

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 مطالعه 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 روش‌ها: همه 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 میلی گرم/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.

یافته‌ها: تزریق زیر جلدی هارمان (۲/۵ الی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) و هارمین (۱/۲۵ الی ۵ میلی گرم/کیلوگرم) بطور معنی‌داری رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین (۰/۰۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) را کاهش داد. اثر نورهارمان (۲/۵ الی ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم) بر رفتار نوک زدن دوفازه بود اثر مهاری هارمان، نورهارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن توسط فلومازنیل (۵ میلی گرم/کیلوگرم، زیر جلدی، ۳۰ دقیقه قبل از تست) و رزپین (۵ میلی گرم/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 واسطه سیستم مونوآمینرژیک اعمال شود.

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

مقدمه

گیاه اسپند (Peganum Harmala) عضوی از خانواده زیگوفیلای است. این گیاه در بسیاری از کشورهای شمال آفریقا و خاورمیانه بطور گسترده می‌روید. ترکیبات این گیاه عبارتند از چند آلکالوئید، که بیشتر در دانه‌ها و

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

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

E-mail: davoodfarzin@yahoo.com

۱. دکترای فارماکولوژی، دانشیار دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲. داروساز، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ تصویب: ۸۸/۳/۶

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۸/۲/۱۵

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۴

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 نورهارمان، 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 اویوئیدها مطرح هستند. هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها در سایت α 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 (۵،۶،۷). بتاکربولین‌ها از طریق مهار فعالیت MAO-A و MAO-B، غلظت نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین را در سیناپس‌های مختلف عصبی افزایش می‌دهند (۸،۹). 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 روش‌ها

حیوانات:

برای انجام آزمایشات از جوجه‌هایی با وزن ۴۰ الی ۶۰ گرم (از هر دو جنس) که در شرکت پرورش جوجه هما واقع در آکند ساری تهیه شد، استفاده گردید. جوجه‌ها در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت 23 ± 2 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 نوک زدن (Pecking)، از آپومرفین (آگونست 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)، فلومازینیل (سیگما، امریکا)، هارمان هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، هارمین هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، نورهارمان هیدروکلراید (سیگما، امریکا)، رزپین (سیگما، امریکا). داروها به استثنای رزپین در سالی‌ن حل شدند. رزپین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل سپس با سالی‌ن رقیق شد. کنترل Vehicle رزپین، اسید استیک در سالی‌ن بود. رزپین به صورت زیرجلدی، با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم ۱۸ ساعت قبل از آپومرفین به حیوانات تزریق شد تا مونوآمین‌ها را از پایانه‌های عصبی تخلیه کند (۱۰). تمام داروها با حجم ۵ میلی لیتر / کیلوگرم از طریق زیرجلدی تزریق شدند. در مجموع دوز داروها و زمان تجویز آنها همان دوز و زمان‌هایی بود که در مطالعات قبلی موثر بودن آن از نظر فارماکولوژیک مشخص شده بود (۱۳-۱۰).

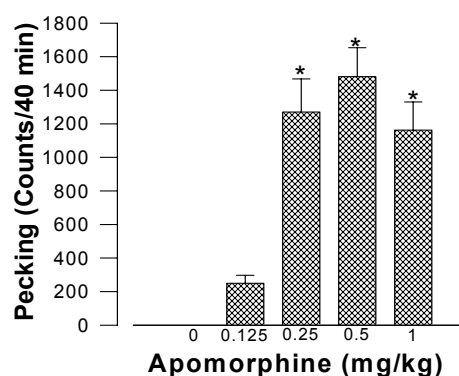
روش تجزیه و تحلیل آماری:

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

متعاقب آن از تست Newman Keuls استفاده شد. تفاوت با $P < 0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها

دوز-پاسخ آپومرفین در القاء رفتار نوک زدن در جوجه: تزریق زیر جلدی آپومرفین در دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱ میلی گرم/کیلوگرم، به صورت وابسته به دوز رفتار نوک زدن را القاء نمود ($p < 0.001$). حداکثر پاسخ، با دوز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم بدست آمد. دوز ۰/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم آپومرفین (ED_{50}) 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 زیر جلدی با دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱ میلی گرم/کیلوگرم به جوجه ها تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ 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 ۰/۵ الی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین ($P < 0.001$) و هارمین (۱/۲۵

الی ۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین) $[P < 0.0001, n = 6 \text{ animals/group}]$ بصورت وابسته به دوز رفتار نوک زدن را کاهش داد (شکل شماره ۲). اثر نورهارمان (۰/۵ الی ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۲۰ دقیقه قبل از آپومرفین، زیر جلدی) دو فازه (U شکل) بود $[P < 0.0001, n = 6-8 \text{ animals/group}]$ (شکل شماره ۲). ED_{50} هارمان و هارمین با استفاده از آنالیز رگرسیون به ترتیب ۵/۴۱ و ۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم محاسبه شد. به علت دوفازه بودن اثر نورهارمان، آنالیز رگرسیون برای محاسبه ED_{50} آن صورت نگرفت.

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

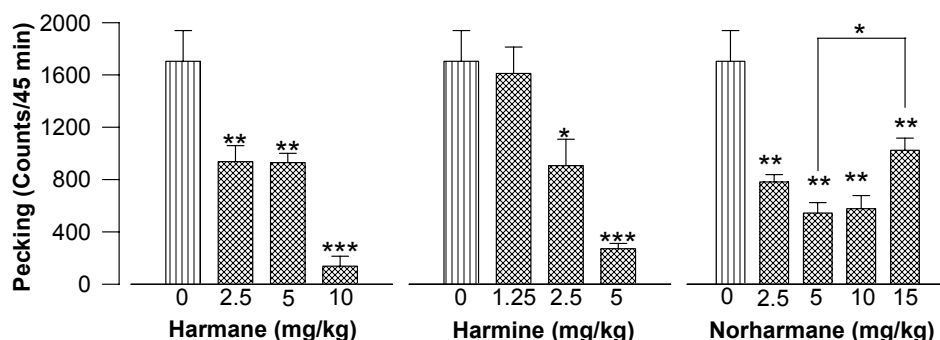
فلومازنیل (۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، زیر جلدی) بصورت معنی داری اثر مهاري هارمان (۵/۴۱ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0064, n = 6 \text{ animals/group}]$ و هارمین (۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0085, n = 6-7 \text{ animals/group}]$ را آنتاگونیست نمود (شکل شماره ۳). فلومازنیل در دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم اثر مهاري نورهارمان (۵ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0109, n = 5-6 \text{ animals/group}]$ را آنتاگونیست کرد ولی اثر مهاري نورهارمان (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0001, n = 6 \text{ animals/group}]$ را تقویت نمود (شکل شماره ۴).

اثر رزپرین بر عملکرد مهاري هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن:

رزپرین (۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آپومرفین، زیر جلدی) بصورت معنی داری اثر مهاري هارمان (۵/۴۱ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0037, n = 6 \text{ animals/group}]$ و هارمین (۲/۹۲ میلی گرم/کیلوگرم) $[P < 0.0082, n = 6-7 \text{ animals/group}]$ را آنتاگونیست نمود (شکل شماره ۵). تزریق زیر جلدی رزپرین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۱۸ ساعت قبل از

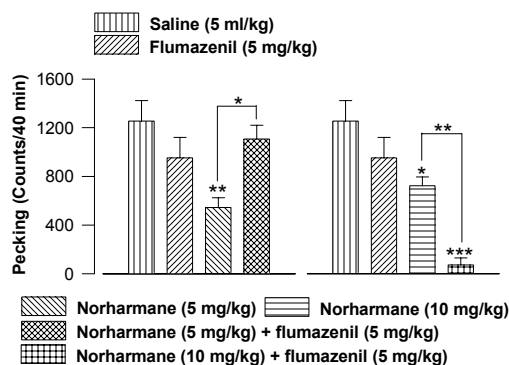
تغییر نداد [P<0/0004, n=6 animals/group] (شکل شماره ۶).

آپومرفین اثر مهاری دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم نورهارمان را آنتاگونیست کرد [P<0/0008, n=6 animals/group]
ولی اثر مهاری دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم نورهارمان را



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

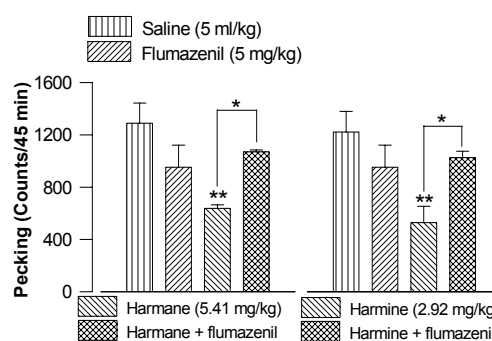


شکل شماره ۴: اثر فلومازنیل بر عملکرد مهاری نورهارمان بر

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 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 ۵ الی ۶ جوجه بود.

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



شکل شماره ۳: اثر فلومازنیل بر عملکرد 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, **P<0.01 تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می دهد.

بحث

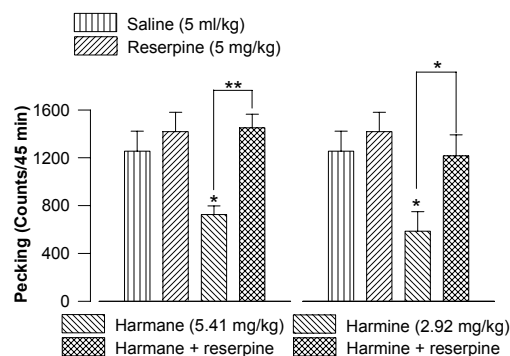
منظور از این مطالعه تعیین اثر و ارزیابی مکانیسم‌های تزریق حاد هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه بود. مهمترین نتایج بدست آمده بدین شرح است:

الف- رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین بطور معنی‌داری توسط هارمان و هارمین مهار شد.

ب- اثر نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین دوفازه و U شکل بود.

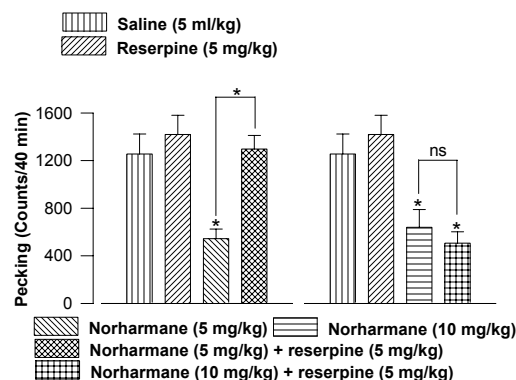
ج- اثر مهاری هارمان و هارمین بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین بطور معنی‌داری توسط فلومازیل و رزپین آنتاگونیزه شد.

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که در اثر مهاری هارمان، هارمین و نورهارمان بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین، تداخل مکانیسم‌های آگونیستی معکوس (Inverse agonistic) و سیستم مونوآمینرژیک پیش سیناپسی وجود دارد. این استنتاج ناشی از بلوک اثر مهاری هارمان، هارمین و نورهارمان توسط فلومازیل و رزپین می‌باشد. آپومرفین یک آگونیست گیرنده‌های دوپامینی D1/D2 است. مطالعات مختلف نشان داده است که هر دو گیرنده D₁ و D₂ در بروز رفتار نوک زدن در جوجه نقش دارند (۱۴). بتاکربولین‌ها می‌توانند عملکرد گیرنده‌های دوپامینرژیک D₁ و D₂ را تغییر دهند (۱۵). و اثر تسهیلی بر انتقال تریپتامینرژیک داشته باشند، که در این سیستم ۵-هیدروکسی تریپتوفان، رفتارهای کلیشه‌ای دوپامینرژیک را آنتاگونیزه می‌کند (۱۶). بنابراین، هارمان و هارمین می‌توانند با اعمال چنین مکانیسم‌هایی رفتار کلیشه‌ای نوک زدن را مهار نمایند. این فرضیه با مطالعات Kari و همکاران و Westermann و همکاران تأیید می‌شود. Kari و همکاران نشان دادند که بتاکربولین‌ها از طریق اعمال مکانیسم‌های دوپامینرژیک و تریپتامینرژیک قادرند، رفتارهای کلیشه‌ای القاء شده با آپومرفین (۲ میلی گرم/کیلوگرم داخل صفاقی) یا فیل



شکل شماره ۵: اثر رزپین بر عملکرد 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)، رزپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۱۸ ساعت 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 الی ۷ جوجه بود.

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



شکل شماره ۶: اثر رزپین 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)، رزپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم (۱۸ ساعت 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 < 0.01 تفاوت از گروه کنترل سالین را نشان می‌دهد.

اتیل آمین (۵۰ میلی گرم/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 میلی گرم/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 می کند که در عملکرد تعدیلی هارمین بر فعالیت حرکتی القاء شده توسط آپومرفین تداخل مکانیسم های 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 احتمالاً "مربوط به درگیر شدن مکانیسم های مختلف گیرنده ای می باشد. در مطالعه حاضر، نتایج مربوط به نورهارمان با نتایج گروه Cappendijk همخوانی دارد. Cappendijk و همکاران مطالعه ای 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 می دهد سیستم های مختلف گیرنده ای 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 اکامینس موش صحرایی را افزایش می دهد در حالیکه در دوزهای متوسط (۷/۳۳ میکرومول/کیلوگرم، داخل صفاقی) یک اثر کاهشی اعمال می کنند (۲۰). نکته قابل ذکر در این مطالعه، اثر آپتیک بلاکری نورهارمان در انتقال دوپامین یا

سروتونین است که می تواند self-administration کوکائین در موش های 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 بتاکربولین ها با سیستم دوپامینرژیک ممکن است مربوط به اثر مهاري آنها بر فعالیت مونوآمین اکسیداز (MAO-A) باشد. مطالعه حاضر به نوعی این فرضیه را تأیید می کند زیرا رزپین با تخلیه نورون های مونوآمینرژیک، اثر مهاري بتاکربولین ها بر رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین در جوجه را آنتاگونیزه نمود. مطالعات مربوط به مهار کننده های مونوآمینواکسیداز، از پرجاذبه ترین مطالعات فارماکولوژیک است و بتاکربولین ها نیز از مهار کننده های قوی و برگشت پذیر مونوآمینواکسیداز می باشند (۲۴-۲۱). در این راستا، با توجه به اثر آنتاگونیستی رزپین، احتمال دارد که بتاکربولین ها از طریق مهار مونوآمینواکسیداز، رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین را تعدیل نمایند. زیرا مهار مونوآمینواکسیداز توسط بتاکربولین ها، پاسخ سروتونرژیک را تقویت می کند که در این سیستم ۵-هیدروکسی تریپتوفان مهار کننده رفتارهای کلیشه ای دوپامینرژیک است (۱۶). در مجموع، نتایج مربوط به اثر آنتاگونیستی فلومازینیل و رزپین نشان می دهد که هارمان، هارمین و نورهارمان رفتار نوک زدن القاء شده توسط آپومرفین را با اعمال مکانیسم های آگونیستی معکوس (Inverse agonistic) و مونوآمینرژیک پیش سیناپسی تعدیل می کنند.

سپاسگزاری

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

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- β -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 Pharmacol* 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 Neuro 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.

20. Sällström-Baum S, Hill R, Rommelspacher H. Norharmaline-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 inhibitor 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