Archive of SID

بررسی اثر آگونیست و آنتاگونیست‌های مختلف گیرندهٔ هیستامینی بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

داوود فرزین(Ph.D.)* منظر خلیلی(M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف : Sedation یکی از عوارض جانبی مشترک بیشتر آنتی هیستامین‌ها است. این عارضه کاربرد بالینی عوامل آنتی هیستامین کلاسیک را محدود می‌کند، در صورتی که بعضی از آنتی هیستامین‌های جدید فاقد اثر Sedation می‌باشند. نظر به اهمیت موضوع، در مطالعه حاضر نقش مکانیسم‌های گیرنده‌های مختلف هیستامینی در القاء Sedation با استفاده از تست Rota rod مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها : هماهنگی حرکتی حیوانات بر اساس زمان تحمل موش صحرایی روی میله دوّار با استفاده از یک دستگاه Rota rod در سرعت ۱۶ دور در دقیقه ثبت می‌گردید. زمان تحمل حیوان قبل وبعد ازتجویز داروها اندازه‌گیری می‌شد.

یافته ها : تزریق داخل مغزی یا داخل صفاقی HTMT (۱۰ میکروگرم/ موش صحرایی) یا دیفن‌هیدرامین (۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) زمان تحمل حیوان در تست Rota rod را کاهش داد، در صورتی‌که دکس‌کلرفنیرامین در این رابطه بی‌اثر بود. آگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، نیز زمان تحمل حیوان در تست Rota rod را کاهش داد ولی آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامینی، فاموتیدین (۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم/ کیلو گرم، زیرجلدی) و رانیتیدین (۲۰ الی ۴۰ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، نیز موجب اختلال در هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod شدند و آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپراماید (۵ و ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی)، در این رابطه بی‌اثر بود. تزریق داخل صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم تیوپراماید به طور معنی‌داری اختلال حرکتی القاء شده توسط Imetit را آنتاگونیزه نمود.

استنتاج : نتایج پیشنهاد می‌کند مکانیسم گیرنده H_3 هیستامینی در تعدیل Sedation دخیل می‌باشد.

واژه های کلیدی : گیرنده‌های هیستامین، موش صحرایی، اختلالات حرکتی

مقدمه

هیستامین یک نوروترانسمیتر در مغز پستانداران می‌باشد(۲،۱) که اثرات فیزیولوژیک خود را از طریق تحریک سه دسته از گیرنده‌ها، موسوم به گیرنده‌های H_1، H_2 و H_3 اعمال می‌کند(۵،۴،۳). داروهای مؤثر بر گیرنده‌های هیستامینی خصوصاً آنتاگونیست‌های نسل اول گیرندهٔ H_1، اثراتی نظیر Sedation ایجاد می‌کنند (۷،۶). اگرچه Sedation ممکن است در بعضی از موارد برای بیمار سودمند باشد ولی به واسطه تحت تأثیر قرار

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

* استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری ساری- بلوار خزر- دانشکده پزشکی- آزمایشگاه فارماکولوژی
** پزشک عمومی

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Archive of SID

دادن فعالیت حرکتی بیماران، مصرف این داروها در روز توصیه نمی‌شود. مطالعات صورت گرفته نشان داده است که آنتاگونیست‌های جدید گیرنده‌های H_1 اثر سداتیو کمتری دارند و یا اصلاً ایجاد Sedation نمی‌کنند (۹،۸). نوشیدن الکل در زمان مصرف داروهای مؤثر برگیرندهٔ هیستامینی یا مصرف همزمان این داروها با داروهای تضعیف کننده سیستم عصبی مرکزی موجب تشدیدSedation می‌شود(۱۰). از دیگر عوارض داروهای مؤثر برگیرنده‌های مختلف هیستامینی می‌توان به گیجی، وزوز گوش، رخوت و خستگی، تاری دید و دوبینی اشاره نمود که بیشتر با مصرف آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 دیده می‌شود(۸،۷،۶). نتایج فوق پیشنهاد می‌کند که احتمالاً گیرنده‌های مختلف هیستامینی می‌توانند در ایجادSedation مؤثرباشند.درتحقیق حاضر، ما به بررسی نقش گیرنده‌های مختلف هیستامینی در ایجاد Sedation و اختلال در هماهنگی حرکتی می‌پردازیم. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند در کاستن عوارض جانبی مربوط به Sedation داروهای هیستامینی سودمند باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات : در آزمایشات از موش‌های صحرایی نژاد Sprague Dawley به وزن۲۰۰ الی۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در حیوانخانه دانشکده‌پزشکی در درجه حرارت۲±۲۱درجه سانتیگراد درسیکل روشنایی- تاریکی۱۲ساعته نگهداری می‌شدند. غذای استاندارد آزمایشگاهی موش صحرایی (پارس- ایران) و آب همیشه به جز در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده می‌گردید.

تست **Rota rod** : حیوانات توسط دستگاه Rota rod (هاروارد- انگلستان) تست شدند. این دستگاه شامل یک میله دوّار عاج دار به قطر ٦ سانتیمتر است که توسط ٥ دیسک به چهار قسمت مساوی تقسیم شده است، بنابراین به طور همزمان ٤ موش صحرایی روی دستگاه قرار گیرند. میله دوّار در فاصله ۲۵ سانتیمتری از پایه مغناطیسی با کلید قطع مغناطیسی قرار داشت. این مجموعه به تایمر دستگاه متصل بود. میله دوّار با سرعت ١٦دور در دقیقه درحال چرخش بود. هماهنگی حیوانات بر اساس زمان تحمل بر روی میله دوّار اندازه‌گیری می‌شد. یک روز قبل از تست، حیواناتی که قادر بودند بر روی میله دوّار به مدت ۱۰۰ الی ٦۰۰ ثانیه (Out-off time) تعادل خود را حفظ کنند برای آزمایش انتخاب شدند. زمان تحمل حیوان بر روی میله دوّار پیش از تزریق و در زمان‌های مختلف پس از تزریق داروها در فواصل زمانی ۱۵ دقیقه‌ای به مدت ۷۵ دقیقه ثبت می‌گردید.

تزریق داخل مغزی : تزریق داخل مغزی بر طبق روش Haley and Mc Cormick, 1957 (۱۱) با حجم محلول ۱۰ میکرولیتر توسط سرنگ هامیلتون صورت می‌گرفت.

داروها : داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

دکس کلرفنیرامین(ICN,UK)Dimaprit,(RBI,USA)، دیفن هیدرامین (RBI,USA) ، فاموتیدین (ICN,UK)Imetit,(Tocris,UK)HTMT.,(Sigma,UK) ، رانیتیدین (Sigma,UK) ، و تیوپراماید (ICN,UK) .

در تمام موارد دوز داروها بر اساس Base گزارش شده است. داروها به جز HTMT و فاموتیدین در سالین حل شدند. HTMT در یک قطره اتانول و فاموتیدین در یک قطره اسیداستیک حل و سپس در سالین رقیق شدند. Vehicle کنترل در این موارد به ترتیب اتانول یا اسیداستیک در سالین بود. داروهایی که از طریق داخل صفاقی یا زیرجلدی تجویز می‌شدند همگی در حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم تزریق می‌گردیدند. به‌علت گزارشاتی مبنی بر نفوذ کم مشتقات تری‌فلورومتیل هیستامین به داخل مغز، راه داخل مغزی برای تجویز آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT ، به کار گرفته شد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

www.SID.ir

Archive of SID

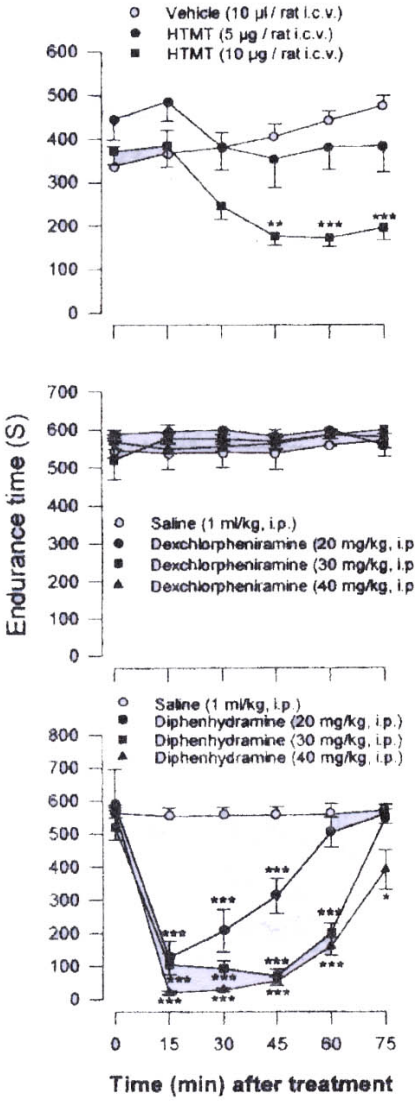
(۱۲،۱۳،۱٤). دوز تجویزی HTMT براساس دوزهایی از هیستامین هیدروکلراید که ایجاد اثرات فارماکولوژیک درCNS می‌نمود تنظیم شده است (۱۵). دوز، راه مصرف و زمان تزریق دیگر داروها نیز براساس گزارشات مختلف در رابطه با مؤثربودن آنها ازنظر فارماکولوژیکی تنظیم شده است (۱۵،۱٦،۱۷،۱۸،۱۹،۲۰،۲۱).

تجزیه و تحلیل آماری : نتایج به دست آمده در تست Rota rod با استفاده از آنالیز مکرر واریانس(Repeated measures ANOVA) و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار می‌گرفت. تفاوت با P<۰/۰۵ و بین گروه‌های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شد.

یافته‌ها

اثرHTMT ، دکس‌کلرفنیرامین و دیفن‌هیدرامین بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

درتستRota rod تزریق داخل مغزی۵ میکروگرم/ موش‌صحرایی آگونیست‌گیرنده H_1 هیستامینی،HTMT ، اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی حیوان نداشت، در صورتی‌که دوز داخل مغزی ۱۰ میکروگرم/ موش صحرایی HTMT به طور معنی‌داری هماهنگی حرکتی حیوانات را کاهش داد[P<۰/۰۰۰۱ ، F(۱۷و۵)=۷/۰۲۸](تصویر شمارۀ۱). تجویز داخل صفاقی دوزهای مختلف دکس‌کلرفنیرامین (۲۰ الی۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) تغییر معنی‌داری در هماهنگی حرکتی حیوان نسبت به گروه سالین ایجاد نکرد ولی تزریق داخل صفاقی دیفن‌هیدرامین در دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به طور معنی‌داری فعالیت حرکتی را کاهش داد که این اثر مهاری در دقایق ۱۵ الی ٤۵ برای دوزهای ۳۰ و ٤۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم مشهودتر بود [P<۰/۰۰۰۱ ، F(۲۳و۵)=٤٤/۹۰۸](تصویرشمارۀ۱). تزریق داخل صفاقی دوز ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم دکس‌کلرفنیرامین اثری بر پاسخ مهاری HTMT در تست Rota rod نداشت (نتایج نشان داده نشده است).



تصویر شمارۀ۱ : اثر HTMT ، دکس‌کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هرگروه٦ موش صحرایی بود. *P<۰/۰۵ ، **P<۰/۰۱ ، ***P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

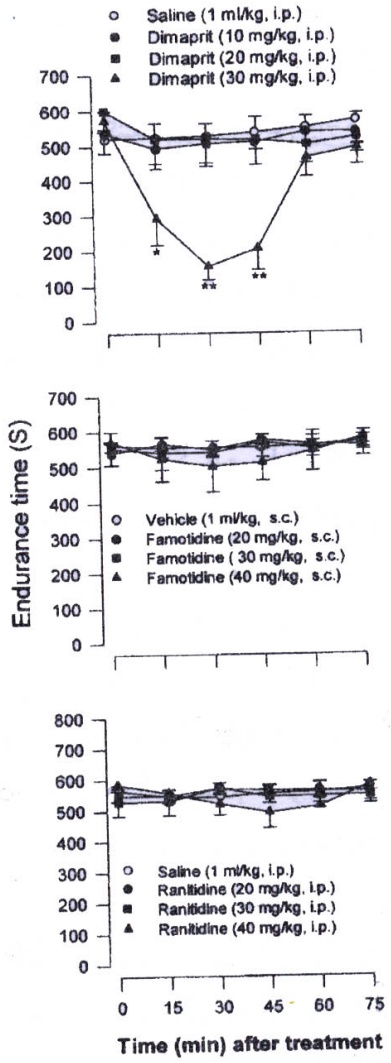
اثرDimaprit ، فاموتیدین و رانیتیدین بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Archive of SID

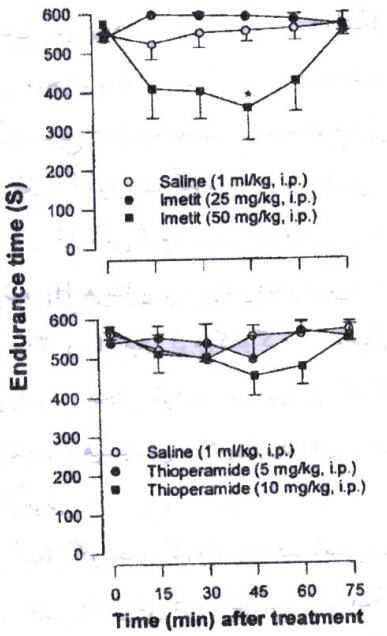
Dimaprit در دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم داخل صفاقی اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت، در صورتی که در دوز ۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به طور معنی‌داری هماهنگی حرکتی در تست Rota rod را در دقایق ۱۵ الی ٤٥ کاهش داد [P<۰/۰۰۰۱ ، F(۲۳ و ۵)=۵/٦۰۰] (تصویر شمارهٔ۲). تزریق زیرجلدی فاموتیدین با دوزهای ۲۰ ، ۳۰ و ٤۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم یا تزریق داخل صفاقی رانیتیدین با دوزهای ۲۰، ۳۰ و ٤۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم اثر معنی‌داری بر روی فعالیت حرکتی در تست Rota rod نداشت (تصویر شمارهٔ۲).



تصویر شمارهٔ۲ : اثر Dimaprit ، فاموتیدین و رانیتیدین بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هرگروه ٦ موش صحرایی بود. *P<۰/۰۵، **P<۰/۰۱ ، ***P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر Imetit و تیوپرامایدبر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod

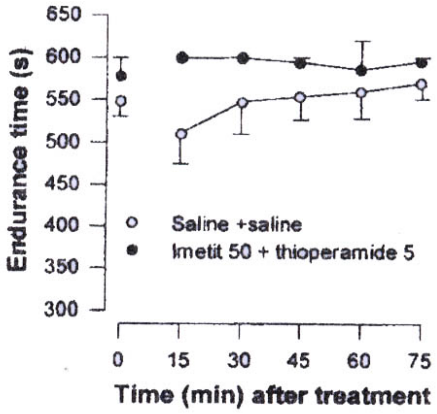
تزریق داخل صفاقی دوز ۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم Imetit اثر معنی‌داری بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rot rod نداشت، در صورتی‌که دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم آن در دقیقه ٤۵ به طور معنی‌داری فعالیت حرکتی حیوان را کاهش داد [P<۰/۰۰۰۱ ، F(۱۷ و ۵)=۲/۸٤۲] (تصویر شمارهٔ ۳). تیوپرامایدر در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داخل صفاقی اثرمعنی‌داری برهماهنگی حرکتی حیوان درتست Rota rod نداشت (تصویر شمارهٔ ۳). تیوپرامایدر در دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به طور معنی‌داری اثر تضعیفی دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم داخل صفاقی Imetit بر هماهنگی حرکتی حیوانات را آنتاگونیزه نمود (تصویر شمارهٔ ٤).



www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Archive of SID

تصویر شمارهٔ۳ : اثر Imetit و تیوپرامایدبر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ٦ موش صحرایی بود. *P<۰/۰۵ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



تصویر شمارهٔ٤ : اثر تیوپرامایدبه عملکرد تضعیفی Imetit بر روی هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ٦ موش صحرایی بود.

بحث

درمطالعه حاضر اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های هیستامینی بر هماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod مورد بررسی قرار گرفت. نتایج عمده به دست آمده به شرح زیر می‌باشد:

الف) آگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، HTMT ، در دوز ۱۰ میلی‌گرم/ موش صحرایی و آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، دیفن‌هیدرامین، در دوزهای ۲۰، ۳۰ و٤۰ میلی‌گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل کردند، در صورتی که آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی، دکس‌کلرفنیرامین، در این رابطه بی‌اثر بود.

ب) آگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit ، در دوز ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل نمود، در صورتی که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 هیستامینی، فاموتیدین و رانیتیدین، در این رابطه بی‌اثر بودند.

ج) آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit ، در دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم هماهنگی حرکتی را مختل نمود، درصورتی که آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپرامایدبه، در این رابطه بی‌اثر بود.

آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 هیستامینی اغلب دارای اثر سداتیو درانسان می‌باشند (۹،٦). اثر سداتیوی این داروها می‌تواند در عملکرد ضد دردی آنها نقش داشته باشد، بنابراین مطالعات زیادی در رابطه با اثر ضد دردی H_1 بلاکرها صورت گرفته است. به طور کلی سیستم هیستامینرژیک در کنترل عملکرد درد نقش مهمی دارد. به طور مثال مهارکننده‌های هیستامین N- متیل‌ترانسفراز نظیر SKF 91488 و BW 301U در موش صحرایی به صورت وابسته به دوز آستانه درد در تست‌های Hot plate، Writhing و Paw pressure را بدون تأثیر بر هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rod افزایش می‌دهند (۲۲). مطالعات مختلف نیز نشان داده است که بیشتر آنتاگونیست‌های گیرنده H_1 هیستامینی دارای اثر سداتیو هستند و همچنین فعالیت سایکوموتور در انسان را کاهش می‌دهند(۸). نتایج مطالعات فوق احتمال دخیل بودن گیرنده‌های H_1 هیستامینی در ایجاد Sedation را مطرح می‌کند ولی نتایج مطالعه ما با آن مغایرت دارد زیرا در مطالعهٔ حاضر علاوه بر آگونیست گیرندهٔ H_1(HTMT) ، آنتاگونیست گیرندهٔ H_1 هیستامینی (دیفن هیدرامین) نیز ایجاد Sedation در تست Rota rod نمود. در این رابطه، دیگر آنتاگونیست گیرنده H_1 هیستامینی (دکس‌کلرفنیرامین) در ایجاد اختلال در هماهنگی حرکتی و آنتاگونیزه کردن

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Archive of SID

اثر تضعیفی HTMT در تست Rota rod فاقد اثر بود. بنابراین می‌توان گفت که احتمالاً گیرنده‌های H_1 هیستامینی نقشی در ایجاد Sedation ندارند بلکه اثرات سداتیو بعضی از داروهای مؤثر بر گیرنده H_1 هیستامینی ممکن است به اثرات غیر اختصاصی آنها مربوط باشد زیرا مشخص شده است که داروهای مؤثر بر گیرندهٔ H_1 هیستامینی که واجد اثرات سداتیو هستند توانایی بلاک گیرنده‌های موسکارینی و سروتونینی را دارند (۱۳،۲). از آنجایی که اکثر داروهای آنتی‌کولینرژیک یا بعضی از داروهای مؤثر بر سیستم سروتونینرژیک ایجاد Sedation می‌کنند،بنابراین اثرات سداتیو داروهای مؤثر بر گیرنده H_1 هیستامینی ممکن است مربوط به تحت تأثیر قرار گرفتن این سیستم‌ها باشد. بر خلاف گیرنده‌های H_1، داروهای مؤثر بر گیرنده‌های H_2 فاقد اثر Sedation هستند و در این رابطه بیشتر مطالعات بر روی آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 متمرکز شده است. به طور مثال در یک مطالعه بالینی دو سوکور در هشت داوطلب سالم، تجویز دوز خوراکی سایمتیدین (۴۰۰ میلی‌گرم) و رانیتیدین (۱۵۰ میلی‌گرم) یا پلاسبو اثر معنی‌داری در فعالیت سایکوموتور نداشتند و همچنین فاقد اثر سداتیو بودند (۲۳). در مطالعه دیگری که به طور تصادفی روی ۲۸ داوطلب سالم صورت گرفت، مشخص شد که آنتاگونیست‌های گیرنده H_2 فاقد اثر سداتیو هستند ولی بعضی از این داورها نظیر سایمتیدین قادرند Sedation بنزودیازپین‌ها را افزایش دهند که احتمالاً مربوط به مهار سیتوکروم P-450 و مستقل از بلاک گیرنده‌های H_2 می‌باشد(۲۴). نتایج مطالعه ما این یافته‌ها را تأیید می‌کند زیرا ما نشان دادیم فاموتیدین و رانیتیدین در تست Rota rod فاقد اثر سداتیو می‌باشند. نتایج مطالعه ما همچنین نشان می‌دهد آگونیست گیرنده H_2 هیستامینی، Dimaprit ، (۲۵) در دوز بالا (۳۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) هماهنگی حرکتی را مختل نمود که این یافته می‌تواند اثر سداتیو این دوز از Dimaprit را نشان دهد. اثر اختصاصی Dimaprit روی گیرنده‌های H_2 در دوزهای پایین تظاهر می‌کند، در صورتی که دوزهای بالای آن می‌تواند گیرنده‌های H_3 هیستامینی را تحت تأثیر قرار دهد. نظر به این که نتایج مطالعه ما در ارتباط با گیرنده‌های H_3 هیستامینی نشان داده است گیرنده‌های H_3 هیستامینی در اختلال فعالیت حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod دخیل هستند، بنابراین امکان دارد Dimaprit با چنین مکانیسمی هماهنگی حرکتی حیوان در تست Rota rad را تحت تأثیر قرار دهد. در مجموع با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت که گیرنده‌های H_2 هیستامینی در ایجاد Sedation نقشی ندارند.

نتایج مطالعه ما همچنین نشان داد آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، Imetit ، (۲۶) در دوز ۲۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم فاقد اثر Sedation بود ولی دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم آن هماهنگی حرکتی حیوانات را مختل کرد. بر خلاف Imetit، آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپرامایدِ، فاقد اثر روی هماهنگی حرکتی بود. از آنجایی که تیوپرامایدِ (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) توانست اثر تضعیفی Imetit بر هماهنگی حرکتی حیوانات را آنتاگونیزه نماید، بنابراین گیرنده‌های H_3 هیستامینی در اختلال هماهنگی حرکتی در تست Rota rod نقش دارند. گیرنده H_3 هیستامینی در CNS به صورت پیش سیناپسی بوده و در تنظیم آزاد شدن نوروترانسمیترهای مختلف خصوصاً خود هیستامین شرکت می‌کند. سطح هیستامین در نواحی مختلف مغزی توسط تجویز محیطی آنتاگونیست گیرنده H_3، تیوپرامایدِ، افزایش می‌یابد در صورتی که تجویز محیطی آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، R-α- متیل هیستامین، سطح هیستامین مغزی را کاهش می‌دهد(۳). در مطالعات مربوط به Sedation و Locomotor گیرنده‌های H_3 هیستامینی عملکرد قابل

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

Archive of SID

توجهی دارند. به طور مثال آگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، SCH 5071، از طریق خوراکی التهاب عروقی با منشاء عصبی را مهار می‌کند. همچنین این دارو در خوکچه هندی ایجاد Sedation می‌نماید که این اثر توسط آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینی، تیوپرامايد، بلاک می‌شود. علاوه بر این، SCH 5071 خواب ناشی از پنتوباربیتال را تقویت می‌کند که این اثر نیز توسط تیوپرامايد بلاک می‌شود(۲۷). در مطالعه دیگر، تجویز داخل صفاقی دوزهای ۱۲/۵ و ۲۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم تیوپرامايد که فاقد اثر، در تست Rota rod بود فعالیت Locomotion در جوندگان را افزایش داد، در صورتی که دوز بالاتر تیوپرامايد (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) که اغلب آثار غیر اختصاصی دارد فعالیت Locomotor را کاهش و هماهنگی حرکتی در تست Rota rod را مختل نمود. افزایش فعالیت Locomotor ناشی از دوزهای پایین تیوپرامايد با تزریق داخل صفاقی α-R- متیل هیستامین بلاک گردید که این یافته پیشنهاد می‌کند مکانیسم‌های گیرنده H_3 درکنترل حالات خواب و ایجاد Sedation نقش دارند(۲۸). مطالعات فوق نتایج مطالعه ما را تایید می‌کند که در آن گیرنده‌های H_3 هیستامینی در ایجاد Sedation دخیل هستند. در مجموع ما نشان دادیم که گیرنده‌های H_1 وH_2 در ایجاد اختلال درهماهنگی حرکتی موش صحرایی در تست Rota rod فاقد نقش قابل توجهی هستند، در صورتی که عملکرد گیرنده‌های H_3 هیستامینی در این رابطه اهمیت زیادی دارد.

فهرست منابع

1. Prell, G.D, Green J.P. Histamine as a neuroregulator. Annu. Rev. Neurosci. 1986; 9(1): 209-254.
2. Schwartz J.C, Arrang J.M, Bouthenet M.L, Garbarg M, Pollard H, Ruat M. Histamine receptors in brain. In: Uvns B, editor. ***Handbook of experimental pharmacology, histamine and histamine antagonists***. Berlin: Springer-Verlag; 1991. P. 191-242.
3. Arrang J.M, Garbarg M, Schwartz J.C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. ***Nature***. 1983; 302(4): 832-837.
4. Ash. A.S.F., Schild, H.O., Receptors mediating some actions of histamine. ***Br. J. Pharmacol.*** 1966; 27(2): 427-439.
5. Black J.W, Duncan W.A.M, Durant G.J, Ganellin C.R, Parsons M.E. Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. ***Nature***. 1972; 236(2): 385-390.
6. Nelen T.M. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life. ***Clin. Ther.*** 1997; 19(6): 39-55.
7. Spaeth J, Klimek L, Mosges R. Sedation in allergic rhinitis is caused by the condition and not by antihistamine treatment. ***Allergy***. 1996; 51(4): 893-906.
8. Adelsberg B.R. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. ***Arch. Intern. Med.*** 1997; 157(3): 494-500.
9. Hey J.A, Del-Prado M, Cuss F.M, Egan R.W, Sherwood J, Lin C.C, Kreutner W. Antihistamine activity, centeral nervous

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

www.SID.ir

Archive of SID

system and cardiovascular profiles of histamine H1 antagonists: comparative studies with loratadine, terfenadine and sedating antihistamines in guines-pigs. ***Clin. Exp. Allergy.*** 1995; 25(5): 974-984.

10. Roehrs T, Zwyghuizen-Doorenbos A, Roth T. Sedative effects and plasma concentrations following single doses of triazolam, diphenhydramine, ethanol and placebo. Sleep, 1993; 16(2): 301-305.
11. 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.
12. Khan M.M, Marr-Leisy D, Verlander M.S, Bristow M.R, Strober S, Goodman M, Melmon K.L. The effects of histamine on natural suppressor cells. ***J Immunol.*** 1986; 137(2): 308-314.
13. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Bartolini A, Schunack W. Evidence for hypernociception induction following histamine H1 receptor activation in rodents. ***Life Sci.*** 1988; 63(3): 463-476.
14. Qiu R, Melmon K.L, Khan M.M. Effects of histamine-trifluoromethul-toluidide derivative (HTMT) on intracellular calcium in human lymphocytes. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1990; 253(4): 1245-1252.
15. McLeod R.L, Aslanian R, Del-Prafo M, Duffy R, Egan R.W, Kreutner W, McQuade R, Hey J.A. SCH 50971, an orally histamine H3 receptor agonist, inhibits central neurogenic vascular inflammation and produces sedation in the guinea pig. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1988; 287(1): 43-50.
16. Chung Y.H, Miyake H, Kamei C, Tasaka K. Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. ***Agents Actions***. 1984; 15(1): 137-142.
17. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. ***Eur. J. Pharmacol.*** 2000; 404(2): 169-174.
18. Lamberti C, Bartolini A, Ghelardini C, Malmberg-Aiello P. Investigation into the role of histamine receptors in rodent antinociception. Pharmacol. Biochem. Behav. 1996; 53(3): 567-574.
19. Netti C, Bossa R, Galatus I, Sibilia V, Pecile A. Antinociceptive effect of centrally administered cimetidine and dimaprit in the rat. ***Pharmacology***. 1984; 28(2): 263-267.
20. Nelen T.M. Sedative effects of antihistamines: safety, performance, learning, and quality of life. ***Clin. Ther.*** 1997; 19(6): 39-55.
21. Rumore M.M, Schlichting D.A. Analgesic effects of antihistaminics. Life Sci. 1985; 36(2): 403-416.
22. Malmberg-Aiello P, Lamberti C, Ipponi A, Hanninen J, Ghelardini C, Bartolini A. Effects of two histamine-N-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

www.SID.ir

Archive of SID

methyltrans inhibitors, SKF 91488 and BW 301U, in rodent antinociception. ***Naunyn- Schmiedebergs- Arch- Pharmacol.*** 1997; 355(2): 354-360.

23. Levin A, Barbat J.R, Hedges A, Turner P. The effects of cimetidine and ranitidine on psychomotor function in healthy volunteers. ***Curr. Med. Res. Opin.*** 1984; 9(2): 301-304.
24. Sanders L.D, Whitehead C, Gildersleve C.D, Rosen M, Robinson J.O. Interaction of H2 recoptor antagonists and benzodiazepine sedation. A double-blind placebo-controlled investigation of the effects cimetidine and ranitidine on recovery after intravenous midazolam. ***Anaesthesia***. 1993; 48(1): 286-292.
25. Durant G.J, Ganellin C.R, Parsons M.E. Dimaprit [S-[3-(N,N-dimethylamino) propyl] isothiourea] a highly specific histamine H2 receptor agonist. Part 2. Structure activity considerations. ***Agents Actions***; 1977; 7(1): 39-43.
26. Garbarg M, Arrang J.M, Rouleau A, Lingneau X, Dam Trung Tuong M, Schwartz J.C, Ganellin C.R. S-[2-(4-imidazolyl)ethyl] isothiourea, a highly specific and potent histamine H3 receptor agonist. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1992; 263(1): 304-310.
27. McLeod R.L, Aslanian R, Del-Prafo M, Duffy R, Egan R.W, Kreutner W, McQuade R, Hey J.A. SCH 50971, an orally histamine H3 receptor agonist, inhibits central neurogenic vascular inflammation and produces sedation in the guinea pig. ***J. Pharmacol. Exp. Ther.*** 1988; 287(1): 43-50.
28. Sakai N, Onodera K, Meayama K, Yanai K, Watanabe T. Effects of thioperamide, a histamine H3 receptor antagonist, on locomotor activity and brain histamine content in mast cell-deficient w/w9 mice. ***Life Scie.*** 1991; 48(6): 2397-2404.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-04-20]

www.SID.ir