پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره نوزدهم شماره ۷۰ خرداد و تیر سال ۱۳۸۸ (۸-۱)

بررسی اثر هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه

داوود فرزین [۱] الیکا سلیمی [۲]

چکیده

سابقه و هدف : آلکالوئیدهای بتاکربولینی که بعنوان آلکالوئیدهای گیاه اسپند شناخته می‌شوند، طیف اثر گسترده‌ای مانند افزایش آزادسازی دوپامین و دیگر کاتکول آمین‌ها از نقاط مختلف مغزی و مهار مونوآمین اکسیداز (MAO) دارند. این نتایج پیشنهاد می‌کند که بتاکربولین‌های گیاه اسپند بتوانند بعضی از رفتارهای کلیشه‌ای دوپامینرژیک را تعدیل کنند. منظور از مطالعهٔ حاضر، بررسی اثر بعضی از بتاکربولین‌های گیاه اسپند یعنی هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه است.

مواد و روش ها : همهٔ آزمایشات روی جوجه‌های نر و ماده (۴۰ الی ۶۰ گرم) صورت گرفت. اثر تعدیلی بتاکربولین‌ها بر رفتار کلیشه‌ای با استفاده از رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین ارزیابی شد. تزریق زیر جلدی آپومرفین (۰/۰۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، آگونیست مختلط گیرنده‌های دوپامینی D1/D2) رفتار کلیشه‌ای نوک زدن را در جوجه القاء می‌کرد. پاسخ نوک زدن بصورت مشاهده مستقیم و بمدت ۴۰ دقیقه ثبت می‌شد.

یافته ها : تزریق زیرجلدی هارمان (۲/۵ الی ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و هارمین (۱/۲۵ الی ۵ میلی گرم/کیلوگرم) بطور معنی‌داری رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین (۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) را کاهش داد. اثر نورهارمان (۲/۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بر رفتار نوک زدن دوفازه بود اثر مهاری هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن توسط فلومازنیل (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰ دقیقه قبل از تست) و رزرپین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۱۸ ساعت قبل از تست) آنتاگونیزه شد.

استنتاج : نتایج بیانگر آن است که اثر تعدیلی هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار کلیشه‌ای نوک زدن در جوجه ممکن است از طریق یک مکانیسم inverse agonist و با واسطهٔ سیستم مونوآمینرژیک اعمال شود.

واژه‌های کلیدی: رفتار کلیشه‌ای نوک زدن، دوپامین، بتاکربولین‌ها، هارمان، نورهارمان، هارمین، جوجه

مقدمه

گیاه اسپند(Peganum Harmala) عضوی از خانوادهٔ زیگوفیلاسه است. این گیاه در بسیاری از کشورهای شمال آفریقا و خاورمیانه بطورگسترده می‌روید. ترکیبات این گیاه عبارتند از چند آلکالوئید، که بیشتر در دانه‌ها و

این تحقیق بصورت طرح پژوهشی شمارهٔ ۴۶-۸۳ ثبت و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

مولف مسئول: دکتر داوود فرزین- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکدهٔ پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی

۱. دکترای فارماکولوژی، دانشیار دانشکدهٔ پزشکی و مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران E-mail: davoodfarzin@yahoo.com

۲. داروساز، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۸۷/۱۰/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۸/۲/۱۵ تاریخ تصویب : ۸۸/۳/۶

www.SID.ir

ریشه‌ها یافت می‌شوند. پنج مشتق آلکالوئیدی با ساختمان ایندول در گیاه وجود دارند که به بتاکربولین‌ها معروف هستند. این آلکالوئیدها شامل هارمان، نورهارمان، هارمین، هارمالین و هارمالول می‌باشند(۲،۱). هارمان و نور هارمان، بطور درون‌زا در سیستم عصبی مرکزی، کبد، پلاکت، پلاسما و ادرار پستانداران وجود دارند. قسمتی از هارمان و نورهارمان موجود در بدن از منابع بیرونی یعنی غذا، نوشابه‌های الکلی و دود توتون تامین می‌شود(۴،۳). هارمان و نورهارمان به عنوان شاخص‌های زیست شناختی در الکلیسم و وابستگی به اوپیوئیدها مطرح هستند. هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها در سایت ω گیرنده‌های GABA-A به عنوان inverse agonist وارد عمل می‌شوند و طیف وسیعی از اثرات معکوس بنزودیازپین‌ها نظیر القاء اضطراب، تحریک CNS و تشنج را ایجاد می‌کنند(۷،۶،۵). بتاکربولین‌ها ازطریق مهار فعالیت MAO-A و MAO-B، غلظت نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین را در سیناپس‌های مختلف عصبی افزایش می‌دهند(۹،۸). این نتایج پیشنهادکننده، اثر تعدیلی بتاکربولین‌ها بر رفتارهای کلیشه‌ای دوپامینرژیک است. این پژوهش با هدف بررسی اثر تعدیلی هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش ها

حیوانات:

برای انجام آزمایشات از جوجه‌هایی با وزن ۴۰ الی ۶۰ گرم (از هر دو جنس) که در شرکت پروش جوجه هما واقع در آکند ساری تهیه شد، استفاده گردید. جوجه‌ها در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی/ خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. غذا و آب همیشه، بجز در هنگام آزمایشات در دسترس جوجه قرار می‌گرفت. از هر جوجه نیز فقط یکبار در آزمایشات استفاده می‌شد. تعداد جوجه‌ها در هر گروه آزمایشی ۵ الی ۸ جوجه بود. تمامی آزمایشات در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری انجام می‌گرفت.

تست نوک زدن (Pecking):

برای القاء نوک‌زدن (Pecking)،از آپومرفین (آگونیست مختلط گیرنده‌های D1/D2 دوپامین) استفاده شد. پس از تزریق آپومرفین، جوجه‌ها در زیر سیلندرهای شیشه‌ای قرار می‌گرفتند و تعداد نوک زدن آنها در گروه مورد و شاهد به روش مشاهده‌ای به مدت ۴۰ دقیقه ثبت شد.

داروها:

از داروهای زیر در آزمایشات استفاده شد:

آپومرفین هیدروکلراید (RBI، امریکا)، فلومازنیل (سیگما، امریکا)، هارمان هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، هارمین هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، نورهارمان هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، رزرپین (سیگما، امریکا).

داروها به استثنای رزرپین در سالین حل شدند. رزرپین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل سپس با سالین رقیق شد. کنترل Vehicle رزرپین، اسید استیک در سالین بود. رزرپین به صورت زیرجلدی، با دوز ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم ۱۸ ساعت قبل از آپومرفین به حیوانات تزریق شد تا مونوآمین‌ها را از پایانه‌های عصبی تخلیه کند(۱۰). تمام داروها باحجم ۵ میلی‌لیتر/ کیلوگرم از طریق زیرجلدی تزریق شدند. در مجموع دوز داروها و زمان تجویز آنها همان دوز و زمان هایی بود که در مطالعات قبلی موثر بودن آن از نظر فارماکولوژیک مشخص شده بود(۱۳-۱۰).

روش تجزیه و تحلیل آماری:

نتایج به صورت میانگین تعداد نوک زدن ± خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. برای آنالیز آماری از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و

Archive of SID

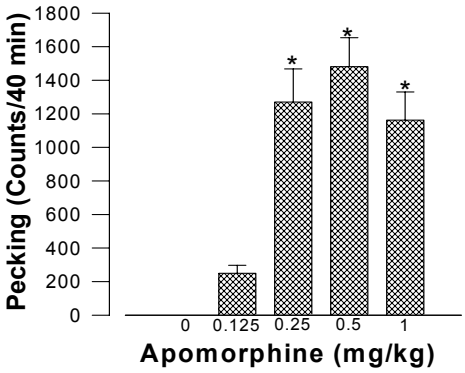
www.SID.ir

متعاقب آن ازتست Newman Keulsاستفاده شد. تفاوت با P<0.05 در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته ها

دوز-پاسخ آپومرفین در القاء رفتار نوک زدن در جوجه:

تزریق زیر جلدی آپومرفین در دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، به صورت وابسته به دوز رفتار نوک زدن را القاء نمود (p<۰/۰۰۰۱). حداکثر پاسخ، با دوز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم بدست آمد. دوز ۰/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آپومرفین (ED53) در آزمایشات بعدی برای القاء رفتار نوک زدن انتخاب شد (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱ : نمودار دوز- پاسخ آپومرفین در القاء رفتار نوک زدن در جوجه.

آپومرفین به صورت زیرجلدی با دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱ میلی گرم/کیلوگرم به جوجه ها تزریق شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی ۶ جوجه بود.

*P < 0.001 تفاوت از گروه کنترل سالین (دوز ۰ آپومرفین) را نشان می دهد.

اثر هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین:

تزریق زیر جلدی هارمان در دوزهای ۲/۵ الی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین [P< ۰/۰۰۰۱ ، n=۶ animals/group] و هارمین (۱/۲۵ الی ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین) [P< ۰/۰۰۰۱ ، n=۶ animals/group] بصورت وابسته به دوز رفتار نوک زدن را کاهش داد (شکل شماره ۲). اثر نورهارمان (۲/۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین، زیرجلدی) دو فازه (U شکل) بود [P<۰/۰۰۰۱ ، n=۶-۸ animals/group] (شکل شماره۲). ED50 هارمان و هارمین با استفاده از آنالیز رگرسیون به ترتیب ۵/۴۱ و ۲/۹۲ میلی‌گرم/کیلوگرم محاسبه شد. به علت دوفازه بودن اثر نورهارمان، آنالیز رگرسیون برای محاسبه ED50 آن صورت نگرفت.

اثر فلومازنیل بر عملکرد مهاری هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن:

فلومازنیل (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، زیر جلدی) بصورت معنی‌داری اثر مهاری هارمان (۵/۴۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) [P<۰/۰۶۴ ، n=۶ animals/group] و هارمین(۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم) [P<۰/۰۰۸۵ ، n=۶-۷ animals/group] را آنتاگونیزه نمود (شکل شماره ۳). فلومازنیل در دوز ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم اثر مهاری نورهارمان (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) [P<۰/۰۱۰۹ ، n=۵-۶ animals/group] را آنتاگونیزه کرد ولی اثر مهاری نورهارمان (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) [P<۰/۰۰۰۱ ، n=۶ animals/group] را تقویت نمود (شکل شماره ۴).

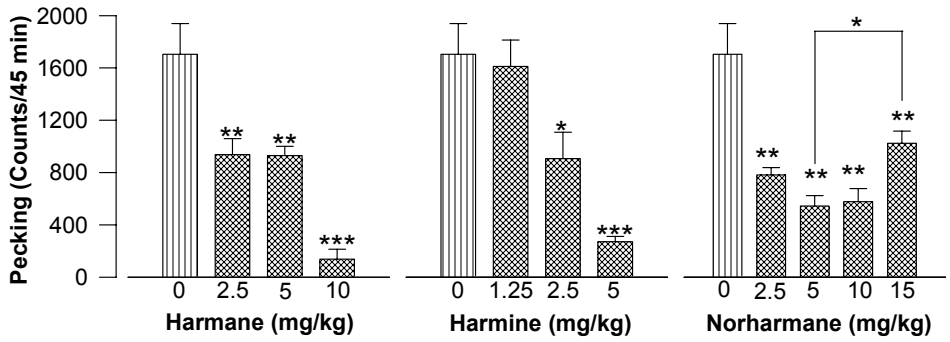
اثر رزرپین بر عملکرد مهاری هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن:

رزرپین(۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آپومرفین، زیر جلدی) بصورت معنی‌داری اثر مهاری هارمان (۵/۴۱ میلی‌گرم/کیلوگرم) [P< ۰/۰۰۳۷ ، n=۶ animals/group] و هارمین(۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم) [P< ۰/۰۰۸۲ ، n=۶-۷ animals/group] را آنتاگونیزه نمود (شکل شماره ۵). تزریق زیرجلدی رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱۸ ساعت قبل از

Archive of SID

www.SID.ir

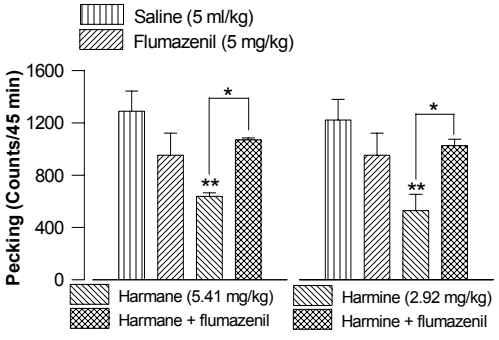
آپومرفین) اثر مهاری دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم نورهارمان را آنتاگونیزه کرد [P<۰/۰۰۰۸ ، n=۶ animals/group] ولی اثر مهاری دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم نورهارمان را تغییر نداد [P<۰/۰۰۰۴ ، n=۶ animals/group] (شکل شماره ۶).



شکل شماره ۲ : اثر هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه.

هارمان به صورت زیرجلدی با دوزهای ۲/۵ الی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، هارمین به صورت زیرجلدی با دوزهای ۱/۲۵ الی ۵ میلی گرم/کیلوگرم، نورهارمان با دوزهای ۲/۵ الی ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم و سالین با حجم ۵ میلی لیتر/ کیلوگرم،۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین(۰/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) به حیوانات تزریق گردید. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی ۶ جوجه بود.

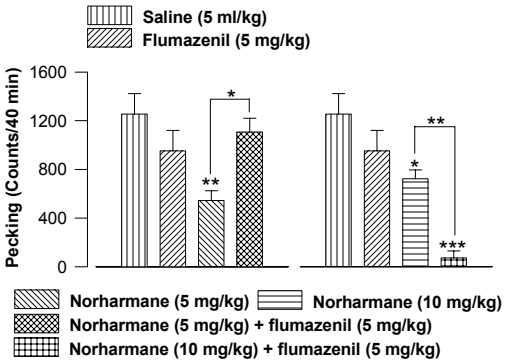
*P<0.05 ,**P<0.01 و ***P<0.001 تفاوت ازگروه کنترل سالین (دوزهای ۰) را نشان می دهد.



شکل شماره ۳ : اثر فلومازنیل برعملکرد مهاری هارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه

هارمان با دوز ۵/۴۱ میلی گرم/کیلوگرم (ED50، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین)، هارمین با دوز ۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم (ED50، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین)، فلومازنیل با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) و سالین با حجم ۵ میلی لیتر/ کیلوگرم به صورت زیرجلدی به حیوانات تزریق گردید. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی ۶ جوجه بود.

*P<0.05 و **P<0.01 تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می دهد.



شکل شماره ۴ : اثر فلومازنیل بر عملکرد مهاری نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه

نورهارمان با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم (۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین)، فلومازنیل با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۳۰ دقیقه قبل ازآپومرفین) و سالین با حجم ۵ میلی لیتر/ کیلوگرم به صورت زیرجلدی به حیوانات تزریق گردید. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی۵ الی۶ جوجه بود.

*P<0.05 ، **P<0.01 و ***P<0.001 تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می دهد.

www.SID.ir

بحث

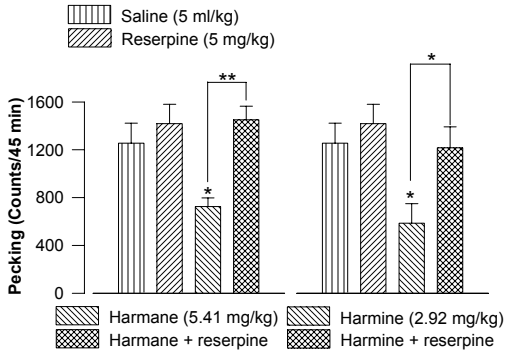
منظـور از ایـن مطالعـه تعیـین اثـر و ارزیـابی مکانیسم‌های تزریق حاد هارمان، هارمین و نورهارمان بـر رفتار نوک زدن القاء شـده توسـط آپـومرفین در جوجـه بود. مهمترین نتایج بدست آمده بدین شرح است:

الف- رفتار نوک زدن القاء شـده توسـط آپـومرفین بطور معنی‌داری توسط هارمان و هارمین مهار شد.

ب- اثر نورهارمان بـر رفتـار نـوک زدن القـاء شـده توسط آپومرفین دوفازه و U شکل بود.

ج- اثر مهاری هارمان و هارمین بر رفتار نـوک زدن القـاء شـده توسـط آپـومرفین بطـور معنـی‌داری توسـط فلومازنیل و رزرپین آنتاگونیزه شد.

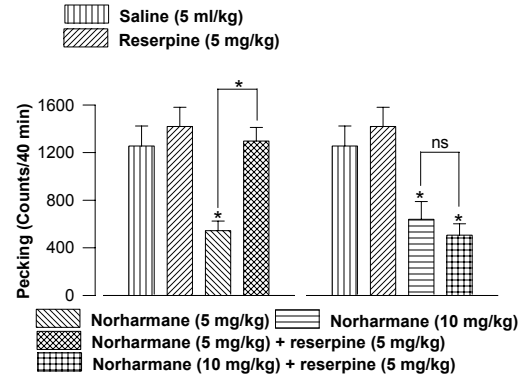
نتایج بدست آمده نشان می‌دهد کـه در اثـر مهـاری هارمان، هارمین و نورهارمان بـر رفتـار نـوک زدن القـاء شده توسط آپومرفین، تداخل مکانیـسم‌هـای آگونیـستی معکوس (Inverse agonistic) و سیستم مونوآمینرژیک پیش سیناپسی وجود دارد. ایـن اسـتنتاج ناشـی از بلـوک اثر مهاری هارمان، هارمین و نورهارمان توسط فلومازنیل و رزرپین می‌باشد. آپومرفین یک آگونیست گیرنده‌های دوپـامینی D1/D2 اسـت. مطالعـات مختلـف نـشان داده است که هـر دو گیرنـدهٔ D_1 و D_2 در بـروز رفتـار نـوک زدن در جوجه نقش دارند(۱۴). بتاکربولین‌هـا مـی‌تواننـد عملکـرد گیرنـده‌هـای دوپامینرژیـک D_1 و D_2 را تغییـر دهند(۱۵). و اثر تسهیلی بـر انتقـال تریپتامینرژیـک داشـته باشـند، کـه در ایـن سیـستم ۵- هیدروکـسی تریپتوفـان، رفتارهای کلیشه‌ای دوپامینرژیک را آنتاگونیزه می‌کند(۱۶). بنـابراین، هارمـان و هـارمین مـی‌تواننـد بـا اعمـال چنـین مکانیسم‌هایی رفتار کلیشه‌ای نوک زدن را مهارنمایند. این فرضیه با مطالعـات Kari و همکـاران و Westermann و همکاران تائید می‌شود. Kari و همکاران نشان دادند کـه بتاکربولین‌ها از طریق اعمال مکانیسم‌های دوپامینرژیـک و تریپتامینرژیک قادرند، رفتارهای کلیشه ای القـاء شـده با آپومرفین (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم داخل صفاقی) یا فنیل



شکل شماره ۵: اثر رزرپین بر عملکرد مهـاری هارمـان و هـارمین بـر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه

هارمان بـا دوز ۵/۴۱ میلـی گـرم/کیلـوگرم (ED50، ۲۰ دقیقـه قبـل از آپـومرفین)، هـارمین بـا دوز ۲/۹۲ میلـی گـرم/کیلـوگرم (ED50، ۲۰ دقیقـه قبـل از آپـومرفین)، رزرپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۱۸ ساعت قبل ازآپومرفین) و سالین با حجـم ۵ میلی لیتر/ کیلوگرم به صورت زیرجلدی به حیوانات تزریق گردید. نتایج بـه صـورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی ۶ الی ۷ جوجه بود.

$P < 0.05$* و $P < 0.01$** تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می دهد.



شکل شماره ۶: اثر رزرپین بر عملکرد مهاری نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه

نورهارمان با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم (۲۰ دقیقـه قبـل از آپـومرفین)، رزرپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۱۸ سـاعت قبـل از آپـومرفین) و سـالین بـا حجم ۵ میلی لیتر/ کیلوگرم به صورت زیرجلدی به حیوانات تزریق گردید. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شـده اسـت. تعـداد حیوانـات در هـر گروه آزمایشی ۶ جوجه بود.

$P < 0.01$* تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

اتیل آمین (۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم داخل صفاقی) را در موش صحرایی مهار کنند(۱۷). در مطالعه گروه Westermann و همکاران اثر هارمین روی فعالیت حرکتی القاء شده توسط آپومرفین در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه، تجویز داخل صفاقی هارمین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد که این کاهش با تجویز پاراکلروفنیل آلانین (تخلیه کننده نورونی سروتونین) ۳ روز قبل از آزمایش آنتاگونیزه شد. نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌کند که در عملکرد تعدیلی هارمین بر فعالیت حرکتی القاء شده توسط آپومرفین تداخل مکانیسم‌های سروتونرژیک و دوپامینرژیک وجود دارد(۱۸).

نتایج مربوط به نورهارمان کمی پیچیده است. زیرا این ترکیب اثر دوفازه و U شکل در تعدیل رفتار نوک زدن در جوجه داشت که احتمالا" مربوط به درگیر شدن مکانیسم‌های مختلف گیرنده‌ای می‌باشد. در مطالعه حاضر، نتایج مربوط به نورهارمان با نتایج گروه cappendijk همخوانی دارد. Cappendijk و همکاران مطالعه‌ای انجام دادند که هدف آن بررسی تأثیرات حاد نورهارمان بر وابستگی به کوکائین بود. مهمترین یافته گروه Cappendijk، کاهش مصرف کوکائین با یک مکانیسم U شکل توسط نورهارمان بود، که نشان می‌دهد سیستم‌های مختلف گیرنده‌ای در مکانیسم اثر نورهارمان نقش دارد(۱۹). در این راستا، گروه Sallstrom-Baum و همکارانش نشان دادند که دوزهای پائین و بالای نورهارمان (۲/۴۴ و ۴۳/۹۷ میکرومول/کیلوگرم، داخل صفاقی) فعالیت دوپامینرژیک هسته اکامبنس موش صحرایی را افزایش می‌دهد در حالیکه در دوزهای متوسط (۷/۳۳ میکرومول/کیلوگرم، داخل صفاقی) یک اثر کاهشی اعمال می‌کنند(۲۰). نکته قابل ذکردر این مطالعه، اثر آپتیک بلاکری نورهارمان در انتقال دوپامین یا سروتونین است که می‌تواند self-administration کوکائین در موش‌های صحرایی را کاهش دهد. هرچند در این مطالعه مشخص نیست که کدامیک از اجزاء دوپامینرژیک یا سروتونرژیک نقش بیشتری در کاهش intake کوکائین دارد. تداخل اثر بتاکربولین‌ها با سیستم دوپامینرژیک ممکن است مربوط به اثر مهاری آنها بر فعالیت مونوآمین اکسیداز (MAO-A) باشد. مطالعهٔ حاضر به نوعی این فرضیه را تائید می‌کند زیرا رزرپین با تخلیه نورون‌های مونو آمینرژیک، اثر مهاری بتاکربولین‌ها بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین درجوجه را آنتاگونیزه نمود. مطالعات مربوط به مهارکننده‌های مونوآمینواکسیداز، از پرجاذبه‌ترین مطالعات فارماکولوژیک است و بتاکربولین‌ها نیز از مهار کننده‌های قوی و برگشت‌پذیر مونوآمینواکسیداز می‌باشند(۲۴-۲۱). در این راستا، با توجه به اثر آنتاگونیستی رزرپین، احتمال دارد که بتاکربولین‌ها از طریق مهار مونوآمینواکسیداز، رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین را تعدیل نمایند. زیرا مهار مونوآمینواکسیداز توسط بتاکربولین‌ها، پاسخ سروتونرژیک را تقویت می‌کند که در این سیستم ۵-هیدروکسی تریپتوفان مهارکننده رفتارهای کلیشه‌ای دوپامینرژیک است(۱۶).

در مجموع، نتایج مربوط به اثر آنتاگونیستی فلومازنیل و رزرپین نشان می‌دهد که هارمان، هارمین و نورهارمان رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین را با اعمال مکانیسم‌های آگونیستی معکوس (Inverse agonistic) و مونوآمینرژیک پیش سیناپسی تعدیل می‌کنند.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان نامه دکتری داروسازی خانم الیکا سلیمی دانشجوی دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

Archive of SID

www.SID.ir

References

1. Bahri L. 7 Peganum harmala L: a poisonous plant of north africa. Vet Hum Toxicol 1991; 33: 276-277.
2. Buckholtz N. Neurobiology of tetrahydro-ß-carbolines. Life Sci 1980; 27: 893-903.
3. Rommelspacher H, Bruning G, Susilo R, Nick M, Hill R. Pharmacology of harmane (1-methyl-3,4-dihydrobetacarboline). Eur J Pharmacolo 1985; 109: 363-371.
4. Breyer-pfaff U, Waiter G, Stevens I, Gaertner H.J, Mundle G, Mann K. Elevated norharman plasma levels in alcoholic patients and controls resulting from tobacco smoking. Life Sci 1996; 58: 1425-1432.
5. Taylor S.G, Little H.J, Nutt D.J, Sellars N.A. A benzodiazepine agonist and contragonist have hypothermic effects in rodents. Neuropharmacol 1985; 24: 69-73.
6. Thiebot M.H, Soubrie P, Sanger D. Anxiogenic properties of beta-CCE and FG 7142: a review of promises and pitfalls. Psychopharmacol 1988; 94: 452-463.
7. Fuentes J.A, Longo V.G. An investigation on the central effects of harmine, harmaline and related beta-carbolines. Neuropharmacology 1971; 10: 15-23.
8. Buckholtz N.S, Boggan W.O. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by beta-carbolines:structure-activity relationships and substrate specificity. Biochem Pharmacol 1977; 26: 1991-1996.
9. Rommelspacher H, Meier-Henco M, Smolka M, Kloft C. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamineoxidase B in platelets. Eur J Pharmacol 2002; 441: 115-125.
10. Zarrindast M.R, Minaian A. Different effects of direct and indirect dopamine receptor agonists on immobility time in reserpine-treated mice. Gen Pharmacol 1991; 22: 1017-1021.
11. Farzin D, Mansouri N. Antidepressant-like effect of harmane and other β-carbolines in the mouse forced swim test. Eur Neur Psycho Pharmacol 2006; 16: 324-328.
12. Farzin D, Attarzedeh M. Influence of different histamine receptor agonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. Eur J Pharmacol 2000; 404: 169-174.
13. Hoffman E.J, Warren E.W. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. Clin Pharm 1993; 12: 641-656.
14. Zarrindast M.R, Amin R. The role of D-1 and D-2 receptors in apomorphine-induced pecking in chicks. Psycho Pharmacol 1992; 106: 67-70.
15. Deecher D.C, Teitler M, Soderlund D.M. Mechanism of action of ibogaine and harmaline congeners based on radioligand binding studies. Brain Res 1991; 571: 242-247.
16. Weiner W.J, Goetz C, Westheimer R. Serotonergic and antiserotonergic influences on amphetamine-induced behaviours. J Neurol Sci 1973; 20: 373-379.
17. Kari I, Rapakko S, Airaksinen M.M. Effects of some β-carbolines on phenylethylamine and apomorphine stereotypies in rats. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12: 979-982.
18. Westermann K.H, Funk K, Pawlowski L. Effect of harmine and brain lesions on apomorphine induced motor activity. Pharmacol Biochem Behav 1976; 4: 1-6.
19. Cappendijk D, Susanne L.T, Fekkes A. The acute effects of norharman on cocaine self-administration and sensorimotor function in male Wistar rats. Eur Neuro Psycho Pharmacol 2001; 11: 233-139.

Archive of SID

www.SID.ir

20. Sällström-Baum S, Hill R, Rommelspacher H. Norharmane-induced changes of extracellular concentrations of dopamine in the nucleus accumbens of rats. Life Sci 1995; 56: 1715-1720.
21. Glover V, Liebowitz J, Armando I. β-Carbolines as selective monoamine oxidase inhibitors: in vivo implications. J Neural Transm 1982; 54: 209-218.
22. Rommelspacher H, May T, Salewski B. Harman (1-methyl-beta-carboline) is a natural inhubitor of monoamine oxidase type A in rats. Eur J Pharmacol 1994; 252: 51-59.
23. Kim H, Sablin S, Ramsay R. Inhibition of monoamine oxidase A by β-carboline derivatives. Arch Biochem Biophys 1997; 337: 137-142.
24. Iurlo M, Leone G, Schilstrom B. Effects of harmine on dopamine output and metabolism in rat striatum: role of monoamine oxidase-A inhibition. Psychopharmacology(Berl.) 2001; 159: 98-104.

Archive of SID

www.SID.ir