Archive of SID

اثر آگونیست ها و آنتاگونیست های مختلف گیرنده هیستامینی بر آستانه درد ایجاد شده با صفحه داغ و**Writhing** شکمی درموش ها

داوود فرزین (Ph.D.) * لادن اصغري ** مهوش نوروزي **

چکیده

سابقه و هدف: هیستامین یک نروترانسمیتر در مغز پستانداران می باشد که از طریق تحریک سه نوع گیرنده (H_1، H_2 و H_3) اثرات فیزیولوژیک خود را بر سلول های هدف اعمال می کند. امروزه گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد هیستامین در تعدیل انتقال درد نقش دارد. برای مشخص کردن نقش گیرنده های هیستامینی در تعدیل روند درد مطالعه حاضر طراحی گردید.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر اثر آگونیست ها و آنتا گونیست ها ی مختلف گیرنده هستامینی بر آستانه درد در موش ها با استفاده از تست های حرارتی (صفحه داغ) و شیمیایی (Writhing ایجاد شده توسط اسید استیک) مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: تزریق داخل مغزی آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی ، HTMT (۵۰ میکروگرم/ موش) موجب یک Hypernociception معنی دار درتست های صفحه داغ و Writhing شد. این دوز از HTMT فاقد اثر معنی دار بر هماهنگی حرکتی در تست Rota rod بود. تزریق داخلی صفاقی آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامینی ، دکس کلرفنیرآمین (۳۰و۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) و دیفن هیدرامین(۲۰و ۴۰ میلی گرم/ کیلوگرم)موجب یک Antinociception وابسته به دوز در هر دو تست صفحه داغ و Writhing گردید ولی از آنجایی که تمام دوزهای دیفن هیدرامین به کار گرفته شده در این آزمایش موجب اختلال حرکتی در تست Rota rod شد، به نظر می رسد که اثر ضد دردی دیفن هیدرامین یک اثر ضد دردی واقعی نمی باشد. تزریق HTMT در ترکیب بادکس کلرفنیرآمین (۲۰ میلی گرم / کیلوگرم ، داخل صفاقی) آستانه درد در تست صفحه داغ را تغییر نداد. آگونیست گیرنده H_2 هیستامینی ، Dimaprit (۵۰ و۱۰۰ میکروگرم / موش، داخل مغزی) و آنتاگونیست های گیرنده H_2 هیستامینی، رانیتیدین (۵۰ و۱۰۰ میکروگرم / موش، داخل مغزی) آستانه درد ایجاد شده توسط صفح داغ و اسید استیک را افزایش دادند. آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit (۲۵ و۵۰ میلی گرم / کیلو گرم، داخل صفاقی) و آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، Thioperamide (۲۵ و۵۰ میلی گرم / کیلوگرم، داخل صفاقی) به ترتیب آستانه درد در تست صفحه داغ را کاهش یا افزایش دادند. تزریق Thioperamide (۲۵ میلی گرم / کیلو گرم، داخل صفاقی) به طور معنی داری اثر Hyperalgesia ایجاد شده با Imetit را آنتاگونیزه نمود.

استنتاج: این نتایج پیشنهاد می کنند که مکانیسم های گیرنده های هیستامینی بر روند درد ایجاد شده توسط صفحه داغ نقش تعدیلی دارند.

واژه های کلیدي: درد، تست صفحه داغ ، تست Writhing، تست Rota rod، هیستامین ، موش

* متخصص فارماکولوژی، استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی ✉ : ساری – بلوار خزر، دانشکده پزشکی

** دانشجوی رشته پزشکی دانشکده پزشکی ساری

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

هیستامین یک نوروترانسمیتر در مغز پستانداران می باشد(۲،۱). هیستامین اثرات فیزیولوژیک خود را بر روی سلول های هدف از طریق تحریک سه دسته از گیرنده ها موسوم به گیرنده های H_1 , H_2 و H_3 مستقر بر غشاء سیتوپلاسمی اعمال می کند (۵،٤،۳).

امروزه گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد هیستامین درتعدیل انتقال درد نقش دارد.برای مثال،تزریق داخل مغزی هیستامین تولید اثرات Antinociceptive یا Hypernociceptive وابسته به دوزیامحل تزریق می کند. تزریق داخل مغزی دوزهای پایین هیستامین ایجاد Hyperalgesia می نماید، درصورتی که دوزهای بالای آن ایجاد Analgesia می کند(۷،٦).تزریق هیستامین به Dorsal raphe nucleus ونواحی Periaqueductal grey ایجاد اثرضد دردی می کند، درصورتی که تزریق آن به Median raphe nucleus آستانه دردرا پایین می آورد(۸). این نتایج پیشنهادمی کندکه اثرات متضادمرکزی هیستامین بر روی آستانه دردممکن است ناشی ازتحریک گیرنده-های مختلف هیستامین باشد (۹،۷،۵). این مطالعه به منظور تعیین نقش گیرنده های مختلف هیستامینی درتعدیل روند درد ایجاد شده توسط صفحه داغ و Writhing ایجاد شده توسط اسید استیک صورت گرفته است.

مواد و روش ها

حیوانات

همه آزمایشات برروی موش های نر Swiss-Webster با وزن ۲۰ الی ۲۵ گرم انجام گرفت. حیوانات به صورت ۹ تایی در قفس های پلاستیکی در حیوانخانه دانشکده پزشکی با درجه حرارت ۲±۲۱ درجه سانتی گراد نگهداری می شدند. غذا و آب همیشه به جز در هنگام آزمایشات در اختیارحیوان قرارمی گرفت. ازهرحیوان نیز فقط یکبار استفاده می شد.

تست صفحه داغ

اثر داروها بر روند درد ایجاد شده با صفحه داغ به وسیله دستگاه Hot plate ساخت کارخانه Harvard انگلستان مورد بررسی قرار می گرفت. درجه حرارت صفحه داغ به صورت اتوماتیک توسط ترموستات دستگاه در ۰/۵ ± ۵۲/۵ درجه سانتی گراد تنظیم شده بود.موش ها به طور انفرادی بر روی صفحه داغ قرار داده می شدند و latency لیسیدن یا لگد زدن پا توسط حیوان در زمان های مختلف قبل یا پس از تزریق داروها توسط دستگاه ثبت می گردید.یک Cut-off time چهل و پنج ثانیه ای برای اجتناب از صدمه بافتی برای حیوان درنظر گرفته شد.

تست Writhing

در این تست محلول اسید استیک ۰/٦ درصد با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم از راه داخل صفاقی به موش ها تزریق می شد. سپس تعداد Writhe به مدت ۳۰ دقیقه پس از تزریق اسید استیک ثبت می گردید.

تست Rota rod

هماهنگی حرکتی حیوانات بر اساس زمان تحمل حیوان روی میله دوّار با یک دستگاه Rota rod (Harvard, UK) در سرعت ۱٦ دور در دقیقه ثبت می گردید. یک روز قبل از آزمایش، حیوانات برای تطابق با دستگاه دوبار روی میله دوّار قرار می گرفتند. در روز آزمایش فقط موش هایی که قادر بودند به مدت ۱۰۰ الی ۳۰۰ ثانیه (Cut-off time) روی میله دوّار تعادل

www.SID.ir

Archive of SID

خود را حفظ نمایند انتخاب می گردیدند. زمان تحمل حیوان قبل و بعد از تجویز داروها اندازه گیری می شد.

تزریق داخل مغزی

تزریق داخل مغزی برطبق روش Haley and McCormick (۱۰) با حجم محلول۵میکرولیتر انجام می گرفت.

داروها

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

دکس کلرفنیرآمین Dimapirt, (RBI,USA) (ICN,UK), دیفن هیدرامین HTMT, (RBI,USA) (Tocris Cookson,UK), Imetit (ICN,UK), رانیتیدین (Sigma,UK) و تیوپراماید (ICN,UK) .

در تمام موارد دوز داروها برای Base آنها گزارش شده است. داروها همگی در سالین حل شدند به جز HTMT که در یک قطره از اتانول حل و سپس با سالین رقیق شد. کنترل حامل در این مورد اتانول در سالین بود. داروهایی که از راه داخل صفاقی به کارگرفته می شدند همگی درحجم ۱۰میلی لیتر/کیلوگرم تزریق می گردیدند. به علت گزارشاتی مبنی بر نفوذ کم مشتقات تری فلورومتیل هیستامین به داخل مغز(۱۲،۱۱)، راه داخل مغزی برای تجویز آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT (۱۳،۱۲) به کارگرفته شد. دوز تجویزی HTMT براساس دوزهایی ازهیستامین هیدروکلرایدکه ایجاد درد یا اثرضد دردی می نمود، تنظیم شده است(۷). ازآنجایی که بیشتر لیگاندهای H_2 ترکیبات قطبی هستند و به طور ضعیفی وارد مغز می شوند(۱٤) بنابراین راه داخل مغزی برای رانیتیدین و Dimaprit مورد استفاده قرار گرفت. برای تیوپراماید و Imetit راه داخل صفاقی در نظر گرفته شد زیرا پس از تجویزمحیطی، این داروها می توانند از سد خونی- مغزی عبور نمایند و متعاقباً گیرنده های H_3 هیستامینی را تحت تأثیر قراردهند(۱۵،۱٦). به طورکلی دوز و زمان تزریق داروها براساس گزارشات مختلف در رابطه با مؤثر بودن این داروها از نظر فارماکولوژیکی تنظیم شده است (۲۰،۱۹،۱۸،۱۷،۱٦،۱۵،۹،۷،٦).

آنالیز آماری

نتایج به دست آمده درتست Writhing با استفاده از آنالیزواریانس یک طرفه(One-way ANOVA) و نتایج حاصل از تست های صفحه داغ و Rota rod با استفاده ازآنالیز مکرر واریانس(Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می گرفت. تفاوت با $P<0.05$ بین گروه های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی می شد.

نتایج

اثر HTMT، دکس کلرفنیرآمین و دیفن- هیدرامین بر آستانه درد

درآزمایش صفحه داغ، دوز داخل مغزی ۵۰ میکرو گرم/ موش از HTMT یک پاسخ Hypernociceptive ایجاد نمود ($F(7,5)= 6.689, P<0.0001$). در صورتی که دوز ۱۰۰ میکروگرم/ موش از این دارو ($F(7,5)= 1.901, P>0.0980$) تغییر معنی داری درپاسخ درد ایجاد نکرد (جدول شمارۀ۱). درتست Writhing تجویز دوز۵۰ میکروگرم/ موش نیز آستانه درد راکاهش داد ($F(2,15)= 4.280, P<0.338$) (تصویر شمارۀ۱). دوز ۵۰ میکروگرم/ موش ازHTMT در تست Rota rod تغییری در فعالیت حرکتی ایجاد نکرد ولی دوز۱۰۰

www.SID.ir

Archive of SID

میکروگرم/ موش آن موجب اختلال فعالیت حرکتی گردید ($F(7,5)=10.309,P<0.0001$) (تصویرشمارهٔ ۱). در تست صفحه داغ، تزریق داخل صفاقی دوزهای ۳۰ ($F(7,7)=14.832,P<0.0001$) و ٤٠ میلی گرم/کیلوگرم ($F(7,7)=19.959,P<0.0001$) از دکس کلرفنیرآمین یا دوزهای۲۰ ($F(7,7)=6.634,P<0.0001$) و ٤٠ میلی گرم/کیلوگرم ($F(7,7)=27.712,P<0.0001$) از دیفن هیدرامین آستانه درد را افزایش دادند. دوز۲۰میلی گرم/ کیلوگرم دکس کلرفنیرامین فاقد اثر ضد دردی بود ($F(7,7)=0.672,P>0.649$) (جدول شمارهٔ۱).

جدول شمارهٔ۱: اثر HTMT ، دکس کلرفنیرآمین(DEX) و دیفن هیدرامین (DIP) بر روی latency لیسیدن و لگد زدن در تست صفحه داغ

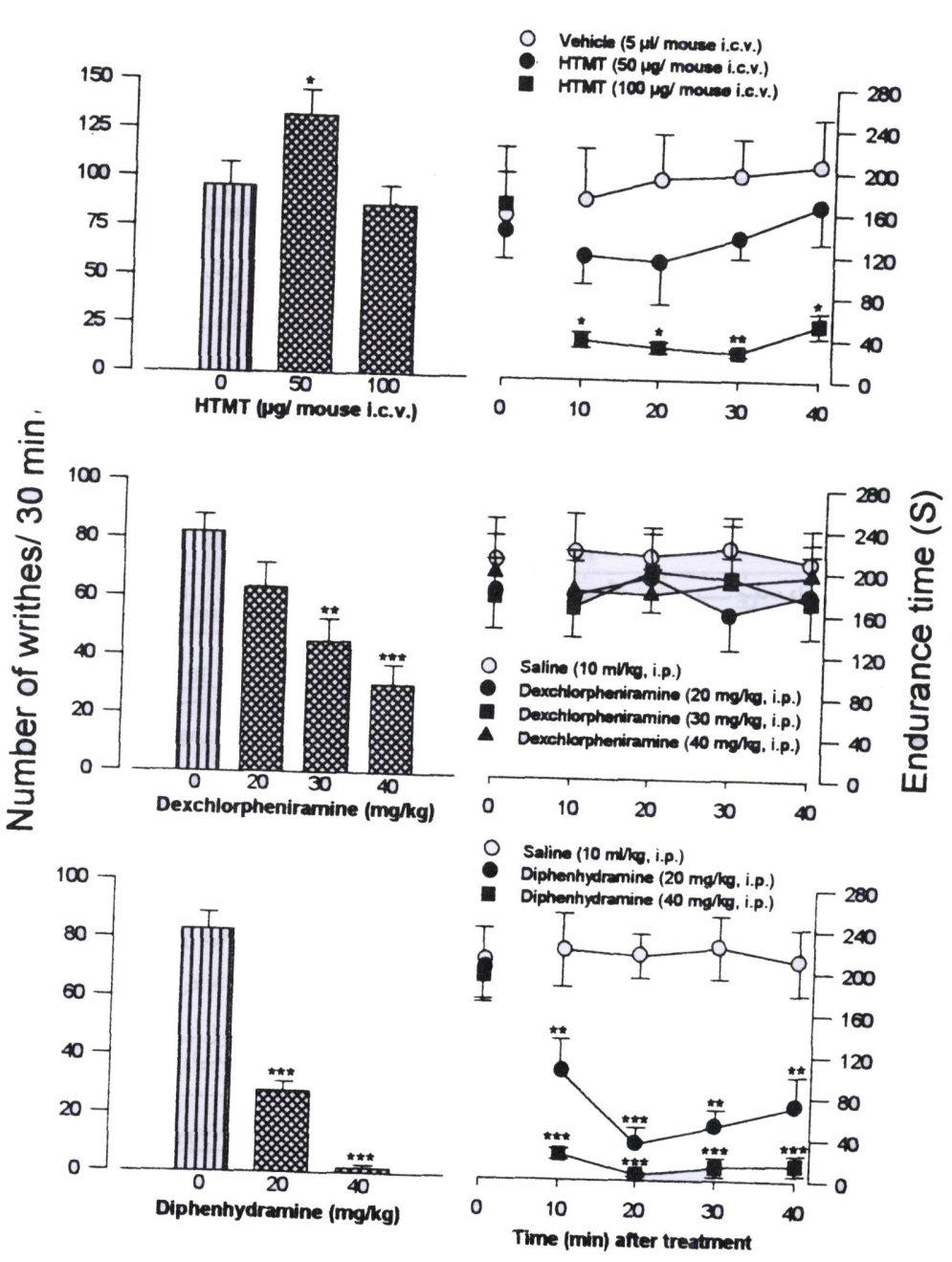
		Licking or kicking latency (s)			
Treatment	n	Pretest	20 min	30 min	40 min
µg i.c.v.					
Vehicle	٦	١٤/٧ ± ٠/٨	١٥/٥ ± ٢/٢	١٦/٦ ± ٣/٥	١٧/٦ ± ٢/٨
HTMT 50	٦	١٣/٥ ± ٠/٧	٧ ± ٠/٦*	٧/٢ ± ٠/٦**	٦/٥ ± ٠/٧**
HTMT 100	٦	١٢/٣ ± ١/٥	١٠/٧ ± ١	١٠/٢ ± ٠/٨	١٢ ± ١/٣
mg/kg, i.p.					
Saline	٨	١٢/٧ ± ١/٤	١٣/٧ ± ١/٦	١٢/٥ ± ١/١	١٢ ± ١/٨
DEX 20	٨	١٢ ± ١/٨	٢٢/٥ ± ٤/٨	٢٣/٢ ± ٤/٣	٢١/٦ ± ٤
DEX 30	٨	١٢/٣ ± ١/١	٣٠ ± ٥/٦***	٣٧ ± ٤/٧***	٣٤/٦ ± ٤/٣***
DEX 40	٨	١١/٤ ± ١/٢	٣٧/٢ ± ٣/٣***	٣٨ ± ٣/٣***	٣٢/١ ± ٤***
DIP 20	٨	١١/٣ ± ١	٢٦/٦ ± ٤/٥**	٢٦ ± ٣/٨*	٢٧/٢ ± ٤**
DIP 40	٨	١٣/١ ± ١/٧	٣٧/١ ± ٣***	٣٤/٧ ± ٣/٥***	٣٤/١ ± ٣/٤***

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. *P<0.05,**P<0.01,***P<0.001 تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

در تست Writhing تزریق داخل صفاقی دکس- کلرفنیرآمین ($F(3,26) = 10.752, P<0.0001$) به طور وابسته به دوز و بدون تأثیر برفعالیت حرکتی حیوان در تست Rota rod آستانه درد را افزایش داد (تصویر شمارهٔ ۱). تزریق دوزهای مختلف دیفن هیدرامین (۲۰ و ٤٠ میلی گرم/کیلوگرم) نیز آستانه درد را در تست Writhing افزایش داد (تصویر شمارهٔ ۱). در تست Rota rod تمام دوزهای دیفن هیدرامین هماهنگی عضلانی حیوانات را به طورمعنی‌داری کم کردند(تصویر شمارهٔ۱).

www.SID.ir

Archive of SID



تصویرشماره۱: اثر HTMT ، دکس کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین بر روی آستانه درد در تست Writhing و زمان تحمل در تست Rota rod . نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است (گروه / موش ٦= n). *P<0.05 . **P<0.01 . ***P<0.001 تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

تزریق داخل صفاقی یک دوز بی اثر دکس کلرفنیرآمین در تست صفحه داغ یا Rota rod به طور معنی داری پاسخ Hypernociceptive دوز داخل مغزی ۵۰ میکروگرم/ موش HTMT را آنتاگونیزه نمود (جدول شمارهٔ۲).

اثر Dimaprit و رانیتیدین بر آستانه درد

در تست صفحه داغ، دوز داخل مغزی ۱۰۰ میکرو گرم / موش از Dimaprit موجب بروز یک اثر ضد دردی ($F(7,5)=4.945, P<0.0006$) همراه بایک اختلال در روند هماهنگی حرکتی گردید (جدول شمارهٔ ۳، تصویر شمارهٔ ۲). تزریق دوز ۵۰ میکروگرم/ موش Dimaprit از طریق داخل مغزی برآستانه درد ایجاد شده توسط صفحه داغ و فعالیت حرکتی حیوان درتست Rota rod تغییر معنی داری ایجاد نکرد(تصویر شمارهٔ۲). تجویز داخل مغزی دوزهای ۵۰ و۱۰۰ میکروگرم/ موش Dimaprit به حیوانات در تست Writhing آستانه درد را افزایش داد ($F(2,15)=3.379, P<0.0324$). تزریق داخل مغزی دوزهای ۵۰ و۱۰۰ میکروگرم/ موش از رانیتیدین آستانه درد در تست های صفحه داغ و Writhing را افزایش داد (جدول شمارهٔ ۳ و تصویر شمارهٔ ۲).

در دوز ۱۰۰ میکروگرم/ موش، رانیتیدین فعالیت حرکتی حیوان در تست Rota rod را ($F(7,5)=8.274, P<0.0001$) به طور معنی داری کاهش داد (تصویر شمارهٔ۲).

جدول شمارهٔ۲: اثر تجویز همزمان HTMT با دکس کلرفنیرآمین(DEX) بر روی latency لیسیدن و لگد زدن در تست صفحه داغ

Treatment	n	Licking or kicking latency (s) Pretest	20 min	30 min	40 min
µg i.c.v. + mg/kg, i.p.					
Vehicle + saline	٦	۱۵/۳ ± ۱	۱۵/۲ ± ۱/۸	۱٤/۲ ± ۱/۱	۱٤/۳ ± ۱/۹
Vehicle + DEX20	٦	۱٤/۸ ± ۱/۲	۲۱/۷ ± ۳/۲	۲۲/۵ ± ۳/۳	۲۰/۵ ± ۲/٦
HTMT50 + saline	٦	۱۳/۸ ± ۱/۵	۸/۳ ± ۰/۷*	۸ ± ۰/۹*	۸/۲ ± ۰/٦*
HTMT50 + DEX20	٦	۱٤/۲ ± ۱/۳	۱۰/۲ ± ۰/۹	۱۲/۵ ± ۲/۲	۱۱/۳ ± ۱/۳

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. $P<0.01$* تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

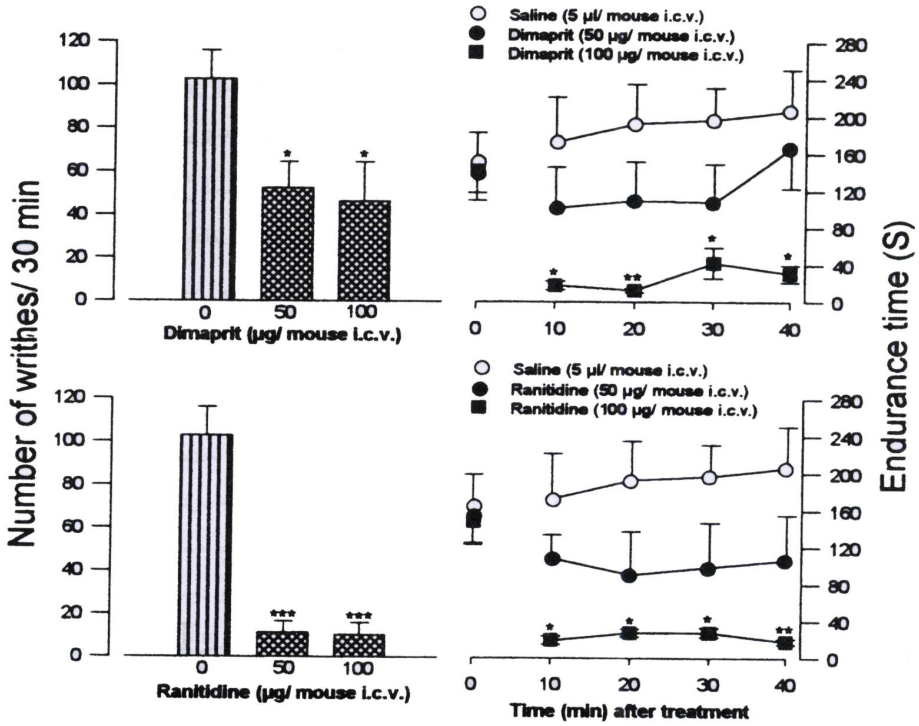
جدول شمارهٔ۳: اثر Dimaprit (DIM) و رانیتیدین (RAN) بر روی latency لیسیدن و لگد زدن در تست صفحه داغ

Treatment	n	Licking or kicking latency (s) Pretest	20 min	30 min	40 min
µg i.c.v.					
Saline	٦	۱۵/۸ ± ۰/۹	۱٤/۵ ± ۱/٤	۱۵ ± ۱/٦	۱٦/۳ ±۰/۵
DIM 50	٦	۱٤/۳ ± ۲/۱	۱٤/۸ ± ۲/۵	۱۱/۲ ± ۱/۲	۱۱ ± ۱/۹
DIM 100	٦	۱۳/۷ ± ۱/۳	۱۹ ± ۱/٦	۲۲ ± ۲/۱*	۲۲/۲ ± ۲/۲*
RAN 50	٦	۱۵/۵ ± ۱/۵	۳۰/۲ ± ٤/۸*	۳۲/۲ ± ۵/۸*	۳۱/۳ ± ۵/۹*
RAN 100	٦	۱٦ ± ۱/۱	٤۱/۲± ۲/۸**	٤۳/۸ ±۱/۲**	٤٤ ± ۱**

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. $P<0.001$** , $P<0.05$* تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر شمارهٔ۲: اثر Dimaprit و رانیتیدین بر روی آستانه درد در تست Writhing و زمان تحمل در تست Rota rod . نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است (گروه/ موش٦= n). *P<0.05،**P<0.01،***P<0.001 تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد

تزریق داخل مغزی Dimaprit (۵۰ میکروگرم/ موش) به همراه رانیتیدین(۵۰ میکرو گرم/ موش) آستانه درد در هر دو تست را تغییر معنی داری ندادند(نتایج نشان داده نشده است).

اثر Imetit و Thioperamide بر آستانه درد

در تست صفحه داغ، تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم از Imetit که در تست Rota rod فاقد اثر بود آستانه درد را کاهش داد ,F(7,6)=17.2) P<0.0001) (جدول شمارهٔ٤ وتصویرشمارهٔ ۳).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شمارهٔ٤: اثر Imetit (IME) و تیوپرامایید (THI) بر روی latency لیسیدن و لگد زدن در تست صفحه داغ

Treatment	n	Licking or kicking latency (s) Pretest	20 min	30 min	40 min
mg/kg, i.p.					
Saline	۷	۱۲/٦ ± ۱/۱	۱۳/٤ ± ۱/۲	۱۳/٦ ± ۰/۸	۱٤/۱ ± ۱/۳
IME 50	۷	۱۳ ± ۱	۱۱/۸ ± ۱/۳	۱۰/٦ ± ۲/۲	۹ ± ۲/۲
IME 100	۷	۱۲/۳ ± ۰/٦	٦/۷ ± ۱/۳**	۷ ± ۰/۵**	٦/۸ ± ۰/۵**
THI 50	۷	۱۲/۲ ± ۱/۹	۱۵ ± ۱/۸	۱۵/٦ ± ۲/۲	۱٦/۱ ± ۱/۷
THI 100	۷	۱۱/۹ ± ۱/۷	۱۷/٤ ± ۱/٤	۱۹/٤ ±۱/۲*	۲۱/۵±۰/۹**

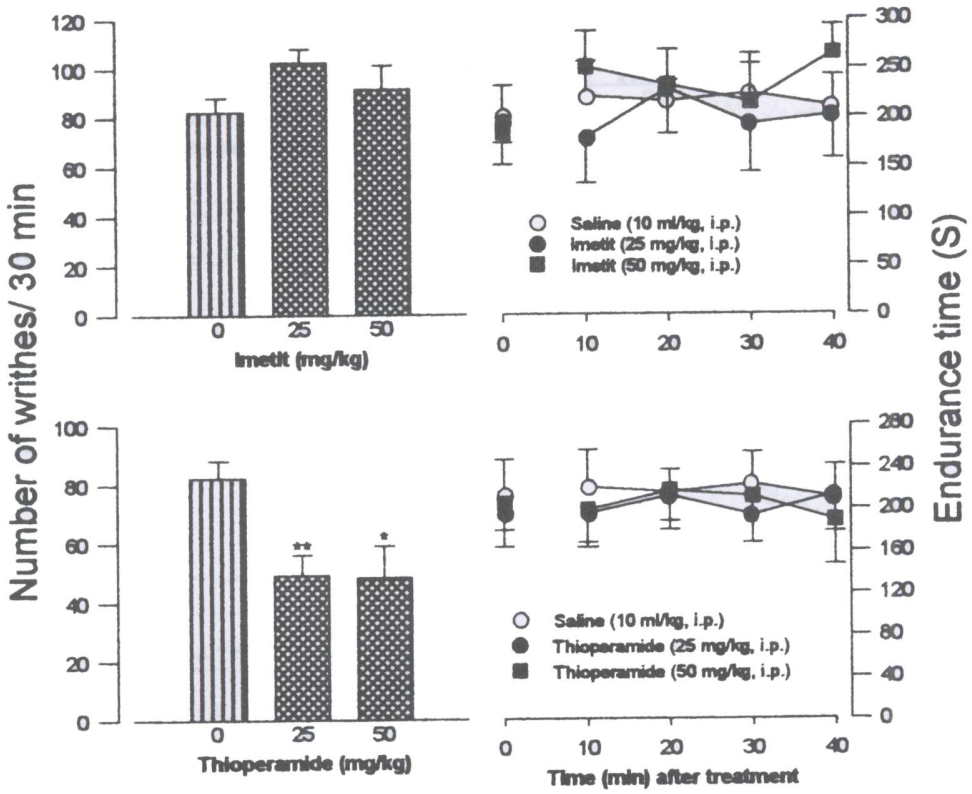
نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. P<0.001** , P<0.01* تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

ولی تزریق داخل صفاقی دوز۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم از Thioperamide که درتست Rota rod فاقد اثر بود آستانه درد را افزایش داد(F(7,6)=9.398, P<0.0001) (جدول شمارهٔ ٤ و تصویر شمارهٔ ۳).

تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف Imetit (۲۵ و۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) به حیوانات اثری بر آستانه درد در تست Writhing نداشت (تصویر شمارهٔ۳) ولی Thioperamide (۲۵ و۵۰میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) به طور معنی داری آستانه درد را در تست Writhing افزایش داد(F(2,20)=6.429,P<0.007). در تست صفحه داغ، تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ میلی گرم/ کیلوگرم از Thioperamide به طور معنی داری اثر تضعیفی Imetit برآستانه درد را آنتاگونیزه نمود (جدول شمارهٔ۵).

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر شمارهٔ۳: اثر Imetit و تیوپرامایدبر روی آستانه درد در تست Writhing و زمان تحمل در تست Rota rod . نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است (گروه / موش ٦ = n). $P<0.05$*، $P<0.01$** تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

جدول شمارهٔ۵: اثر تجویز همزمان Imetit (IME) و تیوپرامایدد (THI) بر روی latency لیسیدن و لگد زدن در تست صفحه داغ

Treatment	n	Licking or kicking latency (s) Pretest	20 min	30 min	40 min
mg/kg, i.p.					
Saline + saline	۷	۱۳/۳ ± ۱/۵	۱۲/۷ ± ۱/۱	۱۲/۳ ± ۰/۸	۱۳/۷ ± ۰/۹
IME 50+ saline	۷	۱۱/۷ ± ۰/۳	۷/۱ ± ۰/۵*	۷/۲ ± ۰/٤*	٦ ± ۰/۳
THI 25 + saline	۷	۱۲/۵ ± ۱/۷	۱۳/۷ ± ۱/۳	۱٤/۸ ± ۱/۹	۱۷ /۳ ± ۱/۵
IME 50+ THI 25	۷	۱۱/۱ ± ۰/٦	۱۲/۵ ± ۱	۱۲/۸ ±۱/۳	۱٤ ±۰/۹

نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار بیان شده است. $P<0.01$* تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

بحث

درمطالعه حاضر اثرآگونیست هاوآنتاگونیست های مختلف گیرنده‌های هیستامینی برآستانه درد در تست های صفحه داغ و Writhing مورد بررسی قرار گرفت. نتایج عمده به دست آمده به شرح زیر می باشد:

www.SID.ir

Archive of SID

الف) آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT در هر دو تست ایجاد Hyperalgesia کرد در صورتی که دکس کلرفنیرآمین به طور معنی داری کاهش آستانه درد ایجاد شده توسط HTMT را آنتاگونیزه نمود.

ب) آگونیست یا آنتاگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit یا رانیتیدین به طور معنی داری آستانه درد در هر دو تست را افزایش دادند.

ج) در تست صفحه داغ، آستانه درد به طور معنی داری توسط آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit کاهش یافت در صورتی که Thioperamide به طور معنی داری Hyperalgesia ایجاد شده توسط Imetit را آنتاگونیزه نمود.

تزریق داخل مغزی دوز ۵۰ میکرو گرم / موش HTMT در هر دو تست صفحه داغ و Writhing ایجاد Hyperalgesia نمود. این دوز از HTMT در تست Rota rod فاقد هر گونه اثر معنی داری بود. دوز بالاتر HTMT (۱۰۰ میکروگرم/ موش) اثر معنی داری بر آستانه درد ایجادنکرد. از آنجایی که این دوز از HTMT در تست Rota rod موجب اختلال در هماهنگی حرکتی شد، بنابراین احتمال دارد که عدم توانایی این دوز در کاهش آستانه درد مربوط به اثر آن در تست Rota rod باشد. نتایج همچنین نشان می دهد که دکس-کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین آستانه درد در تست های صفحه داغ و Writhing را افزایش دادند. از آنجایی که دیفن هیدرامین در تمام دوزها هماهنگی حرکتی حیوانات در تست Rota rod را مختل نمود، بنابراین افزایش آستانه درد ناشی از اثر دیفن هیدرامین نمی تواند یک اثر ضد دردی واقعی باشد. مشخص شده است که آنتاگونیست های گیرنده H_1 هیستامینی علاوه بر بلوک گیرنده های H_1 ، قادر هستند گیرنده های موسکارینی، سروتونینی و سیستم های Uptake آمین ها را مهارنمایند (۲،۱۱). از آنجایی که ترکیبات اختصاصی که با این سیستم های واکنش می دهند قادرنیستند اثر ضد دردی آنتاگونیست های گیرنده H_1 را مهار نمایند (۱۱)، بنابراین دخیل بودن سیستم های کولینرژیک، سروتونینرژیک و کاتکول آمینرژیک در اثرات ضد دردی تولید شده توسط آنتاگونیست های گیرنده H_1 غیرمحتمل می باشد. HTMT علاوه بر تحریک گیرنده-های H_1 ، با تمایل کم (ثابت مهار: ۳ میکرومولار) به گیرنده های H_3هیستامینی در بافت مغزی متصل می شود و فعالیت آن را مهار می کند(۱۲). بنابراین به منظور این که نشان دهیم دوز داخل مغزی ۵۰ میکروگرم/ موش HTMT از طریق گیرنده های H_1 هیستامینی اثر Hyperalgesia خود را اعمال می کند، به حیوانات دریافت کننده HTMT ، دکس کلرفنیرآمین (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، دوز بی اثر در تست های صفحه‌داغ، Writhing و Rota rod) به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده H1 هیستامینی (۱۸) تزریق شد. از آنجایی که دکس کلرفنیرآمین به طور معنی داری اثر HTMT در کاهش آستانه درد را آنتاگونیزه نمود، بنابراین احتمال دارد که مکانیسم های گیرنده H_1 هیستامینی در تعدیل پاسخ های درد دخیل باشند.

نتایج حاضر نشان می دهد که تزریق داخل مغزی آگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit (۲۱) (۱۰۰ میکروگرم/موش) یا آنتاگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، رانیتیدین(۵۰ و۱۰۰میکروگرم/ موش) به طورمعنی داری آستانه درد را در هر دو تست صفحه داغ و Writhing افزایش داد. دوز ۱۰۰ میکروگرم/ موش، Dimaprit و رانیتیدین در تست Rota rod موجب اختلال فعالیت حرکتی شد. این نتایج دلیل دیگری برای اثر مرکزی هیستامین می باشد هرچند Dimaprit اثر آنتاگونیستی بر روی گیرنده های H_3 هیستامینی دارد(۳) و بعضی از H_2 آنتاگونیست‌ها نیز تولید اثرات ضد دردی غیر-هیستامینرژیک می کنند(۲۲). Dimaprit درمغز به گیرنده-

www.SID.ir

Archive of SID

های H_3 متصل می شود و فعالیت آنها را آنتاگونیزه می کند (۳). از آنجایی که نتایج ما نشان می دهد که تیوپراماید به عنوان آنتاگونیست گیرنده H_3هیستامینی به طور معنی داری اثر ضد دردی در تست های صفحه داغ و Writhing دارد، بنابراین اثرضد دردی Dimaprit ممکن است از طریق گیرنده های H_3 هیستامینی واسطه- گری شود. مطالعات مختلف نشان داده است که آنتاگونیست های گیرنده H_2 هیستامینی اثرات مختلفی نظیر تقویت (۲۳،۲٤)، یا آنتاگونیزه کردن (۲۵) اثر ضد دردی مرفین، اثر یا فقدان اثر بر روی آستانه درد زمانی که به تنهایی مصرف شوند (۲۲،۲۳،۲۵) و فقدان اثر بر روی عملکرد ضد دردی هیستامین(٦) دارند. این تنوع اثرات متضاد برای آنتاگونیست های گیرنده H_2 ممکن است مربوط به مکانیسم های غیر وابسته به گیرنده های هیستامینی (۲۲) و یا تمایل به تمام سه نوع گیرنده H_1 ، H_2 و H_3 هیستامینی باشد(۲٦). در حقیقت چنین اثرات متضادی برای H_2 آنتاگونیست ها، مصرف آنها را به عنوان ابزارهای فارماکولوژیکی محدودمی کند وپیشنهاد می کند اثرضد دردی رانیتیدین ودیگرآنتاگونیست های گیرنده H_2 ممکن نیست از طریق گیرنده های H_2واسطه گری شود.

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که آگونیست انتخابی گیرنده هایH_3 هیستامینی،Imetit (۱۵)(۵۰ میلی- گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) به طور معنی داری اثرضد دردی درتست صفحه داغ اعمال نمود ولی درتست Writhing این دارو فاقد اثر بر آستانه درد بود. مشخص کردن Hyperalgesia با استفاه از تست Writhing مشکل است زیرا موادی که قادر هستند ایجادHypernociception قوی درتست های دیگرنمایندبه طور غیرمنتظره ای تعدادWrithe ایجاد شده با اسید استیک را کاهش می دهند که علت این امر فعال شدن سیستم های اوپیوییدی آندوژن برای کاهش دردمی باشد(۹،۱۱). بر خلاف تست Writhing شکمی، Hyperalgesia ایجاد شده با محرک هایی با شدت پایین نظیر صفحه داغ با درجه حرارت ۵۲/۵ درجه سانتی گراد نه تنها به ما این اجازه را می دهدکه افزایش آستانه دردرا اندازه بگیریم بلکه این اجازه را نیز می دهد که هرگونه کاهش آستانه درد را ثبت نماییم. بنابراین، این موضوع می تواند تفاوت قابل توجه پاسخ هایImetit درتست های صفحه داغ و Writhing را توضیح دهد. نتایج حاضر نشان می دهد که آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی ، تیوپراماید (۲۷) (۵۰ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) یک اثر ضد دردی معنی داری در تست های صفحه داغ و Writhing ایجاد نمود. در تست Rota rod هماهنگی حرکتی تحت تأثیر تیوپراماید قرار نگرفت. از آنجایی که تجویز داخل صفاقی دوز ۲۵ میلی گرم/کیلو گرم تیوپراماید به طور معنی داری اثر تقویتی Imetit در کاهش آستانه درد را آنتاگونیزه نمود بنابراین احتمال دارد مکانیسم های گیرنده H_3 هیستامینی در تعدیل پاسخ درد ایجاد شده با صفحه داغ، دخیل باشند.

فهرست منابع

1- Prell GD, Green JP. Histamine as a neuroregulator. ***Annu. Rev. Neurosci.*** 1986; 9, 209-54.

2- Schwartz JC, Arrang JM, Bouthenet ML, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. ***Physiol. Rev.*** 1991; 71, 1-51.

3- Arrang JM, Garbary M, Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release

www.SID.ir

Archive of SID

mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. ***Nature.*** 1983; 302,832-7.

4- Ash ASF, Achild HO. Receptors mediating some actions of histamine. ***Br. J. Pharmacol.*** 1966; 27, 427-39.

5- Black JW, Duncan WAM, Durant GJ, Ganellin CR, Parsons ME. Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. ***Nature.*** 1972; 239, 385-90.

6- Chung YH, Miyake H, Kamei C, Tasaka K. Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. ***Agents Actions.*** 1984; 15, 137-42.

7- Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ghelardini C, Giotti A, Bartolini A. Role of histamine in rodent antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 1994; 111, 1269-79.

8- Glick SD, Crane LA. Opiate-like and abstinence –like effects of intracerebral histamine administration in rats. ***Nature.*** 1978; 273, 547-9.

9- Lamberti C, Bartolini A, Ghelardini C, Malmberg-Aiello P. Investigation into the role of histamine receptors in rodent antinociception. ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1996; 53, 567-74.

10- Haley TJ,McCormick WG.Pharmacological effects produced by intracerebral injections of drugs in the conscious mouse.***Br. J. Pharmacol. Chemother.*** 1957; 12, 12-5.

11- Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Bartolini A, Schunack W. Evidence for hypernociception induction following histamine H_1 receptor activation in rodents. ***Life Sci.*** 1998; 63, 463-76.

12- Qiu R, Melmon KL, Khan MM. Effects of histamine- trifluoromethyl- toluidide derivative (HTMT) on intracellular calcium in human lymphocytes. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1990;253, 1245-52.

13- Khan MM, et al. The effects of derivatives of histamine on natural suppressor cells. ***J. Immunol.*** 1986; 137, 308-14.

14- Hill SJ, et al. International union of pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. ***Pharmacol. Rev.*** 1997; 49, 253-78.

15- Garbarg M,Arrang JM,Rouleau A,Lingneau X, Dam Trung Tuong M, Schwartz JC, Ganellin CR.S- [2-(4- imidazolyl) ethyl] isothiourea, a highly specific and potent histamine H_3 receptor agonist. ***J. Pharmacol. Ther.*** 1992; 263, 304-10.

16- Taylor SJ, Michel AD, Kilpatrick GJ. In vivo occupancy of histamine H_3 receptors by thioperamide and (R)-α-methylhistamine measured using histamine turnover and an exvivo labeling technique.***Biochem. Pharmacol.*** 1992; 44, 1261-7.

17- Netti C, Bossa R, Galatus I, Sibilia V, Pecile A. Antinociceptive effect of centrally administered cimetidine and dimaprit in the rat. ***Pharmacology.*** 1984; 28, 262-7.

18- Oluyomi AO, Hart SL. Involvement of histamine in naloxone- resistant and naloxone-sensitive models of swim

www.SID.ir

Archive of SID

stress-induced antinociception in the mouse. ***Neuropharmacology.*** 1991; 30, 1021-7.

19- Rumore MM, Schlichting DA. Analgesic effects of antihistaminics. ***Life Sci.*** 1985; 36, 403-16.

20- Sakai N, Onodera K, Maeyama K, Yanai K, Watanabe T. Effects of thioperamide, a histamine H_3 receptor antagonist, on locomotor activity and brain histamine content in mast cell- deficient w/w^v mice. ***Life Sci.*** 1991; 48, 2397-404.

21- Durant GJ, Ganellin CR, Parsons ME. Dimaprit [S- [3- (N, N- dimethylamino) propyl] isothiourea] a highly specific histamine H_2 receptor agonist. Part 2. Structure activity considerations. ***Agents Actions.*** 1977; 7, 39-43.

22- Li By, Nalwalk JW, Barker LA, Cumming P, Parsons ME, Hough LB. Characterization of the antinociceptive properties of cimetidine and a structural analog. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1996; 276, 500-8.

23- Bluhm R, Zsigmond EK, Winnie AP. Potentiation of opioid analgesia by H_1 and H_2 antagonists. ***Life Sci.*** 1982; 31, 1229-32.

24- Robertson JA, Hough LB, Bodnar RJ. Potentiation of opioid and nonopioid forms of swim analgesia by cimetidine. ***Pharmacology.*** 1988; 31, 107-12.

25- Gogas KR, et al. A role for histamine and H_2 receptors in opioid antinociception. *J. **Pharmacol. Exp. Ther.*** 1989; 250, 476-84.

26- Schwartz JC, Arrang JM, Bouthenet ML, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histamine receptors in brain. In: Uvnas B, (ed), ***Handbook of experimental pharmacology, histamine and histamine antagonists.*** Springer-Varlag, Berlin, pp. 1991b; 191-242.

27- Hew RW, Hodgkinson CR, Hill SJ. Characterization of histamine H_3 receptors in guinea-pig ileum with H_3 selective ligands. ***Br. J. Pharmacol.***1990; 101, 621-4.

28- Netti C, Guidobono F,Sibilia V, Villa I, Cazzamalli E, Pecile A. Central effects of histamine H_2-receptor agonists and antagonists on nociception in the rat. ***Agents Actions.*** 1988; 23, 247-9.

29- Hill SJ, Daum P, Young JM. Affinities of histamine H_1 antagonists in guinea-pig brain: similarity of values determined from [s; H_3] mepyramine binding and from inhibition of a functional resaponse. ***J. Neurochem.*** 1981; 37, 1257-1360.

30- Thoburn KK, Hough LB, Nalwalk JW, Mischler SA. Histamine-induced modulation of nociceptive response. ***Pain.*** 1994; 58, 29-37.

www.SID.ir