

# بررسی اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامینی بر رفتار لیس‌زدن (licking) القاء‌شده توسط آپومرفین در موش صحرایی (Rat)

مریم عطارزاده (M.D.)\*\*

داوود فرزین (Ph.D.)\*

سابقه و هدف : رفتار لیس‌زدن (licking) یک رفتار استرئوتایپی است که از طریق فعالیت گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 در سیستم نیکرواستریاتال ایجاد می‌شود. مدارک مختلفی وجود دارد که نشان می‌دهد هیستامین و عوامل هیستامینی سطح دوپامین و متابولیت‌هایش در کورتکس، Nucleus accumbens و استریاتوم را از طریق گیرنده‌های H1، H2 و H3 تغییر می‌دهند و متقابلاً عوامل مستقیم یا غیرمستقیم عمل‌کننده دوپامینی آزاد شدن هیستامین در نقاط مختلف مغزی نظیر استریاتوم و هیپوتالاموس را تعدیل می‌کنند. این نتایج پیشنهاد می‌کنند مکانیسم‌های هیستامینریک ممکن است به عملکرد سیستم دوپامینریک مرتبط و نقش مهمی در تعدیل بعضی از رفتارهای دوپامینریک داشته باشند. به منظور تعیین نقش احتمالی مکانیسم‌های هیستامینریک در تعدیل رفتار لیس‌زدن، اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده هیستامینی بر رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین در موش صحرایی (Rat) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها : تزریق زیرجلدی دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) ایجاد رفتار لیس‌زدن نمود. پاسخ لیس‌زدن توسط مشاهده مستقیم در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید. تحت این شرایط، اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده هیستامینی بر رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها : تزریق داخل مغزی یا داخل صفاقی HTMT (۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/موش صحرایی) یا دیماپرایت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) رفتار لیس‌زدن را تقویت نمود، در صورتی که Imetit (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) پاسخ لیس‌زدن را کاهش داد. تجویز آنتاگونیست‌های مختلف هیستامینی نظیر دکس‌کلرفنیرآمین، دیفن‌هیدرامین، فاموتیدین و رانیتیدین نیز رفتار لیس‌زدن را کاهش داد، در صورتی که تیوپراماید این رفتار را تقویت نمود. اثرات HTMT و دیماپرایت به ترتیب با تجویز دکس‌کلرفنیرآمین و فاموتیدین آنتاگونیزه گردید. اثر مهاري Imetit نیز توسط تیوپراماید مهار شد.

استنتاج : نتایج پیشنهاد می‌کنند مکانیسم‌های هیستامینریک در تعدیل رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین دخیل می‌باشند.

واژه‌های کلیدی : گیرنده‌های هیستامین، آپومورفین، آنتاگونیست‌های دوپامین، موش صحرایی، رفتار

این تحقیق طی شماره ۲۸-۷۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

✉ ساری - آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری

\* استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری

\*\* دانشجوی رشته پزشکی دانشکده پزشکی ساری

## مقدمه

رفتار لیس زدن (licking) یک رفتار استرئوتایپی است که به فعالیت سیستم نیگرواستریاتال بستگی دارد و معمولاً از طریق فعالیت گیرنده‌های سیناپسی D1 و D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود (۴،۳،۲،۱). در سیستم نیگرواستریاتال موش صحرایی (Rat) هیستامین یک تعدیل کننده عملکرد گابا/دوپامین می‌باشد (۵). تحریک گیرنده‌های H3 هیستامینی در ترمینال‌های نورون‌های گابا-ارژیک استریاتونیگرال، آزاد شدن گابا ناشی از فعالیت گیرنده‌های D1 دوپامینی در Slice جسم سیاه Pars reticulata را مهار می‌کند. علاوه بر این، گزارش شده است که تخریب یک طرفه نورون‌های نیگرواستریاتال توسط ۶-هیدروکسی دوپامین در موش صحرایی، تراکم گیرنده‌های H3 هیستامینی در همان طرف هم درجسم سیاه و هم در استریاتوم را افزایش می‌دهد که این اثر توسط آگونیست گیرنده‌های D1 «SKF 38393» بلوکه می‌شود (۶،۵). مدارک دیگری نیز در دست است که نشان می‌دهد هیستامین و عوامل هیستامینی سطح دوپامین و متابولیت‌های آن در کورتکس، استریاتوم و Nucleus accumbens را از طریق گیرنده‌های H2، H1 و H3 تغییر می‌دهند (۷،۸،۹،۱۰،۱۱) و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های دوپامین نیز به نوبه خود آزاد شدن هیستامین را از طریق گیرنده‌های دوپامینی تعدیل می‌کنند (۱۲). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند که مکانیسم‌های هیستامینرژیک ممکن است بعضی از رفتارهای القاء شده توسط عوامل دوپامینی را تغییر دهند و مدارک موجود تأیید کننده این مطلب هستند، زیرا گزارش شده است که آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های هیستامینی اثر و رفتارهای Locomotion, Reinforcing و Climbing القاء شده توسط مت‌آمفتامین یا آپومرفین در موش را مهار یا تقویت می‌کنند (۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷).

توجه به نتایج مطالعات فوق، آزمایش حاضر برای مشخص کردن نقش احتمالی مکانیسم‌های گیرنده‌ای هیستامین در تعدیل یکی از رفتارهای استرئوتایپی دوپامینی یعنی رفتارلیس زدن القاء شده توسط آپومرفین (آگونیست Mixed گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی) در موش صحرایی صورت می‌گیرد.

## مواد و روش‌ها

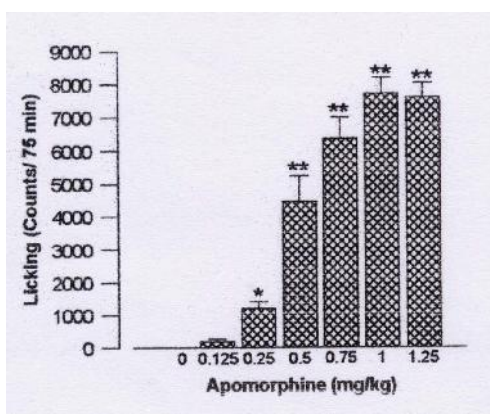
موش‌های صحرایی سفید و نر از نژاد Sprague Dewley به وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم برای انجام آزمایشات به کار گرفته شدند. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در اتاق حیوانات با درجه حرارت  $23 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. آب و غذا همیشه به جز در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار داشت. از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده شد. تعداد حیوانات در هر گروه آزمایشی ۷ الی ۹ عدد بود.

رفتار لیس زدن (Licking) حیوانات به طور انفرادی در زیر سیلندرهای شیشه‌ای قرار داده شدند. در زیر این سیلندرها یک آینه به طور مورب به گونه‌ای قرار گرفته بود که به وضوح اجازه ثبت لیس زدن را می‌داد. به حیوانات ۳۰ دقیقه اجازه داده می‌شد تا به محیط جدید عادت کنند. پس از تجویز آپومرفین حیوانات را بلافاصله در زیر سیلندرهای شیشه‌ای قرار داده و تعداد لیس زدن به کف و دیواره سیلندر با مشاهده مستقیم در یک دوره زمانی ۷۵ دقیقه‌ای ثبت می‌گردید.

تزریق داخل مغزی  
تزریق داخل مغزی در طول بیهوشی کوتاه مدت

## یافته ها

لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین تزریق زیرجلدی دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ و ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) به موش صحرایی موجب القای رفتار لیس زدن به صورت وابسته به دوز شد [ $P < 0.001$  و  $F(6,44) = 59.082$ ] (تصویر شماره ۱). دوز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم آپومرفین برای القاء لیس زدن در آزمایشات بعدی انتخاب شد، زیرا مقدار ED<sub>50</sub> آپومرفین که از طریق آنالیز رگرسیون محاسبه گردید برابر با ۰/۵۴۵ میلی گرم/کیلوگرم بود.



تصویر شماره ۱: دوز رسپانس آپومرفین در ایجاد رفتار لیس زدن. نتایج بر حسب Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۹ عدد می باشد.  $P < 0.01$  و  $P < 0.001$  تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

اثر HTMT، دکس کلرفنیر آمین و دیفن هیدرامین بر روی لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین تجویز داخل مغزی آگونیست گیرنده های H1 «HTMT» (۲۰ و ۴۰ میکروگرم/موش صحرایی، ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین) رفتار لیس زدن القاء شده با آپومرفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم، S.C.) را افزایش داد [ $P < 0.001$ ،  $F(2,15) = 112.52$ ] (تصویر شماره ۲). تزریق داخل صفاقی دکس کلرفنیر آمین (۳۰، ۴۰ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین رفتار لیس

موش صحرایی با اثر طبق روش McCormick و Haley (۱۹۵۷) (۱۸) با حجم ۱۰ میکرولیتر محلول دارو یا حامل صورت گرفت.

## داروها

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

آپومرفین (RBI, USA)، دکس کلرفنیر آمین (RBI, USA)، دیماپرایت (ICN, UK)، دیفن هیدرامین (RBI, USA)، فاموتیدین (Sigma, UK)، HTMT (Tocris, UK)، رانیتیدین (Sigma, UK)، Imetit (ICN, UK)، تیوپراماید (ICN, UK).

در تمام موارد دوز داروهای گزارش شده متعلق به Base آنها می باشد. داروها در سالیन حل شدند، به جز فاموتیدین که ابتدا در یک قطره استیک اسید و HTMT که ابتدا در یک قطره اتانول حل گردیدند و سپس با سالین رقیق شدند. کنترل حامل در این موارد استیک اسید یا اتانول در سالین بود. داروها در حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم تجویز و همیشه قبل از آزمایشات تهیه می شدند. بر طبق گزارشاتی مبنی بر عدم توانایی مشتقات تری فلورو متیل هیستامین در عبور از سدّ خونی-مغزی (۱۹)، راه داخل مغزی برای آگونیست گیرنده H1 هیستامینی «HTMT» (۲۰، ۲۱) مورد استفاده قرار گرفت. دوز و زمان تجویز داروها قبلاً در مطالعات قبلی به کار رفته و مشخص شده بود که از نظر فارماکولوژیکی مؤثر می باشند (۳، ۱۱، ۱۹، ۲۲).

تجزیه و تحلیل آماری نتایج با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و آزمون Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. تفاوت با  $P < 0.05$  بین گروه های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

زدن القاء شده توسط آپومرفین را کاهش داد [ $P < 0.0025$ ،  $F(3, 26) = 3.769$ ]. اثر مهاری القاء شده توسط دکس کلرفنیر آمین وابسته به دوز بود (تصویر شماره ۲). دیفن هیدرامین (۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) زمانی که ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم S.C.) به صورت داخل صفاقی تزریق شد، به طور معنی داری پاسخ لیس زدن را در موش صحرایی کاهش داد [ $P < 0.0001$ ،  $F(3, 26) = 11.075$ ]. پاسخ دیفن هیدرامین نیز وابسته به دوز بود (تصویر شماره ۲). تجویز یک دوز غیر مؤثر دکس کلرفنیر آمین در پاسخ لیس زدن (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) اثر تقویتی دوز ۵۰ میکروگرم/موش صحرایی، داخل مغزی HTMT بر رفتار لیس زدن را آنتاگونیزه کرد (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: اثر دکس کلرفنیر آمین (DEX) بر روی عملکرد تقویتی HTMT بر پاسخ لیس زدن القاء شده با آپومرفین

| درمان                        | تعداد | رفتار لیسیدن (شمارش/۷۵ دقیقه) |
|------------------------------|-------|-------------------------------|
| سالین + حامل                 | ۷     | $1310 \pm 265$                |
| دکس کلرفنیر آمین ۲۰ + حامل   | ۷     | $1665 \pm 238$                |
| سالین + HTMT50               | ۷     | $2886 \pm 112^*$              |
| دکس کلرفنیر آمین ۲۰ + HTMT50 | ۷     | $1823 \pm 125$                |

دکس کلرفنیر آمین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی، HTMT با دوز ۵۰ میکروگرم/موش صحرایی از طریق داخل مغزی، سالین با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی و کنترل حامل به میزان ۱۰ میکرولیتر داخل مغزی تجویز شدند. تمام داروها و کنترل آنها ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین مورد استفاده قرار می گرفتند. نتایج بر حسب  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده اند.  $P < 0.001$ \* اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.

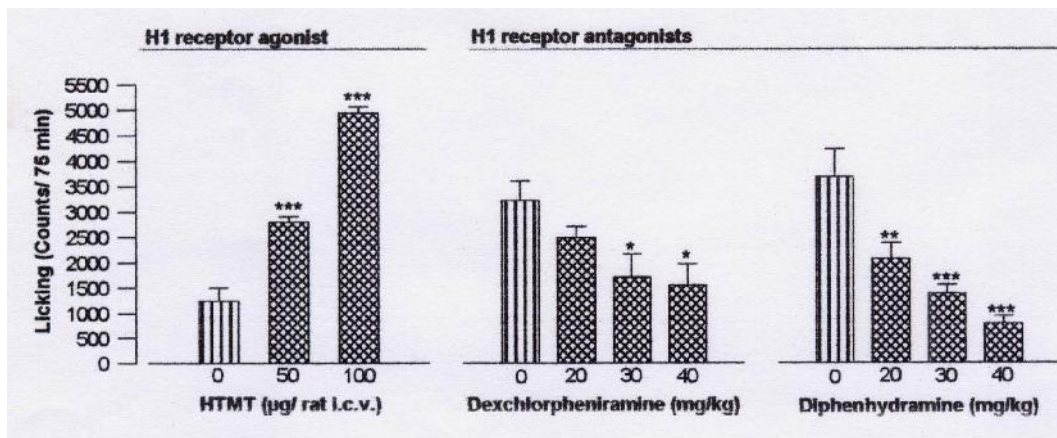
اثر دیماپرایت، فاموتیدین و رانیتیدین بر روی لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین تجویز داخل صفاقی آگونیست گیرنده های H2 «دیماپرایت» (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) رفتار لیس زدن

القاء شده با آپومرفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم، S.C.) را افزایش داد [ $P < 0.0002$ ،  $F(3, 26) = 13.385$ ] (تصویر شماره ۳). تزریق زیرجلدی آنتاگونیست گیرنده H2 «فاموتیدین» (۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین را کاهش داد [ $P < 0.0025$ ،  $F(3, 26) = 3.769$ ]. اثر مهاری القاء شده توسط فاموتیدین وابسته به دوز بود (تصویر شماره ۳). رانیتیدین دیگر آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی (۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) زمانی که ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین (۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم، S.C.) به صورت داخل صفاقی تزریق شد، به طور معنی داری پاسخ لیس زدن را در موش صحرایی کاهش داد [ $P < 0.0001$ ،  $F(3, 26) = 4.001$ ]. پاسخ رانیتیدین نیز وابسته به دوز بود (تصویر شماره ۳). تجویز یک دوز غیر مؤثر فاموتیدین در پاسخ لیس زدن (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) اثر تقویتی دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم دیماپرایت بر رفتار لیس زدن را آنتاگونیزه کرد (جدول شماره ۲).

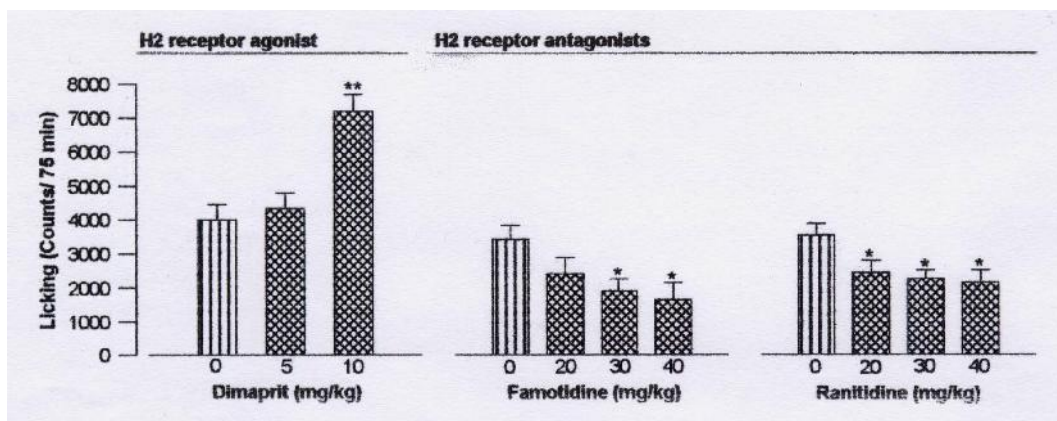
جدول شماره ۲: اثر فاموتیدین (FAM) بر روی عملکرد تقویتی دیماپرایت (DIM) بر پاسخ لیس زدن القاء شده با آپومرفین

| درمان                       | تعداد | رفتار لیسیدن (شمارش/۷۵ دقیقه) |
|-----------------------------|-------|-------------------------------|
| سالین + حامل                | ۹     | $3242 \pm 665$                |
| سالین + فاموتیدین ۲۰        | ۷     | $2420 \pm 470$                |
| دیماپرایت ۱۰ + حامل         | ۷     | $7342 \pm 492^*$              |
| فاموتیدین ۲۰ + دیماپرایت ۱۰ | ۷     | $3475 \pm 576$                |

فاموتیدین با دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم از طریق زیرجلدی، دیماپرایت با دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی، سالین یا حامل با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم به ترتیب از طریق داخل صفاقی و زیرجلدی تجویز شدند. تمام داروها و کنترل آنها ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین مورد استفاده قرار می گرفتند. نتایج بر حسب  $Mean \pm SEM$  نشان داده شده اند.  $P < 0.001$ \* اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.



تصویر شماره ۲: اثر HTMT، دکس کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین بر پاسخ لیس زدن HTMT از طریق داخل مغزی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین، دکس کلرفنیرآمین از طریق داخل صفافی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین و دیفن هیدرامین نیز از طریق داخل صفافی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین تزریق می شدند. در هر گروه از حیوانات ۷ الی ۹ موش صحرایی قرار داشت. نتایج بر حسب Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده اند.  $P < 0.01$ ،  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$  اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.



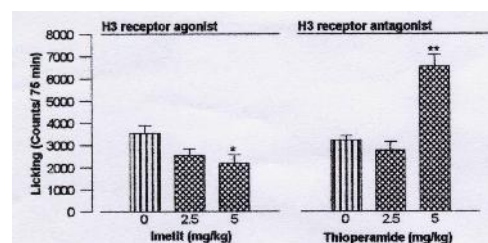
تصویر شماره ۳: اثر دیماپرایت، فاموتیدین و رانیتیدین بر پاسخ لیس زدن. دیماپرایت از طریق داخل صفافی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، فاموتیدین از طریق زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین و رانیتیدین از طریق داخل صفافی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین تزریق می شدند. در هر گروه از حیوانات ۷ الی ۹ موش صحرایی قرار داشت. نتایج بر حسب Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده اند.  $P < 0.01$  و  $P < 0.05$  اختلاف از گروه کنترل را نشان می دهد.

کاهش داد [F(۲،۲۰) = ۴/۲۵۲،  $P < 0.۰۲۸۹$ ] (تصویر شماره ۴). تزریق داخل صفافی آنتاگونیست گیرنده H3 «تیوپراماید» (۵ میلی گرم/ کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین را کاهش داد [F(۲،۲۰) = ۲۸/۳۵۷،  $P < 0.۰۰۰۱$ ] (تصویر

اثر Imetit و تیوپراماید بر روی لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین تجویز داخل صفافی آگونیست گیرنده های H3 «Imetit» (۵ میلی گرم/ کیلوگرم) رفتار لیس زدن القاء شده با آپومرفین (۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم، S.C.) را

در این مطالعه اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مختلف هیستامینی بر روی رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاضر نشان می‌دهد سیستم هیستامینرژیک در تعدیل رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین دخیل است. رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومرفین با تزریق داخل مغزی آگونیست H1 هیستامینی «HTMT» افزایش یافت. بر خلاف HTMT، تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی «دکس کلرفنیر-آمین» یا «دیفن‌هیدرامین» رفتار لیس‌زدن القاء‌شده با آپومرفین را مهار نمود. این نتایج با یافته‌های دیگر محققین مطابقت دارد. تداخل بین عملکرد گیرنده‌های H1 هیستامینی و سیستم‌های دوپامینرژیک در ارتباط با رفتارهای استرئوتایپی ایجاد شده با آنتاگونیست‌های مستقیم- یا غیرمستقیم- عمل‌کننده دوپامینی مشاهده شده است. گزارش شده است که تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی به موش صحرایی موجب مهار رفتارهای استرئوتایپی القاء‌شده توسط آگونیست مستقیم عمل‌کننده D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» و افزایش شدت رفتارهای استرئوتایپی القاء‌شده توسط آگونیست غیرمستقیم عمل‌کننده دوپامینی «آمانتادین» می‌شود (۲۳). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی «دکس کلرفنیرآمین و کلرپیرامین» رفتارهای استرئوتایپی القاء‌شده با آپومرفین (۲۳) یا SKF38393 (۲۴) را مهار می‌کنند. از آنجایی که تجویز داخل مغزی دوز مؤثر HTMT (۵۰ میکروگرم/موش صحرایی) در ترکیب با دوز غیر مؤثر دکس کلرفنیرآمین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) تغییری در رفتار لیس‌زدن ایجاد نکرد، امکان دخیل بودن مکانیسم‌های گیرنده H1 هیستامینی در تعدیل رفتار لیس‌زدن وجود دارد.

شماره ۴). تجویز یک دوز غیر مؤثر تیوپراماید در پاسخ لیس زدن (۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) اثر مهاری دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم Imetit بر رفتار لیس زدن را آنتاگونیزه نمود (جدول شماره ۳).



تصویر شماره ۴: اثر Imetit و تیوپراماید بر پاسخ لیس زدن. Imetit از طریق داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین و تیوپراماید نیز از طریق داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین تزریق می‌شدند. در هر گروه از حیوانات ۷ الی ۹ موش صحرایی قرار داشت. نتایج بر حسب Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده‌اند.  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ .

جدول شماره ۳: اثر تیوپراماید (THI) بر روی عملکرد تضعیفی Imetit (IME) بر پاسخ لیس‌زدن القاء‌شده با آپومرفین

| درمان                  | تعداد | رفتار لیسیدن (شمارش/۷۵ دقیقه) |
|------------------------|-------|-------------------------------|
| سالین + سالین          | ۹     | ۳۵۴۵ $\pm$ ۳۴۲                |
| سالین + تیوپراماید ۲/۵ | ۷     | ۲۷۶۰ $\pm$ ۳۹۵                |
| سالین + IME5           | ۷     | ۲۱۹۲ $\pm$ ۳۸۹*               |
| تیوپراماید ۲/۵ + IME5  | ۷     | ۳۶۳۰ $\pm$ ۳۴۹                |

تیوپراماید با دوز ۲/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی، Imetit با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی و سالین با حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم از طریق داخل صفاقی تجویز شدند. تمام داروها و کنترل آنها ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین مورد استفاده قرار می‌گرفتند. نتایج بر حسب Mean  $\pm$  SEM نشان داده شده‌اند.  $P < 0.05$  اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

بحث

با آپومرفین راکاهش داد. برخلاف یافته فوق، آنتاگونیست گیرنده H3 هیستامینی «تیوپراماید» رفتار لیس زدن القاء شده با آپومرفین را در دوز داخل صفاقی ۵ میلی گرم / کیلوگرم افزایش داد. دوزهای ۲/۵ میلی گرم / کیلوگرم این دو دارو در پاسخ لیس زدن بی اثر بودند. در مطالعات Autoradiographic مشخص شده است که گیرنده های H3 هیستامینی با تراکم زیاد در منطقه Telencephalic شامل مناطقی با Innervation دوپامینرژیک نظیر استریاتوم و جسم سیاه قرار دارند (۲۲). گیرنده های H3 هیستامینی موجود در استریاتوم و جسم سیاه تحت تأثیر فعالیت تونیک دوپامینرژیک قرار دارند (۲۰). تخریب نورون های دوپامینرژیک استریاتوم و جسم سیاه توسط ۶- هیدرکسی دوپامین موجب Upregulation گیرنده های H3 هیستامینی می شود که این اثر توسط آگونیست گیرنده D1 دوپامینی SKF 38393 بلوکه می گردد. از آنجایی که فعالیت دوپامینرژیک این مناطق در بروز پاسخ لیس زدن از نقش مهمی برخوردار است، احتمال دارد مکانیسم های گیرنده H3 در تعدیل پاسخ لیس زدن دخیل باشند که این مطلب با نتایج ما تأیید می شود، زیرا دوز غیر مؤثر تیوپراماید در پاسخ لیس زدن (۲/۵ میلی گرم / کیلوگرم، داخل صفاقی) اثر تضعیفی Imetit بر پاسخ لیس زدن را آنتاگونیزه نمود.

نتایج حاضر نشان می دهد آگونیست گیرنده های H2 هیستامینی «دیمپرایت» (۱۰ میلی گرم / کیلوگرم، داخل صفاقی) پاسخ لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین را افزایش، در صورتی که آنتاگونیست های گیرنده H2 هیستامینی این پاسخ را کاهش دادند. در رابطه با تأثیر آنتاگونیست های گیرنده H2 بر روی رفتارهای دوپامینی القاء شده توسط آگونیست های مستقیم عمل کننده گزارشاتی وجود دارد. گروه Ferrari و Baggio در سال ۱۹۸۵ (۲۵) نشان دادند که سایمتیدین و رانیتیدین زمانی که ۱۵ دقیقه قبل از n-N- پروپیل نور آپومرفین تزریق شوند، به طور وابسته به دوز پاسخ های دوپامینی Penile erection، Stretching و Yawning القاء شده توسط این آگونیست گیرنده های دوپامینی را مهار می کنند. این یافته ها با نتایج به دست آمده توسط گروه ما مطابقت دارد. از آنجایی که تجویز یک دوز غیر مؤثر فاموتیدین (۲۰ میلی گرم / کیلوگرم، زیرجلدی) اثر تقویتی دیمپرایت بر روی پاسخ لیس زدن را آنتاگونیزه نمود، بنابراین دخالت مکانیسم های گیرنده H2 هیستامینی در تعدیل رفتار دوپامینی لیس زدن کاملاً مسجل است.

نتایج آزمایشات ما نشان می دهد آگونیست گیرنده های H3 هیستامینی «Imetit» در دوز داخل صفاقی ۵ میلی گرم / کیلوگرم، پاسخ لیس زدن ایجاد شده

### فهرست منابع

1. Costall B, Naylor R.J. The substantia nigra and stereotyped behavior. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 18(1): 95-106.
2. Kelly P.H, Seviour P.W, Iverson S.D. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens, septi and corpus striatum. *Brain Res.* 1975; 94(3): 507-522.
3. Ungerstedt U. Central dopamine mechanisms and unconditioned behaviour. In: *Horn A.S, Westernik B.D.H, editors. The neurobiology of dopamine.* London: Academic Press; 1979. P. 577-596.

4. Zarrindast M.R, Roushan-zamir F, Amir-Rahmat F, Moslehi M. Potentiation of licing in rats by stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors. *J. Psychopharmacology*. 1992; 6(3):395-398.
5. Garcia M, Floran B, Arias-Montano J.A, Young J.M, Aceves J. Histamine H<sub>3</sub> receptor activation selectively inhibits dopamine D1 receptor-dependent [<sup>3</sup>H] GABA release from depolarization-stimulated slices of rat substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*. 1997;80(2): 241-249.
6. Ryu J.H, Yanai K, Zhao X.L, Watanabe T. The effect of dopamine D1 receptor stimulation on the up-regulation of histamine H<sub>3</sub>-receptors following destruction of the ascending dopaminergic neurons. *Br. J. Pharmacol*. 1996; 118(4): 585-592.
7. Fleckenstein A.E, Lookingland K.J, Moore K.E. Activation of mesolimbic dopaminergic neurons following central administration of histamine is mediated by H<sub>1</sub> receptors. *Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol*. 1993; 347(1): 50-54.
8. Onodera K, Yamatodani A, Watanabe. Effects of  $\alpha$ -fluoromethylhistidine on colomotor activity, brain histamine and catecholamine contents in rats. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol*. 1992; 14(1): 97-105.
9. Schlicker E, Fink K, Detzer M, Gothert M. Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H<sub>3</sub> receptors. *J. Neural. Transm*. 1993; 93(1): 1-10.
10. Subramanian N, Mulder A.H. Modulation by histamine of the efflux of radiolabeled catecholamines from rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol*. 1977; 43(2): 143-152.
11. Suzuki T, Takamori K, Misawa M, Onodera K. Effect of histaminergic system of the morphine-induced conditioned place preference in mice. *Brain Res*. 1995; 675(2): 195-202.
12. Prast H, Heistracher M, Philippu A. Modulation by dopamine receptors of the histamine release in the rat hypothalamus. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 1993; 347(2): 301-305.
13. Clapham J, Kilpatrick G.J. Thioperamide, the selective H<sub>3</sub> receptor antagonist, attenuates stimulant-induced locomotor activity in the mouse. *Eur. J. Pharmacol*. 1994; 259(1): 104-114.
14. Itoh Y, Nishibori M, Oishi R, Saeki K. Neuronal histamine inhibts methamphetamine- induced locomotor hyperactivity in mice. *Neurosci. Lett*. 1984; 48(2): 305-309.
15. Joshi V.V, Balsara J.J, Jadhav J.H, Chandorkar A.G. Effect of L-histidine and chlorcyclizine on apomorphine-induced climbing behavior and methamphetamine stereotypy in mice. *Eur. J. Pharmacol*. 1981; 69(3): 499- 502.

16. Masukawa Y, Suzuki T, Misawa M. Differential modification of the rewarding effects of methamphetamine and cocaine by opioids and antihistamine. *Psychopharmacology*. 1993; 111(2): 130-143.
17. Gower A.J, Berendsen H.H, Broekkamp C.L. Antagonism of drug- induced yawning and penile erections in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 1986; 122(2): 239-244.
18. Haley T.J, McCormick W.G. Pharmacological effects produced by intracerebral injections of drugs in the conscious mouse. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 1957; 12(1): 12-15.
19. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Bartolini A, Schunack W. Evidence for hypernociception induction following histamine H1 receptor activation in rodents. *Life Sci.* 1998; 63(3): 463-476.
20. Khan M.M, Marr-Leisy D, Verlander M.S, Bristow M.R, Strober S, Goodman M, & et al. The effects of derivatives of histamine on natural suppressor cells. *J. Immunol.* 1986; 137(3): 308-314.
21. Qiu R, Melmon K.L, Khan M.M. Effects of histamine-trifluoromethyl-toluidide derivative (HTML) on intracellular calcium in human lymphocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 253(3): 1245-1252.
22. Arrang J.M, Garbarg M, Lancelot J.C, Lecomte J.M, Pollard H, Robba M, & et al. Highly potent and selective ligands for histamine H3 receptors. *Nature.* 1987; 327(1): 117-123.
23. Balsara J.J, Dhavare B.S, Nandal N.Y, Chandorkar A.G. Effects of L-histidine and promethazine on apomorphine and amantadine stereotypy in rats. *Psychopharmacology.* 1983; 79(3): 372-374.
24. Skuza G, Rogoz Z, Zak J. Effect of antidepressant drugs and different receptor antagonists on the grooming induced by the dopamine D1 agonist SKF 38383. *Pol. J. Pharmacol.* 1986; 41(3): 421-429.
25. Ferrari F, Baggio G. Influence of cimetidine, ranitidine and imidazole on the behavioral effects of (+/-) N-n-propylnorapomorphine in male rats. *Psychopharmacology.* 1985; 85(2): 197-200.