مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۷، شماره ۳ و ٤، بهار و تابستان ۱۳۸۵

بررسی اثرات سایمتیدین بر فعالیت حرکتی در موش‌های سوری: ارزیابی نقش گیرنده‌های اوپیوییدی

حسین میلادی گرجی[1*](M.Sc)، علی رشیدی‌پور[1](Ph.D)، محمد فروزش‌فرد[2](M.D)، عباسعلی طاهریان[1](M.D)، عباسعلی وفایی[1](Ph.D)، حسن صادقی[1](B.Sc)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی*

۲- *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)، گروه بی‌هوشی*

چکیده

سابقه و هدف: گزارش‌های متناقضی در مورد نقش سایمتیدین در فعالیت حرکتی وجود دارد. از طرفی شواهد ضد و نقیضی مبنی بر تعامل سایمتیدین و سیستم اوپیوییدی روی فعالیت حرکتی وجود دارد. از این‌رو، هدف این مطالعه بررسی اثرات سایمتیدین در فعالیت حرکتی موش سوری و نقش گیرنده اوپیوییدی در این اثرات است.

مواد و روش‌ها: در این طرح از ۳۶ سر موش سوری نر در ۶ دسته شش‌تایی با وزن ۳۰- ۲۵ گرم استفاده شد. داروهای سایمتیدین (۵۰mg/kg) و مورفین (۵mg/kg) بر اساس اهداف مورد نظر به صورت داخل صفاقی و نالوکسان (۲mg/kg) به صورت زیرجلدی تزریق گردیدند. موش‌های سوری بعد از ۲۵ دقیقه تزریق داروها به داخل قفس مورد نظر که به یک سیستم مونیتورینگ مادون قرمز متصل به کامپیوتر مجهز بود گذاشته شدند. فعالیت حرکتی هر حیوان به مدت سی دقیقه ثبت گردید.

یافته‌ها: سایمتیدین نسبت به گروه کنترل موجب کاهش فعالیت حرکتی در موش‌ها گردید که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار است (P= ۰/۰۰۰). نالوکسان تأثیر معنی‌داری در فعالیت حرکتی ناشی از سایمتیدین نداشت. فعالیت‌های حرکتی در موش‌های دریافت کننده مورفین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت. سایمتیدین نیز موجب تغییر معنی‌داری در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین نگردید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های فوق نشان می‌دهند که سایمتیدین فعالیت حرکتی را در موش‌ها کم می‌کند و اثرات آن مستقل از سیستم اوپیوییدی اعمال می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فعالیت حرکتی، سایمتیدین، مرفین، گیرنده اوپیوییدی، گیرنده هیستامینی، نالوکسان

مقدمه

سایمتیدین دارای اثرات ضددردی خوبی در موش‌های سوری و نیز پس از عمل جراحی در بیماران بوده و مکانیسم آن وابسته به گیرنده هیستامینی یا اوپیوییدی نمی‌باشد [۲،۱]. بررسی‌های موجود نشان داد که گیرنده H_1 و H_2 هیستامینی در مغز پرندگان در کنترل خواب و بیداری دخالت دارد و هیستامین یکی از سیستم‌های نورونی برای حفظ بیداری است [۴،۳]. در مطالعه‌ای، پیش درمانی داخل اکومبنسی آنتاگونیست گیرنده H_1 (میپرامین) به‌طور قابل توجهی پرتحرکی ایجاد شده به‌وسیله هیستامین را بلوک کرد. برعکس آنتاگونیست گیرنده H_2 (SKF 93479) هیچ اثری روی رفتار حاصل از هیستامین نداشت [۵]. در مطالعه‌ای دیگر، تجویز

* نویسنده مسئول. تلفن: ۳۳۳۲۰۸۰- ۰۲۳۱، نمابر: ۳۳۳۱۵۵۱- ۰۲۳۱، E-mail: miladi331@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۱/۲۶؛ تاریخ پذیرش: ۸۵/۱/۳۰

Archive of SID
www.SID.ir

مرکزی مپیرامین یا سایمتیدین در رت‌ها موجب کاهش فعالیت‌های حرکتی نگردید [۶].

در گزارشی آمده است که تزریق سایمتیدین به داخل هسته اکومبنس (استریا ترمینالیس) به‌طور قابل توجهی فعالیت حرکتی حاصل از مورفین را کاهش می‌دهد، ولی تزریق داخل بطن مغزی آن, موجب تغییر قابل توجهی در پرتحرکی ناشی از مورفین یا آمفتامین نمی‌گردد و کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H_1) نیز موجب کاهش اعمال فوق نمی‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهد که حرکات تحریکی ناشی از مواد مخدر ممکن است در هسته اکومبنس و ساختمان مجاور آن، بخشی به‌وسیله گیرنده H_2 هیستامینی میانجی‌گری شود [۷]. در مطالعه‌ای که در موش‌های وابسته به مورفین انجام گردید با تزریق داخل بطن مغزی هیستامین قبل از نالوکسان، تعداد پرش را در موش‌های معتاد کاهش و با تزریق داخل صفاقی سایمتیدین تعداد پرش افزایش یافت؛ بنابراین مکانیسم گیرنده H_2، ممکن است در تأثیر هیستامین بر پرش ناشی از نالوکسان در موش‌های وابسته به مورفین دخالت داشته باشد [۸].

در مطالعه‌ای دیگر زولانتیدین (آنتاگونیست H_2) به صورت زیرجلدی موجب کاهش فعالیت حرکتی ناشی از مورفین گردید [۹]. در گزارشی دیگر تزریق داخل صفاقی سایمتیدین موجب تغییر معنی‌داری در فعالیت حرکتی رت نگردید [۱۰]. در مطالعه‌ای آمده است، آنتاگونیست H_2 اثراتی روی رفتار حرکتی در موش سوری داشته که ممکن است وابسته به مکانیسم اوپیوییدی نیز باشد [۱۱].

لذا با توجه به این‌که گزارش‌های متناقضی در رابطه با نقش گیرنده H_2 هیستامینی در فعالیت‌های حرکتی وجود دارد, این مطالعه به منظور تعیین نقش سایمتیدین در فعالیت حرکتی موش سوری و اثرات متقابل آن با سیستم اوپیوییدی صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

۱) حیوانات. در این طرح از ۳۶ سر موش سوری نر با وزن ۳۰- ۲۵ گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب تقریباً ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی وتاریکی ۱۲ ساعته و با مصرف آزاد غذا و آب نگه‌داری می‌شدند.

۲) روش تزریق. داروها بر اساس اهداف مورد نظر به صورت داخل‌صفاقی و نالوکسان به صورت زیرجلدی تزریق گردیدند. دوز داروها و زمان تزریق بر اساس مطالعات قبلی [۲] تعیین شدند. پودر سایمتیدین، مرفین و هم‌چنین داروی نالوکسان در سالین رقیق گردیدند. در گروه‌های کنترل از سالین استفاده شد. پودر سایمتیدین از شرکت سهامی عام صنعتی کیمیدارو تهیه گردیده است که شرکت سازنده و کشورش به شرح زیر می‌باشد:

Changzhou Kangdali Pharma Co. LTD, Jiangsu, China

۳) روش ارزیابی فعالیت حرکتی. موش‌های سوری بعد از ۲۵ دقیقه تزریق داخل‌صفاقی داروها به داخل قفس مورد نظر که به یک سیستم مونیتورینگ مادون قرمز متصل به کامپیوتر مجهز بود گذاشته شد. فعالیت حرکتی هر حیوان به مدت سی دقیقه ثبت گردید.

۴) روش تجزیه و تحلیل داده‌ها. لازم به ذکر است از گروه‌های مورد بررسی در آزمایش ۱ در تجزیه و تحلیل آماری آزمایشات ۲ و ۳ استفاده شد. در تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات ثبت شده در کامپیوتر در آزمایش ۱ از آزمون t دانشجویی و در آزمایشات ۲ و ۳ از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و برای مقایسه بیش‌تر بین گروه‌ها، از تست توکی استفاده گردید. اختلاف $p<۰/۰۵$ بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

۵) آزمایش‌ها.

آزمایش ۱: بررسی نقش سایمتیدین بر فعالیت حرکتی. در این تجربه، ۲ گروه شش‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت.

Archive of SID

www.SID.ir

الف) سالین + سالین

ب) سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + سالین

تزریق اول، ۵ دقیقه قبل از تزریق دوم انجام شد. ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دوم، فعالیت حرکتی طبق روش ذکر شده در بالا به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد.

آزمایش ۲: بررسی نقش نالوکسان بر فعالیت حرکتی ناشی از سایمتیدین. در این تجربه ۴ گروه شش‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت.

الف) سالین + سالین

ب) نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + سالین

ج) سالین + سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

د) نالوکسان + سایمتیدین

تزریق اول بلافاصله قبل از تزریق دوم انجام شد. ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دوم، فعالیت حرکتی طبق روش ذکر شده در بالا به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد. برای گروه الف و ج از داده‌های آزمایش ۱ استفاده شد.

آزمایش ۳: بررسی اثرات سایمتیدین بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین. در این تجربه ۴ گروه شش‌تایی موش سوری به ترتیب زیر مورد بررسی قرار گرفت.

الف) سالین + سالین

ب) سالین + مرفین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

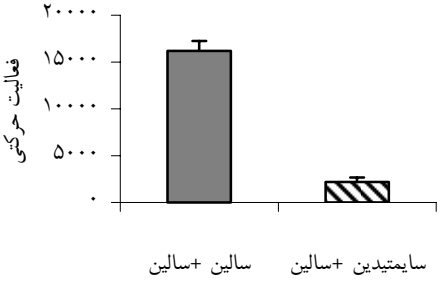
ج) سایمتیدین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + سالین

د) سایمتیدین + مرفین

تزریق اول ۵ دقیقه قبل از تزریق دوم انجام شد. ۲۰ دقیقه بعد از تزریق دوم، فعالیت حرکتی طبق روش ذکر شده در بالا به مدت ۳۰ دقیقه ارزیابی شد. برای گروه الف و ج از داده‌های آزمایش ۱ استفاده شد.

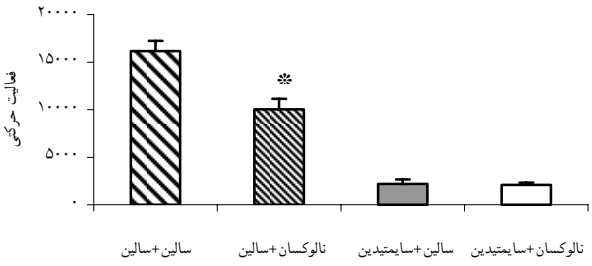
نتایج

نتایج آزمایش ۱. همان‌طوری که در نمودار ۱ دیده می‌شود سایمتیدین نسبت به گروه کنترل موجب کاهش فعالیت حرکتی در موش‌ها گردید که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار است (P=۰/۰۰۰ و t=۱۱/۷۴).



نمودار ۱. بررسی نقش سایمتیدین بر فعالیت حرکتی در موش سوری. فعالیت حرکتی در هر گروه در سی دقیقه ثبت گردید.

نتایج آزمایش ۲. آنالیز واریانس یک‌طرفه حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها بود (P= ۰/۰۰۰، f(۳و۱۰)=۷۴/۸۴). آنالیز بعدی نشان داد هرچند نالوکسان به تنهایی منجر به کاهش فعالیت حرکتی در موش‌ها می‌شود (P= ۰/۰۰۰)، ولی اثری بر پاسخ ایجاد شده توسط سایمتیدین ندارد.

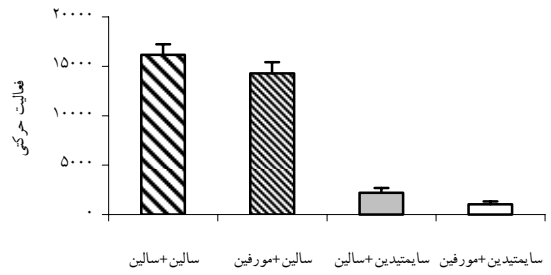


نمودار ۲. بررسی نقش نالوکسان بر فعالیت حرکتی ناشی از سایمتیدین در موش سوری. فعالیت حرکتی در هر گروه در سی دقیقه ثبت گردید.

نتایج آزمایش ۳. آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد مورفین به تنهایی اثری بر فعالیت حرکتی در موش‌ها نداشت. سایمتیدین نیز تأثیر معنی‌داری در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین نداشت.

Archive of SID

www.SID.ir



نمودار ۳. بررسی اثرات سایمتیدین بر فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در موش سوری. فعالیت حرکتی در هر گروه در سی دقیقه ثبت گردید.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که سایمتیدین موجب کاهش معنی‌داری در فعالیت‌های حرکتی ثبت شده در موش‌های سوری گردید (نمودار ۱).

نتایج این مطالعه منطبق با برخی گزارشات محققان دیگر می‌باشد. در مطالعه‌ای، تزریق داخل بطن مغزی دو آنتاگونیست H_2 مجزا از نظر ساختمانی (سایمتیدین و BMY25,368) موجب کاهش فعالیت حرکتی در موش‌های سوری گردید و این اثرات آنتاگونیستی H_2 به‌وسیله تزریق آگونیست H_2 (ایمپرومیدین) تقلیل یافت. موقعی که کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1) به تنهایی تجویز شد، هیچ اثری روی فعالیت حرکتی نداشت. در مطالعه‌ای دیگر، تجویز هم‌زمان آزاد کننده هیستامین مرکزی (تیوپرامید به صورت داخل صفاقی) و سایمتیدین (به صورت داخل بطن مغزی) موجب کاهش زمان صرف شده در منطقه روشن دستگاه سنجش اضطراب گردید؛ یعنی موجب ایجاد بی‌حرکتی و اضطراب در موش سوری گردید [۱۲]. هم‌چنین Dimaprit و ۴-متیل هیستامین (دو آگونیست گیرنده H_2)، موجب افزایش فعالیت حرکتی در رت‌هایی گردیدند که با ترانیل‌سیپرومین (مهارکننده منوآمینو اکسیداز) پیش‌درمانی شده بودند [۱۳].

بنابراین گیرنده‌های هیستامینرژیک به‌خصوص H_2، ممکن است اعمال مهمی را روی مکانیسم خواب و بیداری میانجی‌گری نمایند [۱۴]. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۲ نفر افراد سالم به‌صورت دوسوکور انجام شد، سایمتیدین با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به مدت یک هفته موجب افزایش به‌نسبت کمی در خواب گردید و هیچ اثر قابل توجهی روی پارامتر تنفسی وابسته به خواب نداشت [۱۵]. در مطالعه‌ای که توسط پژوهش‌گر بر روی کنترل درد پس از عمل جراحی با سایمتیدین انجام گردید، مشاهده شد که دریافت‌کنندگان سایمتیدین با یک دوز ۵ mg/kg در مقایسه با گروه مورفین و گروه سایمتیدین+ مورفین راحت به خواب می‌رفتند و مدت زمان بیش‌تری را در خواب بودند [۱]. در مطالعه‌ای دیگر سایمتیدین با دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم موجب افزایش خواب با امواج آهسته در افراد سالم گردید، در حالی‌که رانیتیدین تأثیری نداشت [۱۶].

هم‌چنین نمودار ۲ در پژوهش حاضر نشان داد نالوکسان موجب کاهش فعالیت‌های حرکتی در موش‌های سوری گردیده و نسبت به گروه کنترل (سالین +سالین) اختلاف معنی‌داری دارد. بنابراین بخشی از فعالیت‌های حرکتی حیوانات ممکن است از طریق گیرنده اوپیوییدی انجام گیرد. در این پژوهش، نالوکسان تغییری در فعالیت حرکتی موش‌های دریافت کننده سایمتیدین نسبت به گروه سالین +سایمتیدین ایجاد نکرد.

نتایج پژوهش حاضر در نمودار ۳ نیز نشان داد که فعالیت‌های حرکتی گروه مورفینی نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. هرچند فعالیت حرکتی در این گروه نسبت به گروه سالین کاهش مختصری را نشان می‌دهد، ولی از نظر آماری معنی‌دار نیست. سایمتیدین نیز موجب کاهش مختصری در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین گردید (اثر معنی‌داری نداشت)، که احتمالاً به خاطر اثر تجمعی این دو دارو می‌باشد.

در گزارشی آمده است با تزریق داخل اکومبنسی سایمتیدین به‌طور قابل توجهی فعالیت‌های حرکتی ناشی از مواد مخدر کاهش می‌یابد ولیکن تزریق داخل بطن مغزی سایمتیدین تغییرات قابل توجهی در پرتحرکی حاصل از مورفین ایجاد نمی‌کند و تزریق نالوکسان به داخل هسته اکومبنس یا بطن مغزی نیز موجب حذف حرکات ناشی از مورفین در رت می‌گردد. در همین مطالعه آمده است

Archive of SID

www.SID.ir

کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1)، تأثیری بر فعالیت حرکتی حاصل از مورفین ندارد [۷]. بنابراین حرکات تحریکی ناشی از مورفین در هسته اکومبنس و ساختمان‌های مجاور ممکن است علاوه بر گیرنده اوپیوییدی، بخشی به‌وسیله گیرنده H_2 میانجی‌گری شود [۷]. همچنان‌که براساس مطالعات قبلی، تزریق مورفین به‌صورت داخل مغزی موجب افزایش آزاد سازی هیستامین و فعال شدن گیرنده H_2 در ناحیه مغزی می‌گردد [۱،۱۷].

با توجه به نتایج پژوهش حاضر احتمالاً سایمتیدین تغییری در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در سیستم اعصاب محیطی ایجاد نمی‌کند و این اثر مستقل از سیستم اوپیوییدی می‌باشد. بنابراین با توجه به مطالعات قبلی مبنی بر نقش گیرنده H_2 هیستامینی در فعالیت حرکتی ناشی از مورفین در سیستم اعصاب مرکزی، می‌توان گفت گیرنده H_2 هیستامینی در فعالیت حرکتی حیوانات در سطح سیستم اعصاب محیطی و مرکزی نقش دارد.

نتیجه‌گیری.

سایمتیدین به‌صورت تزریق داخل صفاقی نیز موجب کاهش فعالیت حرکتی در موش‌ها گردیده و می‌تواند اثر خواب‌آوری داشته باشد که احتمالاً ناشی از اثر بلوک کنندگی گیرنده H_2 هیستامینی بوده و مستقل از سیستم اوپیوییدی می‌باشد.

منابع

[۱] فروزش‌فرد محمد، میلادی‌گرجی حسین. تعیین اثر ضددردی سایمتیدین در کنترل درد بعد از عمل جراحی و مقایسه اثر آن با مورفین. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (کومش)، پاییز و زمستان ۱۳۸۴؛ جلد ۷، شماره ۱و۲؛ صفحات ۶-۱.

[۲] میلادی‌گرجی حسین، رشیدی‌پور علی. نقش کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP و گیرنده‌های اوپیوییدی بر اثرات ضددردی سایمتیدین در موش سوری. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، پاییز ۱۳۸۳؛ جلد ۳، شماره ۴؛ صفحات ۲۱۵-۲۰۷.

[3] Watanabe T. Studies on histamine with L-histidine decarboxylase, a histamine-forming enzyme, as a probe: from purification to gene knockout. Nippon Yakurigaku Zasshi, 2001; 118(3):159-69.

[4] Nistico G, Rotiroti D, De Sarro A, Naccari F, Stephenson JD. Central effects of histamine and H1 and H2 receptors agonists and antagonists after intraventricular infusion in fowls. Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1980; 27(3):431-50.

[5] Bristow LJ, Bennett GW. Biphasic effects of intra-accumbens histamine administration on spontaneous motor activity in the rat; a role for central histamine receptors. Br J Pharmacol, 1988; 95(4):1292-302.

[6] Magrani J, de Castro e Silva E, Varjao B, Duarte G, Ramos AC, Athanazio R, et al. Histaminergic H1 and H2 receptors located within the ventromedial hypothalamus regulate food and water intake in rats. Pharmacol Biochem Behav, 2004; 79(1):189-98.

[7] Mickley GA. Histamine H2 receptors mediate morphine-induced locomotor hyperactivity of the C57BL/6J mouse. Behav Neurosci, 1986; 100(1):79-84.

[8] Zarrindast MR, Assadi E, Oryan S, Torkaman-Boutorabi A, Sahebgharani M. Influence of histamine, cimetidine and pyrilamine on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. Eur J Pharmacol, 2003; 471(2):105-12.

[9] Gogas KR, Hough LB, Eberle NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ, et al. A role for histamine and H2-receptors in opioid antinociception. J Pharmacol Exp Ther, 1989; 250(2):476-84.

[10] Rastogi SK, McMillan DE. The effects of cimetidine on schedule-controlled responding and locomotor activity in rats. Pharmacol Biochem Behav, 1984; 20(1):63-7.

[11] Leza JC, Lizasoain I, Lorenzo P. Effects of antihistaminics on locomotor activity in mice. Comparison with opiate and amphetamine-induced hyperactivity. Gen Pharmacol, 1991; 22(2):293-6.

[12] Yuzurihara M, Ikarashi Y, Ishige A, Sasaki H, Maruyama Y. Anxiolytic-like effect of saiboku-to, an oriental herbal medicine, on histaminergics-induced anxiety in mice. Pharmacol Biochem Behav, 2000; 67(3):489-95.

[13] Nowak JZ, Bielkiewicz B, Lebrecht U, Kordecka A, Maslinski C. Effects of the histamine H2-receptor agonists dimaprit and 4-methylhistamine on the central noradrenaline and serotonin system. Agents Actions, 1980; 10(1 Pt 2):167-72.

[14] O'Neill KA, Gertner SB. Effects of centrally administered H2 antagonists in the behavioral despair test. Psychopharmacology (Berl), 1986; 90(2):190-2.

[15] Orr WC, Duke JC, Imes NK, Mellow MH. Comparative effects of H2-receptor antagonists on subjective and objective assessments of sleep. Aliment Pharmacol Ther, 1994; 8(2):203-7.

[16] Nicholson AN, Pascoe PA, Stone BM. Histaminergic systems and sleep. Studies in man with H1 and H2 antagonists. Neuropharmacology, 1985; 24(3):245-50.

[17] Hough LB, Nalwalk JW. Inhibition of morphine antinociception by centrally administered histamine H2 receptor antagonists. Eur J Pharmacol, 1992; 215(1):69-74.

Archive of SID

www.SID.ir