

## مقاله پژوهشی

## تأثیر مهار سلول‌های گلیا بر روند ایجاد تشنجات القاشده به وسیله مدل کیندلینگ شیمیایی در موش صحرایی نر

زهره توسلی<sup>۱</sup>، نرگس حسین‌مردی<sup>۲\*</sup>، مهیار جان‌احمدی<sup>۳</sup>، مهدی گلپایگانی<sup>۴</sup>، فرهاد سالاری<sup>۴</sup>، دلارام جعفرزاده<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی دکتری تخصصی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استاد، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۸ اسفند ۱۳۹۴  
تاریخ پذیرش: ۲۴ تیر ۱۳۹۵

**اهداف** با توجه به نقش سلول‌های گلیا در انتقال سیناپسی، تنظیم غلظت میانجی‌های عصبی در شکاف سیناپسی، تعدیل غلظت پتاسیم در فضای سیناپسی و آزادسازی گلیوترانسمیترها، در این مطالعه به بررسی نقش این سلول‌ها بر روند ایجاد تشنجات القاشده به وسیله مدل کیندلینگ شیمیایی در موش صحرایی پرداختیم.

**مواد و روش‌ها** در مدل کیندلینگ شیمیایی، پس از تزریق داخل صفاقی ۲۵ mg/kg پنتیلین تترازول هر ۴۸ ساعت، مراحل مختلف تشنج (مرحله ۱ تا ۵) به تدریج ظاهر شد. شاخص‌های تشنج شامل حداکثر مرحله تشنج، مدت‌زمان تأخیر تا بروز مرحله ۴، مدت‌زمان مرحله‌های ۴ و ۵ تشنج و نیز کل تشنج در طول ۲۰ دقیقه پس از تزریق ثبت می‌شد. سپس، شاخص‌های تشنج در حیواناتی که سلول‌های گلیای آن‌ها با تزریق داخل بطن مغزی داروی فلوئوروسیترات (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر)، هر ۲۴ ساعت یک‌بار، ۳۰ دقیقه قبل از هر تزریق پنتیلین تترازول (PTZ) مهار شده است نیز بررسی و با حیوانات صرع‌یافته مقایسه شد.

**یافته‌ها** نتایج نشان داد که مهار سلول‌های گلیا با تزریق داخل بطن مغزی داروی فلوئوروسیترات، سبب کاهش معنادار مرحله تشنج (SS)، مدت‌زمان مرحله پنج تشنج (SSD)، مدت‌زمان کل تشنج (SD) و افزایش معنادار مدت زمان تأخیر تا مرحله چهار تشنج (S4L) می‌شود ( $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری** بر اساس نتایج به دست آمده می‌توان نتیجه گرفت احتمالاً با مهار سلول‌های گلیا گسترش فعالیت صرعی در سیستم عصبی به تعویق می‌افتاد، دوره فعالیت بیش‌ازحد نورون‌ها کاهش می‌یابد و از پیشرفت تشنج به مراحل پایانی جلوگیری می‌شود.

## کلیدواژه‌ها:

پنتیلین تترازول، صرع، کیندلینگ، نوروگلیا.

## مقدمه

طبیعی بین تحریک و مهار در مغز ایجاد می‌شود [۱]. فرضیه‌هایی برای ایجاد و انتشار تشنج مطرح شده است که همه آن‌ها منجر به افزایش هم‌زمانی تخلیه‌های نورونی می‌شود [۲]. در کانون تشنج، نورون‌های منطقه کوچکی از قشر مغز برای مدتی کوتاه (۵۰-۱۰۰ هزارم ثانیه) به صورت هم‌زمان فعال می‌شود. اگر تخلیه هم‌زمان نورونی به حد کفایت برسد، منجر

صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های عصبی است و بیش از ۵۰ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلایند [۱]. این بیماری اختلال نورولوژیکی مزمن با مجموعه‌ای از علائم ناهمگون است که مشخصه آن حملات تشنجی عودکننده است. این حملات با تخلیه غیرطبیعی سلول‌های عصبی و به دلیل اختلال در تعادل

\* نویسنده مسئول: نرگس حسین‌مردی

نشانی: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۰۲۱ ۲۲۴۳۹۹۷۱

رایانه: nhosseinmardi@sbmu.ac.ir

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۲۴، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۶، ص ۷۱-۷۷.

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: [journal@medsab.ac.ir](mailto:journal@medsab.ac.ir)

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

آستروسیتی نشان داده شده است. بنابراین، علاوه بر تغییرات متنوع در سلول‌های عصبی در بیماری صرع، به نظر می‌رسد سلول‌های گلیا از جمله آستروسیت‌ها نیز در این بیماری به خصوص در اشکال مزمن و برگشت‌پذیر تغییر می‌کند، اما به خوبی مشخص نشده است که تغییر در این سلول‌ها عامل شروع تغییر در تحریک‌پذیری سیستم عصبی است یا به صورت جبرانی در اثر تحریک‌پذیری بیش‌ازحد به وجود آمده است. همان‌طور که در ابتدا ذکر کردیم، آستروسیت‌ها نقش مهم فیزیولوژیکی در سیستم عصبی مرکزی دارد. برخی از این اعمال در جهت کاهش تحریک‌پذیری و برخی در جهت افزایش تحریک‌پذیری در سطح سیناپس نقش دارد [۱۱]. سلول‌های گلیا به خصوص آستروسیت‌ها نقش‌های متعددی در تعدیل (کاهش و افزایش) تحریک‌پذیری شبکه‌های عصبی دارد؛ لذا، در تحقیق حاضر به بررسی تأثیر مهار سلول‌های گلیا در بروز رفتارهای تشنجی ناشی از مدل صرعی کیندلینگ القاشده با پنتیلن تترازول پرداخته‌ایم.

### مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۵۰-۱۸۰ گرم در شروع آزمایش استفاده شد. موش‌ها در شرایط مناسب نگهداری شده بودند و آب و غذا به مقدار کافی در دسترس آن‌ها قرار می‌گرفت. این حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در دمای کنترل شده ( $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد) و چرخه تاریکی-روشنایی دوازده ساعته نگهداری می‌شد. همه آزمایش‌ها بین ساعت ۱۰-۱۳ انجام شد.

جهت القای تشنج در حیوانات، پنتیلن تترازول (سیگما، آمریکا) با دوز ۳۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز اول به صورت داخل صفاقی تزریق شد. بعد از آن هر ۴۸ ساعت یکبار تزریق پنتیلن تترازول تکرار می‌شد، به طوری که هر یک دوز در میان (به عبارتی هر چهار روز یکبار) ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم به غلظت آن افزوده می‌شد [۱۲، ۱۳]. به تدریج حیوانات مراحل مختلف تشنج (مرحله ۰ تا ۵) را نشان می‌دادند. این مراحل بر اساس درجه‌بندی ریسن، عبارت است از:

مرحله ۰: بدون پاسخ

مرحله ۱: انقباض عضلات صورت و گوش‌ها

مرحله ۲: انتشار موج انقباضی در طول بدن و حرکت سر به طرف بالا و پایین

مرحله ۳: پرش‌های میوکلونیک

مرحله ۴: ایستادن روی دو پا و کلونوس اندام‌های جلویی

مرحله ۵: حملات عمومی تونیک کلونیک و

به حمله تشنجی موضعی حاد می‌شود. در صورتی که این فرایند در سراسر مغز پخش شود و به مدت چند ثانیه یا چند دقیقه به طول انجامد، حمله تشنجی ژنرالیزه (عمومی) ظاهر می‌شود [۴].

مشخص شده است که علاوه بر نورون‌ها، سلول‌های گلیا نقش مهمی در تنظیم تحریک‌پذیری و هم‌زمان‌سازی فعالیت نورون‌ها ایفا می‌کند [۵]. سلول‌های گلیا انواع متعددی دارد که آستروسیت‌ها فراوان‌ترین نوع این سلول‌هاست و با نورون‌ها از طریق رهایش یا جذب میانجی عصبی تعامل دارد. این سلول‌ها محیط شیمیایی بیرونی نورون‌ها را با برداشتن یون‌های اضافی، به خصوص پتاسیم تنظیم می‌کند. همچنین، به هومئوستاز در مغز با فراهم کردن انرژی برای نورون‌ها و سوبستراهای لازم برای نوروترانسمیترها کمک می‌کند [۶]. این سلول‌ها گیرنده‌های مختلفی مانند گیرنده‌های یونوتروپیکی و گیرنده‌های متابوتروپیکی گلوتامات، همچنین ناقل‌هایی مانند گلوتامات ترانسپورتر و گلوتامات-آسپارات ترانسپورتر و ناقل‌های مربوط به سایر میانجی‌های عصبی مانند گابا و گلاسیسین را بیان می‌کند [۷].

آستروسیت‌ها مواد نورواکتیو زیادی مانند آدنوزین تری‌فسفات و دی-سیرین ترشح می‌کند. آدنوزین تری‌فسفات جزء مهمی از سیگنالینگ آستروسیتی است و نقش مهمی در تعامل گلیال-نورونی دارد. این ماده انرژی لازم برای فعالیت نورون‌ها را فراهم می‌کند و فعالیت سیناپسی قوی به مدت طولانی حفظ می‌شود؛ بنابراین، آستروسیت‌ها و میکروگلیاها قادرند به سیگنال‌های عصبی پاسخ دهند و می‌توانند عملکرد سیناپسی نورون‌ها و تحریک‌پذیری عصبی را تعدیل کنند [۸].

بر این اساس در مورد نقش آستروسیت‌ها در تنظیم عملکرد سیناپس‌ها شواهدی مبنی بر فرضیه سیناپس‌سه‌جزیی وجود دارد؛ بدین‌صورت که هر سیناپس از سه جزء شامل پایانه پیش‌سیناپسی، پایانه پس‌سیناپسی و پایانه آستروسیتی تشکیل شده است و از این طریق آستروسیت روی عملکرد سیناپس‌ها اثر مستقیم و فعال دارد [۹].

نقش آستروسیت‌ها در شروع و پایان حملات تشنجی به خوبی مشخص نیست، اما پیشنهاد شده است که آستروسیت‌های ناکارآمد در تنظیم فعالیت سیناپسی وظایف خود را به درستی انجام نمی‌دهد و در نتیجه از بروز هم‌زمان شدن غیرطبیعی و بیش‌ازحد سلول‌های عصبی جلوگیری می‌کند [۱۰].

آستروگلیوزیس از مهم‌ترین نشانه‌های مرفولوژیکی در صرع است که بیشتر با هایپرتروفی و افزایش آستروسیت‌ها مشخص می‌شود. در مدل کیندلینگ نیز هایپرتروفی

از دست رفتن رفلکس ایستادن.

معمولاً حیوانات به‌طور میانگین پس از ۱۱-۱۳ تزریق، مرحله ۵ تشنج را نشان می‌داد. حیواناتی که سه‌بار متوالی مرحله ۴ یا ۵ تشنج را نشان دهند، حیوان کامل کیندل شده (full kindled) نامیده می‌شود. پس از هر بار تزریق PTZ، حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه بررسی شد و فاصله زمانی بین تزریق دارو تا زمانی که مرحله ۴ تشنج را نشان می‌داد (S4L: Stage 4 latency)، مدت زمان مرحله‌های ۴ و ۵ تشنج (S5D: Stage 5 duration)، همچنین کل زمانی که حیوان در مرحله ۱ تا ۵ تشنج به‌سر می‌برد (SD: Seizure Duration) با کمک زمان سنج اندازه‌گیری و حداکثر مرحله تشنج (SS: Seizure satge) که حیوان نشان داده نیز ثبت می‌شد.

به‌منظور بررسی تأثیر مهار سلول‌های گلیا بر بروز و پیشرفت مراحل تشنج، از مهارکننده اختصاصی سلول‌های گلیا [۱۴]، یعنی فلئوروسیترات (تاکریس، انگلیس) به‌صورت داخل بطن مغزی (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر) هر ۲۴ ساعت یک‌بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلین تترازول، استفاده شد. سپس، تمام شاخص‌های ذکر شده در بالا اندازه‌گیری و ثبت شد. در گروه کنترل مربوط از حلال فلئوروسیترات، یعنی بافر فسفات سالیین (PBS)، استفاده شد.

گروه‌های مورد مطالعه شامل چهار گروه به شرح زیر

است:

۱. دریافت‌کننده پنتیلین تترازول
۲. دریافت‌کننده حلال پنتیلین تترازول (سالیین)
۳. دریافت‌کننده پنتیلین تترازول به‌همراه فلئوروسیترات
۴. دریافت‌کننده پنتیلین تترازول به‌همراه حلال فلئوروسیترات.

چون برخی حیوانات، مرحله چهارم تشنج را نشان نمی‌دادند، مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج، برابر با بی‌نهایت می‌شد که قابل استفاده در محاسبات آماری نبود. به‌این دلیل، از معکوس مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج استفاده شد. اگر حیوانات، به مرحله چهارم تشنج نمی‌رسیدند، معکوس مدت زمان تأخیر تا بروز این مرحله تشنج، برابر با صفر می‌شد.

برای مقایسه کمیت‌های مختلف تشنج طی روزهای مختلف در گروه کیندل شده از آنالیز واریانس یک‌طرفه با اندازه‌های تکراری (Repeated measure ANOVA) و پس‌آزمون دانت و برای مقایسه میانگین دو گروه در روزهای مختلف از آزمون پارامتریکی آنالیز واریانس دوطرفه و پس‌آزمون بونفرونی و نیز آزمون غیرپارامتریکی کروسکال

والیس و تست تعقیبی من ویتنی استفاده شد. اطلاعات به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (SEM) ارائه و در هر روش آماری  $P < 0.05$  سطح معنادار تلقی شد.

### یافته‌ها

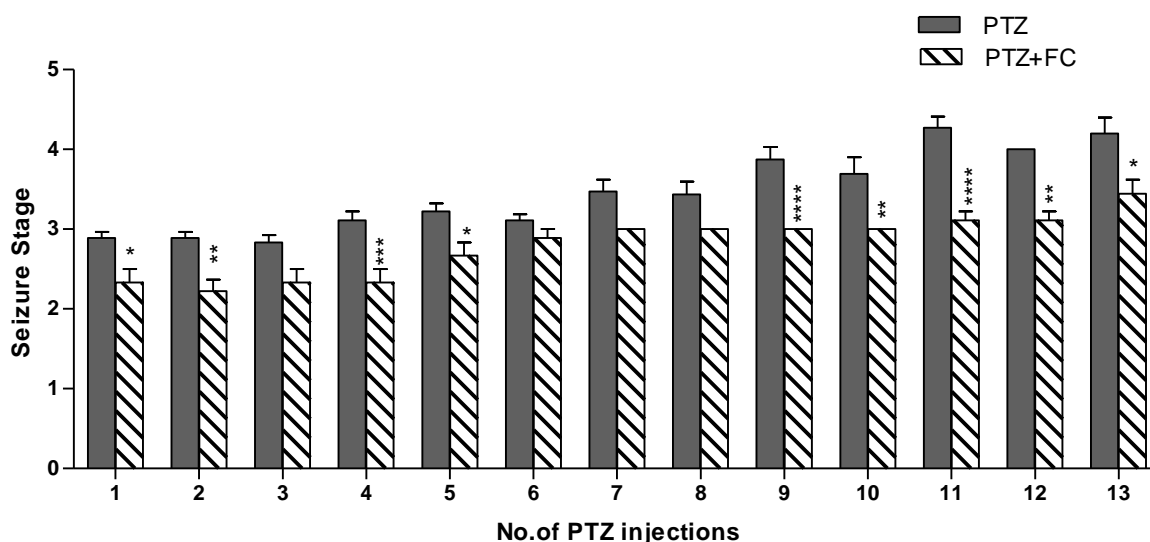
میانگین تعداد تزریقات لازم برای کیندل کردن حیوانات در گروهی که پنتیلین تترازول دریافت کردند  $11 \pm 2$  تزریق بود ( $n=9$ ). در گروهی که ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلین تترازول، فلئوروسیترات دریافت کرده بودند، حیوانات ۱۳ دوز پنتیلین تترازول و فلئوروسیت را دریافت کردند. تجزیه و تحلیل آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که پیشرفت مراحل حمله تشنج (SS) طی روند القای کیندلینگ شیمیایی، با افزایش تعداد دفعات تزریق پنتیلین تترازول، به‌طور معناداری افزایش یافته است ( $P < 0.001$ ، شکل ۱). همچنین، مدت زمان سپری شده تا وقوع مرحله چهارم تشنج (S4L)، طی زمان به‌طور معناداری کاهش یافته است ( $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$ ، شکل ۲). علاوه بر این، نتایج نشان داد که با افزایش تعداد دفعات تزریق پنتیلین تترازول طی روند القای کیندلینگ شیمیایی، افزایش معناداری نیز در مدت زمان مرحله‌های ۴ و ۵ تشنج (S5D) و کل تشنج (SD) رخ داده است ( $P < 0.01$ ، شکل ۳ و ۴).

برای مهار سلول‌های گلیا، داروی فلئوروسیترات (۱ نانومول/۱ میکرولیتر)، هر ۲۴ ساعت یک‌بار، ۳۰ دقیقه قبل از هر تزریق پنتیلین تترازول به داخل بطن مغزی تزریق شد. چون تزریق بافر فسفات سالیین (PBS) تأثیری بر روند کیندلینگ نداشت داده‌های به‌دست آمده از این گروه با داده‌های به‌دست آمده از حیواناتی که تجمع شد که فقط پنتیلین تترازول دریافت کردند و با گروه دریافت‌کننده فلئوروسیتراتی مقایسه شد. به‌دلیل غیرپارامتریکی بودن مراحل تشنج از آزمون کروسکال والیس برای مقایسه این شاخص استفاده شد. این آزمون آماری نشان داد تزریق فلئوروسیترات (۱ نانومول/۱ میکرولیتر) قبل از هر تزریق پنتیلین تترازول، سبب کاهش بروز مراحل تشنج (SS) در مقایسه با گروه پنتیلین تترازول می‌شود، به‌نحوی که در روزهای ابتدایی و انتهایی کاهش معناداری در مرحله حمله تشنج (SS) در گروه دریافت‌کننده فلئوروسیترات (۱ نانومول/۱ میکرولیتر) مشاهده شد ( $P < 0.05$ ،  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$ ، شکل ۱). در گروهی که سلول‌های گلیای آن‌ها مهار شده بود، اغلب حیوانات بعد از سیزده تزریق پنتیلین تترازول تا مرحله ۳ تشنج پیش می‌رفتند و مرحله‌های ۴ و ۵ تشنج را نشان نمی‌دادند.

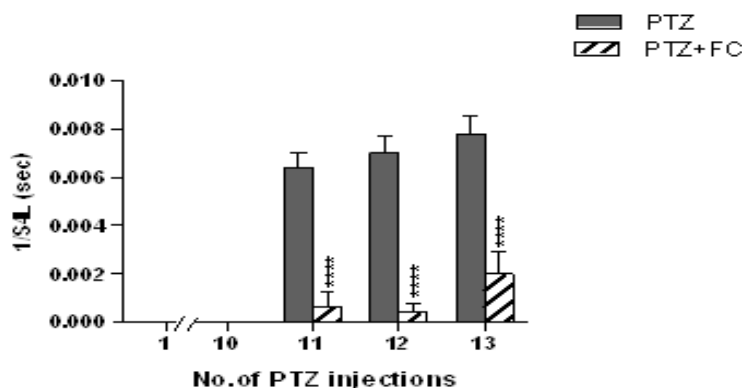
علاوه بر این، نتایج نشان داد که تزریق فلئوروسیترات

آنالیز آماری نشان داد با مهار سلول‌های گلیا، کل مدت زمان تشنج (SD)، همچنین مدت زمان مرحله ۴ و ۵ تشنج (S5D) به طور معناداری کاهش یافته است ( $P < 0.01$ ،  $P < 0.05$ ، شکل ۳ و ۴).

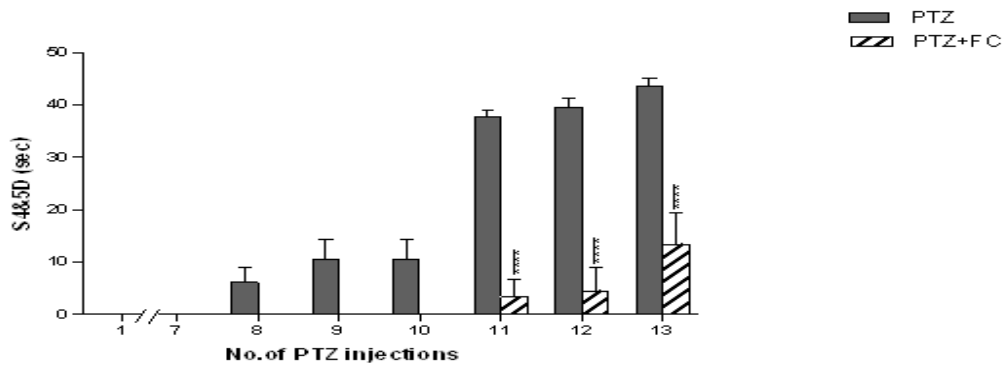
قبل از هر تزریق پنتیلین تترازول، مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله ۴ تشنج (S4L) را به طور معناداری افزایش می‌دهد. تحلیل‌های آماری آنالیز واریانس دوطرفه افزایش معناداری را در مدت زمان سپری شده تا وقوع مرحله چهارم تشنج نسبت به گروه پنتیلین تترازول نشان داد ( $P < 0.001$ ، شکل ۲).



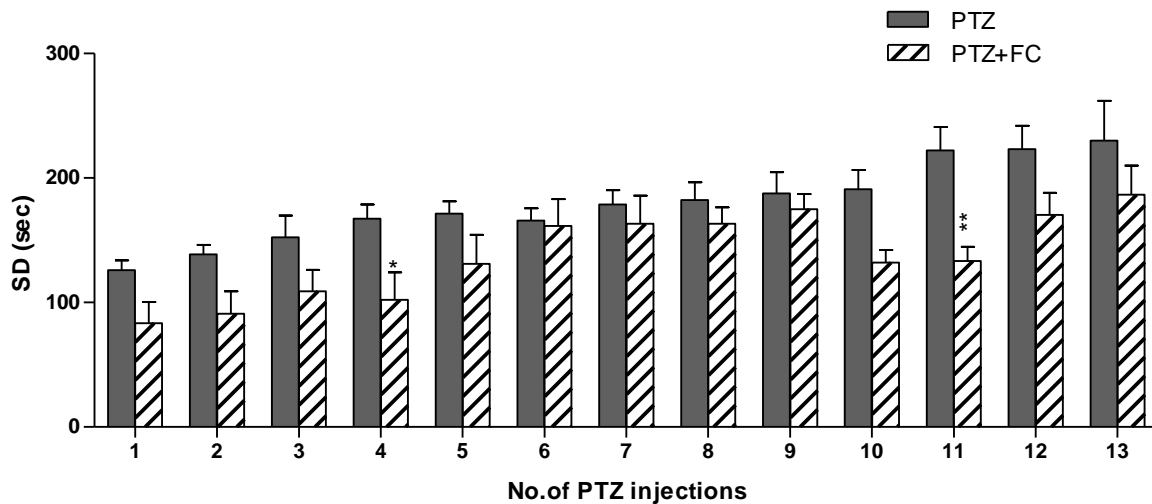
شکل ۱. مقایسه مرحله حمله تشنجی (SS) بین گروه دریافت‌کننده پنتیلین تترازول (PTZ)، ( $n=9$ ) و گروه دریافت‌کننده فلونوروسیترات (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق پنتیلین تترازول ( $n=9$ ). مهار سلول‌های گلیا با فلونوروسیترات سبب کاهش معناداری در مرحله حمله تشنج (SS) طی روند القای کیندلینگ شیمیایی شد. داده‌ها به صورت (Mean±SEM) نشان داده شده است ( $***P < 0.001$ ,  $**P < 0.01$  &  $*P < 0.05$ ).



شکل ۲. مقایسه مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج (S4L) بین گروه PTZ ( $n=9$ ) و گروه دریافت‌کننده فلونوروسیترات (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ ( $n=9$ ). مهار سلول‌های گلیا با فلونوروسیترات سبب افزایش معناداری در مدت زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج (S4L) طی روند القای کیندلینگ شیمیایی شد. داده‌ها به صورت (Mean±SEM) نشان داده شده است ( $***P < 0.001$ ).



شکل ۳. مقایسه مدت‌زمان مرحله‌های چهار و پنج تشنج (S5D) بین گروه PTZ (n=۹) و گروه فلوئوروسیترات (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ (n=۹). مهار سلول‌های گلیا با فلوئوروسیترات سبب کاهش معنادار مدت‌زمان مرحله‌های چهار و پنج تشنج شد. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است (\*\*P<0.001).



شکل ۴. مقایسه کل مدت‌زمان تشنج (SD) بین گروه PTZ (n=۹) و گروه دریافت‌کننده فلوئوروسیترات (۱ نانومول در ۱ میکرولیتر) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ (n=۹). مهار سلول‌های گلیا با فلوئوروسیترات سبب کاهش کل مدت‌زمان تشنج طی روند القای کیندلینگ شیمیایی شد. داده‌ها به صورت Mean±SEM نشان داده شده است (\*\*P<0.01 & \*P<0.05).

با توجه به اثر مهار سلول‌های گلیا در کاهش مرحله حمله تشنجی (SS)، مدت‌زمان مرحله ۴ و ۵ تشنج (S5D) و مدت‌زمان کل تشنج (SD) و نیز افزایش مدت‌زمان تأخیر تا بروز مرحله چهارم تشنج (S4L) می‌توان نتیجه گرفت که مهار سلول‌های گلیا گسترش فعالیت شبه‌صرعی در سیستم عصبی را به تعویق می‌اندازد و سبب خاموش کردن سریع‌تر فعالیت بیش‌ازحد نورون‌ها می‌شود.

یکی از کمیت‌های تشنجی که در این مطالعه ارزیابی شد، کمیت مرحله حمله تشنجی (SS) بود. مشخص شد که مهار سلول‌های گلیا، سبب کاهش آخرین مرحله حمله مشاهده‌شده در حیوانات شده است؛ بنابراین، به‌نظر می‌رسد مهار این سلول‌ها توانسته است از انتشار فعالیت تشنجی به

## بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که مهار سلول‌های گلیا سبب کاهش رفتارهای تشنجی در مدل صرعی کیندلینگ شیمیایی القاشده با پنتیلین تترازول می‌شود. تزریق فلوئوروسیترات (مهارکننده اختصاصی سلول‌های گلیا) قبل از هر بار تزریق پنتیلین تترازول، بروز رفتار تشنج را تا حد زیادی تحت تأثیر قرارداد، به‌طوری که سبب افزایش مدت‌زمان تأخیر تا بروز مرحله ۴ تشنج شد. همچنین، مهار سلول‌های گلیا سبب کاهش مدت‌زمان کل تشنج (SD)، زمان مرحله‌های ۴ و ۵ تشنج و کاهش بروز متوسط مرحله‌های حمله تشنجی (SS) شد.

(آکوپورین) دانست. از آنجا که بروز تشنج به تغییرات فضای خارج سلول (ECS) وابسته است [۲۰]، به نظر می‌رسد که حذف کانال‌های آب باعث افزایش ECS و به این ترتیب باعث افزایش آستانه تشنج می‌شود [۲۰].

آستروسیت‌ها گیرنده‌های مختلفی مانند گیرنده‌های یونوتروپیکی و متابوتروپیکی گلوتامات را بیان می‌کند. از طرفی، گیرنده‌های متابوتروپیکی مسئول افزایش  $Ca^{2+}$  در آستروسیت‌هاست. فعال‌سازی گیرنده متابوتروپیکی نوع پنج منجر به افزایش  $Ca^{2+}$  درون سلولی می‌شود. افزایش  $Ca^{2+}$  ممکن است باعث آغاز نوسان و انتشار موج در شبکه آستروسیتی، همچنین فعال‌شدن کانال‌های یونی وابسته به  $Ca^{2+}$  و القای آزادسازی گلوتامات از آستروسیت‌ها شود. شواهد نشان می‌دهد که در پاسخ به فعالیت عصبی غلظت یون  $Ca^{2+}$  گلیا افزایش پیدا می‌کند. این امر آغازگر رهاشدن ترانسمیترهای شیمیایی از گلیاست و موجب تنظیم بازخوردی فعالیت عصبی و قدرت سیناپسی می‌شود [۹]. در این مطالعه ممکن است یکی از سازوکارهای دخیل که مانع از عمومی شدن تشنج شده است، حذف عملکرد گیرنده‌های یونوتروپیکی و متابوتروپیکی گلوتامات و عدم فعال‌شدن کانال‌های یونی وابسته به  $Ca^{2+}$  و مهار القای آزادسازی گلوتامات از آستروسیت‌ها باشد.

به دنبال فعالیت نورون، امواج کلسیمی باعث رهاشدن آدنوزین تری فسفات از آستروسیت به فضای خارج سلولی می‌شود [۲۱]. آدنوزین تری فسفات جزئی مهم از سیگنالینگ آستروسیتی است و نقش مهمی در تعامل گلیال-نورونی دارد. انرژی لازم برای فعالیت نورون‌ها را فراهم می‌کند و فعالیت سیناپسی قوی به مدت طولانی حفظ می‌شود [۹]. مهار گلیاها با کاهش سطح انرژی لازم برای فعالیت نورون‌ها یکی از سازوکارهای دخیل در پایین آمدن سطح تحریک‌پذیری نورون‌ها، به تعویق افتادن تشنج و عدم انتشار آن باشد.

### نتیجه‌گیری

به طور کلی، نتایج این تحقیق نشان داد که مهار سلول‌های گلیا قبل از هر بار تزریق پنتیلن تترازول، روی مراحل رفتاری تشنج‌های القاشده در مدل کیندلینگ شیمیایی تأثیر دارد، به طوری که مدت‌زمان تأخیر تا عمومی شدن تشنج را افزایش می‌دهد و سبب کاهش متوسط مرحله حمله تشنج، همچنین مدت‌زمان تشنج می‌شود. به بیان دیگر مهار سلول‌های گلیا از گسترش فعالیت تشنجی از کانون تشنج به نواحی مختلف و ژنرالیزه شدن تشنج جلوگیری می‌کند. همچنین، پس از شروع این فعالیت در نورون‌ها سبب مهار آن و در نتیجه کاهش مدت‌زمان تشنج می‌شود. شاید بتوان نتیجه گرفت که اگرچه در

نواحی مختلف مغزی ممانعت به عمل آورد. احتمالاً، با مهار سلول‌های گلیا از انتقال موج تشنجی به ناحیه پری‌فرونتال و مسئول انتشار و عمومی شدن تشنج [۱۵] ممانعت می‌شود. فلوئوروسیترات زمان شروع تشنجات تونیک کلونیک را به تعویق می‌اندازد. کمیت S4L نشان‌دهنده زمان لازم برای عمومی شدن تشنج است و طولانی‌شدن آن حاکی از تأخیر در ایجاد تشنج عمومی است [۱۵]. این نتیجه نشان می‌دهد مهار سلول‌های گلیا توانسته است با عمومی شدن تشنج مقابله کند و آن را به تعویق اندازد. به نظر می‌رسد که فلوئوروسیترات با کاهش فعالیت یا سطح تحریک‌پذیری نورون‌ها سبب کاهش گسترش امواج به نواحی حرکتی شده است. به عبارت دیگر، مهار سلول‌های گلیا با ایجاد تحریک‌پذیری افزایش یافته مقابله کرده است و سعی در برقراری تعادل مجدد در سیستم را دارد.

با وجود پیشرفت‌های بسیار در عرصه پزشکی، سازوکارهای بیماری صرع و اختلالات تشنجی به خوبی شناخته نشده است [۱۶]. مشخص شده است که نمی‌توان همه وقایع سیستم عصبی را فقط حاصل تغییرات ناشی از سلول‌های عصبی دانست. با توجه به نقش‌های مهم سلول‌های گلیا در سیستم عصبی و تعامل آن‌ها با نورون‌ها، مطالعات روی نقش این سلول‌ها در ایجاد یا مهار تحریک‌پذیری سیستم عصبی در شناخت سازوکارهای بیماری صرع کمک می‌کند. تحقیقات نشان می‌دهد که سلول‌های گلیا در انتقال سیناپسی، تنظیم غلظت میانجی‌های عصبی در شکاف سیناپسی، بافرینگ پتاسیم در فضای سیناپسی، آزادسازی فاکتورهای مانند آدنوزین تری فسفات که عملکرد پیش سیناپسی را تنظیم می‌کند و حتی در آزادسازی خود میانجی‌های عصبی شرکت می‌کند [۱۷]. آستروسیت‌ها فراوان‌ترین و متنوع‌ترین سلول‌های گلیا در سیستم اعصاب مرکزی است. آستروسیت با چندین سیناپس مجاور خود ارتباط برقرار می‌کند و ممکن است کنترل‌کننده موضعی عمل کند [۶].

یکی از مهم‌ترین و البته ناشناخته‌ترین روش‌هایی که سلول‌های گلیا در تنظیم تحریک‌پذیری عصبی نقش دارد، تنظیم غلظت نوروترانسمیترها و یون‌ها به خصوص پتاسیم، همچنین میزان آب فضای خارج سلولی با کمک کانال‌های آب (آکوپورین) اختصاصی در این سلول‌هاست. این کانال‌ها انتقال آب را تنظیم می‌کند؛ بنابراین، در شرایط پاتولوژیکی که با تغییرات در فضای خارج سلول تعدیل می‌شود، مثل آستانه تشنج، در بیماری صرع درگیر است [۱۸، ۱۹]؛ در نتیجه ممکن است در این مطالعه با توجه به تعویق افتادن تشنج بتوان یکی از سازوکارهای احتمالی را حذف عملکرد کانال‌های آب



دانشجوی کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی، مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی است که بدین‌وسیله نویسندگان از مسئولان آن دانشگاه تشکر و سپاسگزاری می‌کنند. همچنین، نویسندگان مقاله به سبب انجام تحقیق در مرکز تحقیقات علوم اعصاب از استاد بزرگوار سرکار خانم دکتر معتمدی تقدیر و تشکر می‌کنند.

شرایط فیزیولوژیکی سلول‌های گلیا در برقراری تعادل در سیستم عصبی نقش دارد، در شرایط پاتولوژیکی نظیر صرع از طریق تعامل با نورون‌ها به افزایش تحریک‌پذیری سیستم عصبی کمک می‌کند.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان‌نامه زهره توسلی،

#### References

- [1] White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1999; 40(5): 2-10.
- [2] Fathollahi Y, Motamedi F, Semnianian S, Zardoshti M. Repeated administration of pentylenetetrazol alters susceptibility of rat hippocampus to primed-burst stimulation: evidence from in vitro study on CA1 of hippocampal slices. *Brain Research*, 1996; 738(1): 138-41.
- [3] Harding AJ, Das A, Kril JJ, Brooks WS, Duffy D, Halliday GM. Identification of families with cortical Lewy body disease. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 2004; 128(1): 118-22.
- [4] Natelson S, Miletich DJ, Seals CF, Visintine DJ, Albrecht RF. Clinical biochemistry of epilepsy. I. Nature of the disease and a review of the chemical findings in epilepsy. *Clinical Chemistry*, 1979; 25(6): 889-97.
- [5] Wetherington J, Serrano G, Dingleline R. Astrocytes in the epileptic brain. *Neuron*, 2008; 58(2): 168-78.
- [6] Todd KJ, Serrano A, Lacaille JC, Robitaille R. Glial cells in synaptic plasticity. *Journal of Physiology*, 2006; 99(2): 75-83.
- [7] Clasadonte J, Dong J, Hines DJ, Haydon PG. Astrocyte control of synaptic NMDA receptors contributes to the progressive development of temporal lobe epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States America*, 2013; 110(43): 17540-5.
- [8] Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: glia—more than just brain glue. *Nature*, 2009; 457(7230): 675-7.
- [9] Volterra A, Steinhäuser C. Glial modulation of synaptic transmission in the hippocampus. *Glia*, 2004; 47(3): 249-57.
- [10] Amiri M, Bahrami F, Janahmadi M. Functional contributions of astrocytes in synchronization of a neuronal network model. *Journal of Theoretical Biology*, 2012; 292: 60-70.
- [11] Seifert G, Carmignoto G, Steinhäuser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy. *Brain Research Reviews*, 2010; 63(1): 212-21.
- [12] Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnianian S, Hajezadeh S, Mirnajafizadh J. Differential effects of pentylenetetrazol-kindling on long-term potentiation of population excitatory postsynaptic potentials and population spikes in the CA1 region of rat hippocampus. *Brain Research*, 2001; 898(1): 82-90.
- [13] Hansen SL, Sperling BB, Sánchez C. Anticonvulsant and antiepileptogenic effects of GABA A receptor ligands in pentylenetetrazole-kindled mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2004; 28(1): 105-13.
- [14] Hassel B, Paulsen RE, Johnsen A, Fonnum F. Selective inhibition of glial cell metabolism in vivo by fluorocitrate. *Brain Res*, 1992; 576(1): 120-4.
- [15] Lorke D. A new approach to practical acute toxicity testing. *Archives of Toxicology*, 1983; 54(4): 275-87.
- [16] Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of neural science. New York: McGraw-Hill, 2000.
- [17] Parpura V, Heneka MT, Montana V, Oliet SH, Schousboe A, Haydon PG, Stout RF, Spray DC, Reichenbach A, Pannicke T, Pekny M. Glial cells in (patho) physiology. *Journal of Neurochemistry*, 2012; 121(1): 4-27.
- [18] Scharfman HE, Binder DK. Aquaporin-4 water channels and synaptic plasticity in the hippocampus. *Neurochemistry International*, 2013; 63(7): 702-11.
- [19] Hsu MS, Seldin M, Lee DJ, Seifert G, Steinhäuser C, Binder DK. Laminar-specific and developmental expression of aquaporin-4 in the mouse hippocampus. *Neuroscience*, 2011; 178: 21-32.
- [20] Binder DK, Yao X, Verkman AS, Manley GT. Increased seizure duration in mice lacking aquaporin-4 water channels. *Acta Neurochirurgica Supplement*, 2006; 96: 389-92.
- [21] Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends in Neurosciences*, 1999; 22(5): 208-15.