیل می‌شود. نهایتاً بوسیله ایزومرازهای مختلف یک دسته از پروستاگلاندین های فعال بیولوژیک ($PGF_2\alpha$, PGE_2, PGD_2 و PGI_2) و ترومبوکسان A_2 (TXA_2) تولید می‌شوند. پروستاگلاندین ها به عنوان یکی از عوامل موثر در شکل پذیری سیناپسی مطرح هستند که به صورت نوعی پیک پس نورد بر پایانه پیش سیناپسی تأثیر می‌گذارند. این عوامل همچنین با اثر پس سیناپسی در فرایند تقویت سیناپسی دخیل می‌باشند [۴، ۵، ۱۲، ۱۴، ۱۵، ۱۷، ۲۰-۲۳]. COX_1 در اکثر بافت‌ها به صورت constitutive بیان می‌شود و محصول فعالیت آن در عملکرد فیزیولوژیک طبیعی نقش بازی می‌کند. COX_2 به صورت constitutive در CNS (نورون ها، آستروسیت‌ها، میکروگلیاها و اندوتلیوم) و به وفور در هیپوکمپ و کورتکس بیان می‌شود [۲۶]. COX_2 به شکل inducible نیز وجود دارد که مسئول تولید پاتولوژیک پروستاگلاندین ها در پاسخ به طیف وسیعی از تحریکات است.

به خاطر بیان بالای COX_2 در نورون های هیپوکمپ و کورتکس که در اعمال شناختی نقش دارند پژوهشگران حدس می‌زنند این آنزیم در شکل پذیری نورونی نقش داشته باشد [۲۶]. مطالعات نشان داده است که مهار کننده های اختصاصی COX_2 و نه COX_1، LTP القایی با HFS را در مسیر سیناپسی سلول‌های Perforant-DG هیپوکمپ کاهش می‌دهد [۵]. علی رغم مطالعات فراوان در مورد اثرات NSAIDs بر شکل پذیری سیناپسی طولانی مدت، اثر مصرف این ماده بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت ناشناخته است.

شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت می‌تواند اعتبار انتقال اطلاعات عصبی را افزایش داده، تعادل بین تحریک و مهار را تنظیم کرده و ویژگی‌های فضایی-زمانی فعالیت نورونی را تعدیل نماید [۲۴]. در حقیقت تغییرات کوتاه مدت به صورت فعال ورودی‌ها را پردازش نموده تا یک خروجی الگودار مناسب تولید کند و همچنین به عنوان یک فیلتر زمانی برای فعالیت شبکه عمل نموده، بنابراین در پردازش اطلاعات شرکت می‌کند. تعدیل زوج پالس که ساده‌ترین نوع شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت می‌باشد معمولاً بوسیله اعمال زوج‌های متوالی از تحریکات در فواصل زمانی بین ده‌ها میلی ثانیه تا چندین ثانیه اتفاق می‌افتد که می‌تواند به شکل Paired Pulse Depression (PPD) و Paired Pulse Facilitation (PPF) تظاهر نماید [۱۱، ۲۷].

با توجه به شیوع روز افزون مصرف این دارو و کاربردهای متنوع بالینی آن و با توجه به نقش آن در مهار فعالیت COX_1 و COX_2 که در شکل پذیری سیناپسی دخیل می‌باشند، فهم اثرات این دارو بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت شاخه جانبی شافر به CA1 می‌تواند اطلاعاتی در مورد تأثیر مصرف این داروها بر پردازش اطلاعات فراهم کند.

در این مطالعه به منظور بررسی اثر سدیم سالیسیلات و آسپیرین بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت از تحریک زوج پالس استفاده شده است، که راه مناسبی برای ارزیابی تحریک پذیری مدار هیپوکمپی است. مشخص شده که سیستم GABAergic برای شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت اهمیت حیاتی دارد [۲۷].

مواد و روش ها

در این پژوهش از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۲۰ گرمی استفاده شد، که به تعداد ۵ عدد در هر قفس با یک برنامه ۱۲ساعت روشنایی- تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. به منظور بررسی اثر مصرف طولانی مدت آسپیرین بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت، داروی آسپیرین خوراکی با دوز ۲mg/ml در آب سالم حل می‌شد. با توجه به اینکه هر حیوان در روز ۴۰-۲۰ میلی لیتر آب مصرف می‌کند، هر موش در روز ۸۰-۴۰ میلی گرم آسپیرین دریافت می‌کرد. این درمان به مدت شش هفته ادامه یافته [۱۹] و سپس شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت مورد بررسی قرار می‌گرفت. به منظور بررسی تجویز کوتاه مدت متابولیت فعال دارو، سدیم سالیسیلات به میزان ۳۰۰mg/kg در نیم میلی لیتر سالین به صورت داخل صفاقی به مدت سه روز هر ۱۲ ساعت (مجموعاً ۶ دوز) به حیوانات تزریق شد [۱۰]. بنابراین تعداد گروه های مورد بررسی در این مطالعه ۴ گروه می‌باشد که عبارتند از:

۱- گروهی که آسپیرین در آب آشامیدنی به مدت شش هفته مصرف می‌کردند.

۲- گروه کنترل مربوط به گروه اول که از آب آشامیدنی معمولی استفاده می‌کردند.

۳- گروهی که شش تزریق از سدیم سالیسیلات به صورت داخل صفاقی هر ۱۲ ساعت دریافت می‌کردند.

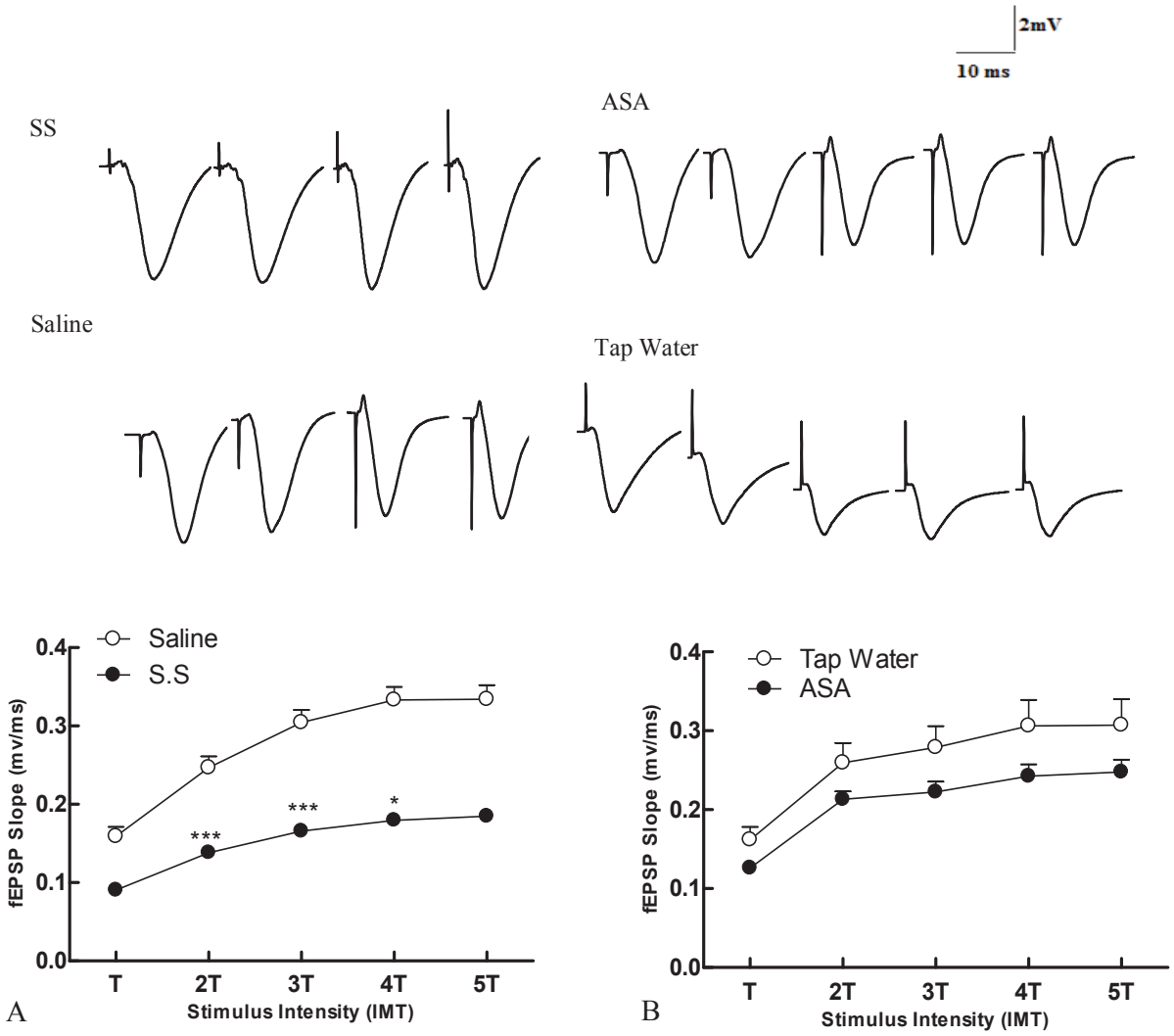
۴- گروه کنترل مربوط به گروه سوم که نیم میلی لیتر سالین (حلال سدیم سالیسیلات) به صورت داخل صفاقی هر ۱۲ ساعت دریافت می‌کردند.

در این مطالعه از تکنیک ثبت پتانسیل میدانی in vivo (in vivo field potential recording) استفاده شد. مسیر Schaffer Collateral تحریک و از stratum radiatum ناحیه CA1 ثبت گردید [۱۳]. پس از بیهوش کردن با یورتان داخل صفاقی (۱/۵ g/kg)، حیوان به داخل استریوتاکس منتقل می‌شد. پوست سر برداشته شده و پس از پیدا کردن برگما و لامبدا و تطبیق با اطلس پاکسینوس نقطه تحریک در مسیر جانبی شافر با مختصات (AP=3.1, ML=3.1, DV=3-3.5) و نقطه ثبت در ناحیه دندریتی (stratum radiatum) CA1 با مختصات (AP= 2.8, ML= 1.8, DV= 2.5-3.5) علامت گذاری می‌شد. پس از سوراخ کردن، الکترود های ثبت و تحریک در ناحیه مورد نظر کاشته می‌شد. با تحریک مسیر انشعابات جانبی شافر، پتانسیل‌های برانگیخته میدانی از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 ثبت می‌گردید. دستور تحریک پالس آزمون (موج مربعی مونوفازیک با مدت زمان۲۰۰ میکروثانیه و تواتر ۰/۱ هرتز) بعد از تعریف در نرم افزار، به قسمت Data Acquisition ارسال و بعد از گذشتن از ایزولاتور، توسط الکترود دو قطبی به مسیر شافر کولترال اعمال می‌گردید. برای رسیدن به ثبت مطلوب و پایدار از ناحیه CA1، گاهی ضرورت داشت جای الکترود تحریکی و ثبات چندین بار عوض شود تا بهترین نقاط تحریک و ثبت حاصل گردد. برای به حداقل رساندن تروما به بافت مغز، الکترودها با سرعت کم جابجا می‌شدند. پس از پیدا کردن جای مناسب و تعیین دقیق محل تحریک و ثبت، تحریکات حداقل به مدت ۲۰ دقیقه تا زمانی که پاسخ پایدار شود اعمال می‌شد. منظور از پایدار بودن پاسخ یعنی میزان تغییر شیب fEPSP کمتر از ۱۰ درصد باشد. پس از پایدار شدن پاسخ سیناپسی، جهت محاسبه شدت جریان پالس آزمون، ابتدا رابطه I/O برای هر حیوان به دست می‌آمد. به این ترتیب که مسیر انشعابات جانبی شافر با شدت‌های ۱۰۰ تا ۱۲۰۰ میکروآمپر، تحریک و پاسخ برانگیخته میدانی ثبت می‌گردید. به عبارت دیگر تحریک از حداقل شدتی که باعث برانگیختن پاسخ می‌گردید تا زمانی که پاسخ به حداکثر میزان خود برسد به مسیر اعمال می‌گردید. شدتی که حداکثر دامنه fEPSP را بر می‌انگیزد، به عنوان شدت حداکثر در نظر گرفته می‌شد. پس از رسم منحنیI/O از شدت تحریکی که باعث تولید ۵۰-۴۰ درصد پاسخ حداکثر می‌شد به عنوان شدت پالس آزمون برای اعمال تحریک‌های زوج پالس استفاده می‌شد. به منظور بررسی شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت از تحریکات زوج پالس متشکل از دو پالس مربعی با فواصل زمانی (IPI: Inter Pulse Interval)۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه که با تواتر ۰/۱ هرتز اعمال می‌شد، به مدت ۱۰ دقیقه استفاده می‌شد. پاسخ‌ها بعد از تقویت (Gain=1000) و فیلتر شدن (باند عبور ۱ هرتز تا ده کیلوهرتز) با فرکانس۱۰ کیلوهرتز نمونه برداری شده و در کامپیوتر ذخیره می‌شد. تجزیه و تحلیل به صورت off-line بر روی پاسخ‌های ذخیره شده صورت می‌گرفت. متوسط ۶ پاسخ برای آنالیز بعدی مورد استفاده قرار می‌گرفت و شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی میدانی (fEPSP) از متوسط پتانسیل‌های میدانی ثبت شده از ناحیه stratum radiatum با کمک برنامه کامپیوتری آنالیز داده‌ها، تعیین می‌شد و شاخص زوج پالس (PPI: Paired Pulse Index) به صورت درصد شیب fEPSP دوم به شیب fEPSP اول (%fEPSP1/fEPSP2) محاسبه می‌گردید.

برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون Two-way ANOVA و unpaired t-test استفاده شد. در همه محاسبات آماری، $P<0.05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. نتایج به صورت Mean ± SEM نشان داده شده است.

یافته ها

پاسخ سیناپسی پایه CA1: تحریک شاخه های جانبی شافر، پتانسیل‌های پس سیناپسی دسته جمعی (fEPSP) را در

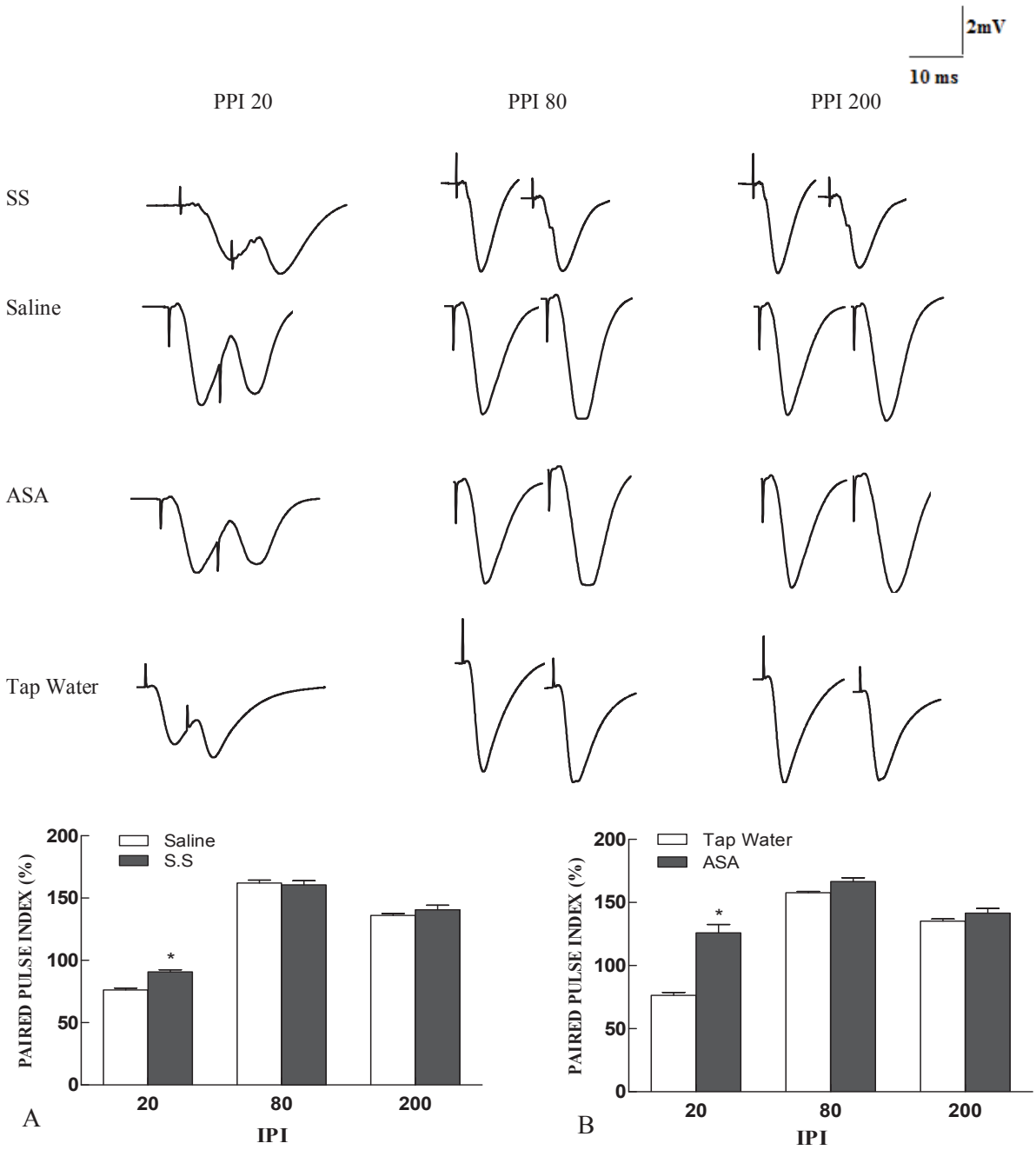


شکل ۱- پاسخ‌های سیناپسی پایه در ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 هیپوکمپ در گروه A) دریافت کننده سدیم سالیسیلات (SS) و B) آسپیرین (ASA). منحنی Input/output شیب fEPSP در حیوانات دریافت کننده سالین (n=۵) و سدیم سالیسیلات (SS, n=۵) و همچنین در حیوانات دریافت کننده آسپیرین (ASA, n=۵) و گروه کنترل مربوطه (n=۵) نشان داده شده است. داده‌ها به صورت mean±SEM است. ANOVA به همراه آزمون Tukey کاهش معنی داری در پاسخ سیناپسی پایه در گروه دریافت کننده سدیم سالیسیلات نسبت به گروه کنترل نشان داد. اگرچه آسپیرین اثر معنی داری بر پاسخ سیناپسی پایه نداشت. (Integer multiples of the threshold intensity) IMT به معنی ضریب صحیحی از شدت تحریک آستانه است. مقیاس اندازه گیری: ۱۰ms، ۲ mV، *P<0.05 ,***P<0.001 ,ANOVA.

ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 بر می‌انگیخت. با تحریکات ۰/۱ هرتز هیچ تقویتی ناشی از فرکانس تحریک صورت نمی‌گرفت. برای رسم منحنی Input/Output، شیب پتانسیل پس سیناپسی تحریکی در پنج شدت تحریک مختلف اندازه گیری می‌شد. کمترین شدتی که پاسخ را بر می‌انگیخت، شدت آستانه (T:Treshold) و شدتی که سبب تولید حداکثر پاسخ می‌شد 5T می‌نامیدیم. سه شدت 2T، 3T، 4T به ترتیب بین شدت حداقل و حداکثر تعریف می‌شدند. سپس منحنی‌های Input/Output تهیه می‌گردید.

سدیم سالیسیلات سبب کاهش معنی دار پاسخ سیناپسی پایه نسبت به گروه کنترل شده است (Two way ANOVA, P<0.05، شکل ۱A)، در حالیکه این کاهش در پاسخ سیناپسی پایه در گروه دریافت کننده آسپیرین نسبت به گروه کنترل مربوطه معنی دار نبود (Two Way ANOVA, P>0.05، شکل۱B).

شاخص زوج پالس (PPI: paired pulse index): در CA1 در IPI ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه در چهار گروه تعیین شد. در تمام گروه‌ها (دریافت کننده سدیم سالیسیلات و سالین



شکل ۲- شاخص زوج پالس (PPI) در گروه A) دریافت کننده سدیم سالیسیلات (SS) و B) آسپیرین (ASA) با فاصله بین دو پالس (IPI) ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه. سدیم سالیسیلات و آسپیرین سبب افزایش معنی داری شاخص زوج پالس (PPI) در IPI ۲۰ میلی ثانیه شده است. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده‌اند. مقیاس اندازه گیری: ۱۰ms، ۲ mV، *P<0.05، unpaired t-test.

و همچنین دریافت کننده آسپیرین و کنترل مربوطه) متوسط PPI در فاصله ۲۰ میلی ثانیه کمتر از یک (PPD: Paired Pulse Depression) بود و برای فواصل ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه ای بزرگتر از یک (PPF: Paired Pulse Facilitation) بود. اما در IPI ۲۰ میلی ثانیه افزایش معنی داری در گروه دریافت کننده سدیم سالیسیلات (%90.7±1.6, n=5) نسبت به گروه کنترل (%76.1±1.5, n=5) مشاهده گردید (unpaired t-test, P<0.05، شکل ۲A). آسپیرین نیز سبب افزایش شاخص زوج پالس در IPI ۲۰ میلی ثانیه (%125.9±6.6, n=5) نسبت به

گروه کنترل (%76.3±2.4, n=5) شد (unpaired t-test, P<0.05، شکل ۲B).

بحث

ما در این تحقیق ابتدا پاسخ سیناپسی پایه را با استفاده از ثبت fEPSP از ناحیه استراتوم رادیاتوم CA1 در گروه دریافت کننده طولانی مدت آسپیرین و همچنین کوتاه مدت سدیم سالیسیلات و در گروه های کنترل مربوطه بررسی نمودیم. ثبت امواج مربوط به واقعه EPSP در مجموعه نورون ها عملاً برداشتی در مورد سیناپس های تحریکی و برآیند دپلاریزاسیون های موضعی ایجاد شده در نورون ها را آشکار می‌کند و نمادی از کارایی سیناپس های تحریکی مسیرهای آوران می‌باشد.

نتایج نشان می‌دهد سدیم سالیسیلات و آسپیرین سبب کاهش پاسخ سیناپسی پایه می‌گردد. اگر چه این کاهش در گروه دریافت کننده سدیم سالیسیلات معنی دار بود. علت این اثر بارزتر سدیم سالیسیلات که متابولیت فعال آسپیرین است احتمالاً مربوط به دوز مصرفی بالاتر آن در فواصل هر ۱۲ ساعت و همچنین نحوه مصرف که به صورت تزریق داخل صفاقی بوده است می‌باشد. در حالیکه آسپیرین به صورت خوراکی مصرف شده که احتمال غیر فعال شدن و کاهش بخشی از دوز مصرفی وجود دارد. علاوه بر این مقدار آسپیرین مصرف شده در روز کمتر از سالیسیلات تزریق شده نیز بوده است.

در مطالعاتی که مهارکننده های COX_2 به صورت حاد بر مقاطع هیپوکمپی به کار برده شدند اگرچه اثری بر EPSP پایه نداشته ولی کاهش تحریک پذیری غشای پس سیناپسی را گزارش نمودند که سبب کاهش تعداد پتانسیل‌های پس سیناپسی در طی HFS و کاهش احتمال القای LTP گردید. مهارکننده NS398، R_{in} غشا را کاهش داده و آستانه جریان یا به عبارتی جریان لازم برای شلیک یک پتانسیل عمل را افزایش می‌دهد و مشخص شده که PGE_2 مشتق از فعالیت Constitutive COX_2 در تحریک پذیری غشا شرکت می‌کند [۵]. علاوه بر این کاهش انتقال تحریکی پایه (EPSP) در اثر مهارکننده های COX_2 یعنی Meloxicam و NS398 نشان داده شده است و این کاهش تا حدودی وابسته به گیرنده CB1 کانابینوئیدها می‌باشد. فعالیت eCB به صورت انتخابی سبب کاهش انتقال سیناپسی در شرایط پایه و مستقل از انتقال مهاری می‌شود و COX_2 یک راه بالقوه برای تخریب eCB می‌باشد [۱۸]. بنابراین منطقی است که با مهار COX_2 انتقال پایه سیناپسی کاهش یابد. علاوه بر این مشخص گردید که PGE_2 تحریک پذیری غشا را با تعدیل جریان کانال‌های یونی مختلف شامل K^+، I_h و Na^+ حساس به TTX در نورون های حسی تنظیم می‌کند [۵]. بنابراین با حذف این تعدیل با استفاده از مهارکننده های COX_2 ممکن است سبب تغییر تحریک پذیری گردیده است.

علاوه بر این سدیم سالیسیلات و آسپیرین بر شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت نیز مؤثر بوده است. به طوری که این دو دارو سبب افزایش شاخص زوج پالس در IPI ۲۰ میلی ثانیه شده است.

تنظیم شکل پذیری سیناپسی سیناپس های تحریکی به وسیله سیستم GABAergic در هیپوکمپ به خوبی مشخص شده است و غالباً پیشنهاد می‌شود که تغییرات در سطح فعالیت GABAergic یک فاکتور کلیدی در تغییر استعداد یک مسیر سیناپسی خاص به وقایع القاکننده شکل پذیری است [۲۵].

مشخص گردیده است که نورون های واسط GABAergic به عنوان پایه و اساس فیزیولوژیک سازوکارهای مهاری پس و پیش خورد در هیپوکمپ عمل می‌کنند [۲]. به دلیل اینکه در پدیده PPD، تضعیف پاسخ به دومین تحریک از یک زوج پالس که با فاصله خاصی به دنبال هم می‌آیند، اندازه گیری می‌شود؛ این پدیده به عنوان یک فرایند هومئوستاتیک در نظر گرفته می‌شود که سطح عمل سیستم مهاری را در مدار هیپوکمپ منعکس می‌نماید [۶].

IPSP مربوط به گیرنده $GABA_A$ که بوسیله یون کلر میانجیگری می‌شود به سرعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد. از این رو فواصل ۱۰ و ۲۰ میلی ثانیه برای بررسی وقایع مهاری گیرنده $GABA_A$ مورد استفاده قرار می‌گیرد. از طرف دیگر IPSP مربوط به گیرنده $GABA_B$ که با یون پتاسیم میانجیگری می‌شود به آهستگی به حداکثر خود می‌رسد و بنابراین PPI مشاهده شده در فواصل طولانی‌تر (۲۰۰ میلی ثانیه) به وقایع مهاری گیرنده $GABA_B$ نسبت داده می‌شود

[۲، ۶].

اما در فواصل بین این دو حد (۸۰ میلی ثانیه)، پدیده PPF دیده می‌شود. سازوکار پیش سیناپسی PPF در پیوندگاه های سیناپسی مختلف از جمله هیپوکمپ نشان داده شده است. در حقیقت بزرگتر بودن پاسخ دوم در اثر تسهیل رهایش پیک عصبی است. یون کلسیم آزاد باقیمانده در پایانه‌ها در اثر تحریک اول با یون کلسیم آزاد وارد شده در اثر تحریک دوم روی هم، احتمال رهایش پیک عصبی را افزایش می‌دهد. بر اساس این فرضیه، پیشنهاد شده است که هر تغییر در شکل پذیری که احتمال رهایش پیک عصبی را دگرگون نماید، باید بزرگی PPF را متأثر کند [۱۶، ۲۱].

با توجه به مطالب ذکر شده، در این مطالعه جهت بررسی تغییرات سیستم GABAergic (با واسطه گیرنده های $GABA_A$ و $GABA_B$) و همچنین به منظور بررسی تغییرات تسهیل سیناپسی از IPI های ۲۰، ۸۰ و ۲۰۰ میلی ثانیه استفاده کردیم.

نتایج ما نشان داد که در گروه کنترل در فواصل زمانی کوتاه بین دو تحریک متوالی (۲۰ میلی ثانیه) پدیده PPD اتفاق می‌افتد. در حالیکه در IPI مساوی۸۰ میلی ثانیه شاهد PPF بودیم. در IPI مساوی ۲۰۰ میلی ثانیه، اگر چه تسهیل اتفاق می‌افتد اما میزان آن کمتر از زمانی است که دو تحریک با فاصله ۸۰ میلی ثانیه اعمال می‌شود. در IPI ۲۰ میلی ثانیه شاخص زوج پالس در گروه دریافت کننده دارو بیشتر از کنترل بود، که مربوط به جریانات مهاری با واسطه $GABA_A$ می‌باشد [۲، ۶]. بنابراین این احتمال مطرح می‌شود که آسپیرین و متابولیت آن سالیسیلات با متأثر کردن سیستم گابائرژیک و به خصوص گیرنده های $GABA_A$ منجر به افزایش شاخص زوج پالس گردیده است. این احتمال مطرح می‌گردد که دارو یا در محل پیش سیناپس سبب تغییر رهایش گابا شده باشد یا سبب تغییر پاسخ پس سیناپسی به گابای رها شده گردیده باشد. از آنجائیکه شاهد تغییری در IPI ۲۰۰ میلی ثانیه نبودیم، احتمالاً آسپیرین و سالیسیلات بر محل‌های پس سیناپسی اثر گابا بر گیرنده های $GABA_A$ اثر داشته است. جالب آنکه مطالعات قبلی نشان داده‌اند که سدیم سالیسیلات eIPSCs و mIPSCs مربوط به گیرنده های $GABA_A$ در نورون های هیپوکمپ را مهار می‌کند [۹]. بنابراین افزایش شاخص زوج پالس در این فاصله زمانی در گروه دریافت کننده سدیم سالیسیلات و آسپیرین مطرح کننده کاهش پاسخ‌های با واسطه $GABA_A$ می‌باشد.

در انتها باید متذکر شد که در این مطالعه هم اثر تجویز طولانی مدت آسپیرین با دوزی معادل دوز مصرفی در انسان که در درازمدت به عنوان یک داروی پیشگیری کننده از بیماری قلبی عروقی استفاده می‌شود (۸۰ میلی گرم در روز) و هم از تجویز کوتاه مدت سالیسیلات با دوز ۳۰۰ mg/kg در موش صحرایی استفاده شد که این دوز معادل دوز ۱۰۰۰ میلی گرم در روز در انسان است که دارای اثرات ضد دردی می‌باشد.

بنابراین با توجه به مصرف فراوان آسپیرین به عنوان یک ضد درد و به خصوص مصرف دراز مدت آن در افراد میانسال به عنوان داروی ضد پلاکت در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی و با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق در مورد تأثیر این دارو بر پاسخ‌های سیناپسی و شکل پذیری سیناپسی کوتاه مدت در ناحیه CA1 هیپوکمپ، می‌توان نتیجه گرفت که این دارو می‌تواند بر سیستم عصبی، انتقال سیناپسی و پردازش اطلاعات مؤثر باشد که نیاز به مطالعات رفتاری و الکتروفیزیولوژی بیشتر را ایجاب می‌کند. چرا که با توجه به نقش هیپوکمپ در پردازش اطلاعات، در صورت تغییر سطح تحریک پذیری آن که در این مطالعه نشان داده شده است که فعالیت سیستم گابائرژیک به خصوص با واسطه گیرنده‌های $GABA_A$ تغییر یافته است، تأثیر این دارو بر پردازش اطلاعات ورودی و در نتیجه اعمال شناختی دور از ذهن نخواهد بود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد که بدینوسیله نویسندگان از مسئولین آن تشکر و سپاسگزاری می‌نمایند. همچنین تقدیر و تشکر فراوان از استاد بزرگوار سرکار خانم دکتر معتمدی که امکان انجام تحقیق در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را فراهم نمودند.

References

[1] Amann R, Peskar BA, Anti-inflammatory effects of aspirin and sodium salicylate. ***Eur J Pharmacol*** 447 (2002) 1-9.

[2] Andersen P MR, Amaral D, Bliss T, O Keefe J, editors. ***The Hippocamus Book***. New York: oxford, 2007.

[3] Chandrasekharan N, Simmons DL, The cyclooxygenases. ***Genome Biol*** 5 (2004) 1-6.

[4] Chen C, Bazen NG, Endogenous PGE2 regulates membrane excitability and synaptic transmission in hippocampal CA1 pyramidal neurons. ***J Neurophysiol*** 93 (2005) 929-941.

[5] Chen C, Magee JC, Bazan NG, Cyclooxygenase-2 regulates prostaglandin E2 signaling in hippocampal long-term synaptic plasticity. ***J Neurophysiol*** 87 (2002) 2851-2857.

[6] Davies C, Davies S, Collingridge G, Paired-pulse depression of monosynaptic GABA-mediated inhibitory postsynaptic responses in rat hippocampus. ***J physiol*** 424 (1990) 513-531.

[7] Gao R, Li X, Risk assessment and aspirin use in Asian and Western populations. ***Vasc Health Risk Manag*** 6 (2010) 943-956.

[8] Gilroy DW, The role of aspirin-triggered lipoxins in the mechanism of action of aspirin. ***Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*** 73 (2005) 203-210.

[9] Gong N, Zhang M, Zhang XB, Chen L, Sun GC, Xu TL, The aspirin metabolite salicylate enhances neuronal excitation in rat hippocampal CA1 area through reducing GABAergic inhibition. ***Neuropharmacol*** 54 (2008) 454-463.

[10] Hosseinmardi N, Azimi L, Fathollahi Y, Javan M, Naghdi N, In vivo sodium salicylate causes tolerance to acute morphine exposure and alters the ability of high frequency stimulation to induce long-term potentiation in hippocampus area CA1. ***EurJ Pharmacol*** 670 (2011) 487-494.

[11] Kravchenko MO, Moskalyuk AO, Fedulova SA, Veselovsky NS, Calcium-dependent changes of paired-pulse modulation at single GABAergic synapses. ***Neurosci Lett*** 395 (2006) 133-137.

[12] Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR, TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. ***J Biol Chem*** 266 (1991) 12866-12872.

[13] Manahan-Vaughan D, Reymann K, Group 1 metabotropic glutamate receptors contribute to slow-onset potentiation in the rat CA1 region in vivo. ***Neuropharmacol*** 36 (1997) 1533-1538.

[14] O'Banion MK, Winn VD, Young DA, cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. ***Proc Natl Acad Sci*** 1 (1992) 4888-4892.

[15] Sang N, Zhang J, Marcheselli V, Bazan NG, Chen C, Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor. ***J Neurosci*** 25 (2005) 9858-9870.

[16] Santschi LA, Stanton PK, A paired-pulse facilitation analysis of long-term synaptic depression at excitatory synapses in rat hippocampal CA1 and CA3 regions. ***Brain Res*** 962 (2003) 78-91.

[17] Simmons DL, Botting RM, HIa T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. ***Pharmacol Rev*** 56 (2004) 387-437.

[18] Slanina KA, Roberto M, Schweitzer P, Endocannabinoids restrict hippocampal long-term potentiation via CB1. ***Neuropharmacol*** 49 (2005) 660-668.

[19] Smith JW, Al-Khamees O, Costall B, Naylor RJ, Smythe JW, Chronic aspirin ingestion improves spatial learning in adult and aged rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 71 (2002) 233-238.

[20] Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL, Prostaglandin endoperoxide H synthases cyclooxygenases-1 and 2. ***J Biol Chem*** 271 (1996) 33157-33160.

[21] Sokolov M, Rossokhin A ,Behnisch T, Reymann K, Voronin L, Interaction between paired-pulse facilitation and long-term potentiation of minimal excitatory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices: a patch-clamp study. ***Neuroscience*** 85 (1998) 1-13.

[22] Takahashi Y, Taketani Y, Endo T, Yamamoto S, Kumegawa M, Studies on the induction of cyclooxygenase isozymes by various prostaglandins in mouse osteoblastic cell line with reference to signal transduction pathways. ***Biochim Biophys Acta*** 1212 (1994) 217-224.

[23] Vane JR, Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. ***Nature*** 231

(1971) 232-235.

[24] Wang H, Wei H, Chen B, Zhou Y, Chronic morphine exposure impairs short-term synaptic depression of geniculo-cortical visual pathway in vivo. ***Neurosci Lett*** 410 (2006) 228-233.

[25] Wagner JJ, Etemad LR, Thompson AM, Opioid-mediated facilitation of long-term depression in rat hippocampus. ***J Pharmacol Exp Ther*** 296 (2001) 776-781.

[26] Yamagata K, Andreasson KI, Kaufmann WE, Barnes CA, Worley PF, Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. ***Neuron*** 11 (1993) 371-386.

[27] Zhang L-H, Xu L, Xu T-L, Glycine receptor activation regulates short-term plasticity in CA1 area of hippocampal slices of rats. ***Biochem Biophys Res Commun*** 344 (2006) 721-726.