Archive of SID

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

داوود فرزین (Ph.D.)* مریم عطارزاده (M.D.)**

سابقه و هدف : رفتار لیس زدن (licking) یک رفتار استرئوتایپی است که از طریق فعالیت گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 در سیستم نیگرواستریاتال 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 عمل کننده دوپامینی آزاد شدن هیستامین در نقاط مختلف مغزی نظیر استریاتوم و هیپوتالاموس را تعدیل می‌کنند. این نتایج پیشنهاد می‌کنند مکانیسم‌های هیستامینرژیک ممکن است به عملکرد سیستم دوپامینرژیک مرتبط و نقش مهمی در تعدیل بعضی از رفتارهای دوپامینرژیک داشته باشند. به منظور تعیین نقش احتمالی مکانیسم‌های هیستامینرژیک در تعدیل رفتار لیس زدن، اثر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده هیستامینی بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین در موش صحرایی (Rat) مورد بررسی قرار گرفت.

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

یافته ها : تزریق داخل مغزی یا داخل صفاقی HTMT (۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/ موش صحرایی) یا دیماپرایت (۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) رفتار لیس زدن را تقویت نمود، در صورتی‌که 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 لیس زدن را کاهش داد، در صورتی‌که تیوپرامایید این رفتار را تقویت نمود. اثرات HTMT و دیماپرایت به ترتیب با تجویز دکس کلرفنیرآمین و فاموتیدین آنتاگونیزه گردید. اثر مهاری Imetit نیز توسط تیوپرامایید مهار شد.

استنتاج : نتایج پیشنهاد می‌کنند مکانیسم‌های هیستامینرژیک در تعدیل رفتار لیس‌زدن القاء شده توسط آپومرفین دخیل می‌باشند.

واژه های کلیدی : گیرندهای 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.

* استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری ✉ ساری- آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری

** دانشجوی رشته پزشکی دانشکده پزشکی ساری

www.SID.ir

Archive of SID

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 (۱،۲،۳،۴). 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 درهمان طرف هم درجسم سیاه وهم در استریاتوم را افزایش می‌دهدکه این اثر توسط آگونیست گیرنده‌های D1 «SKF 38393» بلوکه می‌شود(۵،۶). 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 ازطریق گیرنده های دوپامینی تعدیل می‌کنند(۱۲). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنندکه مکانیسم‌های هیستامینرژیک ممکن است بعضی از رفتارهای القاءشده توسط عوامل دوپامینی را تغییر دهند و مدارک موجود تأیید کننده این‌مطلب هستند، زیراگزارش شده است‌که آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده‌های هیستامینی اثر و رفتارهای Locomotion,Reinforcing و Climbing القاءشده توسط مت‌آمفتامین یا آپومرفین در موش را مهاریا تقویت‌می‌کنند(۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷). با توجه به‌نتایج مطالعات فوق، آزمایش حاضر برای مشخص کردن نقش احتمالی مکانیسم‌های گیرنده‌ای هیستامین در تعدیل یکی از رفتارهای استرئوتایپی دوپامینی یعنی رفتارلیس‌زدن القاءشده توسط آپومرفین (آگونیست Mixed گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی) در موش صحرایی صورت می‌گیرد.

مواد و روش ها

موش‌های‌صحرایی‌سفیدو نر ازنژادSpregue Dewley به وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم برای انجام آزمایشات به کار گرفته شدند. حیوانات در قفس‌های پلاستیکی در اتاق حیوانات با درجه حرارت۱ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد با ۱۲ ساعت روشنایی و۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. آب و غذا همیشه به جز در طول آزمایشات در اختیار حیوانات قرار داشت. ازهرحیوان نیزفقط یک بار استفاده شد.تعداد حیوانات درهرگروه آزمایشی۷ الی۹ 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 وتعداد 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

www.SID.ir

Archive of SID

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

داروها

داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

آپومرفین (RBI,USA) ، دکس‌کلرفنیرآمین (RBI,USA)، دیماپرایت (ICN,UK)، دیفن‌هیدرامین (RBI,USA)، فاموتیدین (Sigma,UK)، HTMT (Tocris,UK)، رانیتیدین (Sigma,UK)، Imetit (ICN,UK)، تیوپرامایـد (ICN,UK).

در تمام موارد دوز داروهای گزارش شده متعلق به Base آنها می‌باشد. داروها در سالین 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 میلی‌لیتر/ کیلوگرم تجویز و همیشه قبل از آزمایشات تهیه می‌شدند. بر طبق گزارشاتی مبنی بر عدم توانایی مشتقات تری‌فلورومتیل هیستامین در عبور از سدّ خونی- مغزی (۱۹)، راه داخل مغزی برای آگونیست گیرنده H1 هیستامینی «HTMT» (۲۱،۲۰) مورد استفاده قرار گرفت. دوز و زمان تجویز داروها قبلاً در مطالعات قبلی به کار رفته ومشخص شده بودکه از نظر فارماکولوژیکی مؤثر می‌باشند(۳،۱۱،۱۹،۲۲).

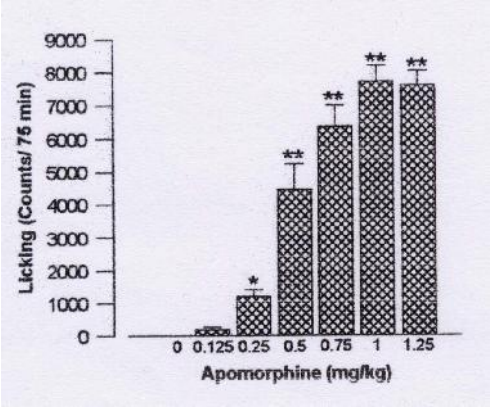
تجزیه و تحلیل آماری

نتایج با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و آزمون Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. تفاوت با $P<0/05$ بین گروه‌های آزمایشی در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین

تزریق زیرجلدی دوزهای مختلف آپومرفین (۰/۱۲۵، ۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱و۱/۲۵میلی‌گرم/کیلوگرم) به‌موش‌صحرایی موجب القای رفتار لیس زدن به صورت وابسته به دوز شد [$F(6و44) = 59/082$ و $P<0/0001$] (تصویر شمارهٔ ۱). دوز۰/۵میلی‌گرم/کیلوگرم آپومرفین برای القاء لیس زدن در آزمایشات بعدی انتخاب شد، زیرا مقدار ED_{50} آپومرفین که از طریق آنالیز رگرسیون محاسبه گردید برابر با ۰/۵۴۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم بود.



تصویر شمارهٔ ۱ : دوز رسپانس آپومرفین در ایجاد رفتار لیس زدن. نتایج بر حسب Mean ± SEM نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۹ عدد می‌باشد. $P<0/01$* و $P<0/001$** تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر HTMT ، دکس‌کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین بر روی لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین

تجویز داخل مغزی آگونیست گیرنده‌های H1 «HTMT» (۲۰ و۴۰ میکروگرم/ موش صحرایی، ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین)رفتار لیس زدن القاءشده با آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، S.C.) را افزایش داد [$F(2و15)=112/52$ ، $P<0/0001$] (تصویر شمارهٔ۲). تزریق داخل صفاقی دکس‌کلرفنیرآمین (۲۰،۳۰و۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین رفتار لیس

www.SID.ir

Archive of SID

زدن القاءشده توسط آپومرفین راکاهش داد[P<۰/۰۲۵۵، F(۳و۲۶) = ۳/٦٤۹]. اثر مهاری القاءشده توسط دکس‌کلرفنیرآمین وابسته به دوز بود (تصویر شمارهٔ۲). دیفن‌هیدرامین (۲۰،۳۰و٤۰میلی‌گرم/کیلوگرم)زمانی که ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم.S.C) به صورت داخل صفاقی تزریق شد، به طور معنی‌داری پاسخ لیس‌زدن را در موش صحرایی کاهش داد [P<۰/۰۰۰۱،F(۳و۲٦)=۱۱/۵۷۵]. پاسخ دیفن هیدرامین نیز وابسته به دوز بود (تصویر شمارهٔ۲). تجویز یک دوز غیر مؤثر دکس‌کلرفنیرآمین در پاسخ لیس زدن (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) اثر تقویتی دوز ۵۰ میکروگرم/ موش صحرایی، داخل مغزی HTMT بر رفتار لیس‌زدن را آنتاگونیزه کرد (جدول شمارهٔ ۱).

جدول شمارهٔ ۱ : اثر دکس کلرفنیرآمین (DEX) بر روی عملکرد تقویتی HTMT بر پاسخ لیس‌زدن القاءشده با آپومرفین

درمان	تعداد	رفتار لیسیدن(شمارش/۷۵ دقیقه)
سالین + حامل	۷	۱۳۱۰ ± ۲٦۵
دکس کلرفنیرآمین۲۰ + حامل	۷	۱٦٦۵ ± ۲۳۸
سالین + HTMT50	۷	*۲۸۸٦ ± ۱۱۲
دکس کلرفنیرآمین۲۰ + HTMT50	۷	۱۸۲۳ ± ۱۲۵

دکس کلرفنیرآمین 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 میلی‌لیتر/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 می‌گرفتند. نتایج بر حسب Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. *P<۰/۰۰۱ اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

اثر دیماپرایت، فاموتیدین و رانیتیدین بر روی لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین

تجویز داخل صفاقی آگونیست گیرنده‌های H2 «دیماپرایت» (۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) رفتار لیس‌زدن القاءشده با آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، .S.C) را افزایش داد [P<۰/۰۰۰۲ ، ۱۳/۳۸۵ = (۲۰و۲)F] (تصویر شمارهٔ ۳). تزریق زیرجلدی آنتاگونیست گیرنده H2 «فاموتیدین» (۳۰ و ٤۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، رفتار لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین راکاهش داد[P<۰/۰۲۵۹،۳/٦۳۵=(۲٦و۳)F]. اثر مهاری القاءشده توسط فاموتیدین وابسته به دوز بود (تصویر شمارهٔ ۳). رانیتیدین دیگر آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی (۲۰،۳۰ و٤۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) زمانی که ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، .S.C) به صورت داخل صفاقی تزریق شد، به طور معنی‌داری پاسخ لیس زدن را در موش صحرایی کاهش داد [P<۰/۰۱۸۱ ، ٤/۰۰۱ = (۲٦و۳)F]. پاسخ رانیتیدین نیز وابسته به دوز بود (تصویر شمارهٔ ۳). تجویز یک دوز غیر مؤثر فاموتیدین در پاسخ لیس زدن (۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین) اثر تقویتی دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم دیماپرایت بر رفتار لیس زدن را آنتاگونیزه کرد (جدول شمارهٔ ۲).

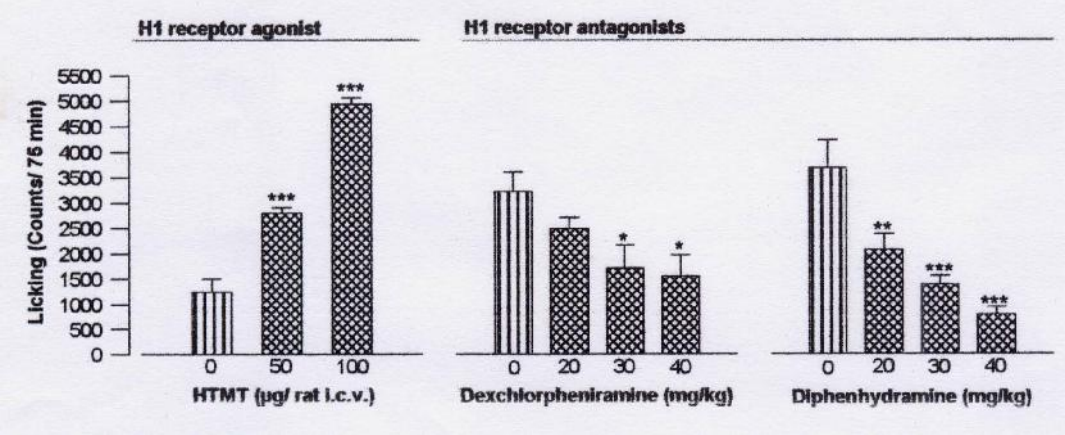
جدول شمارهٔ ۲ : اثر فاموتیدین (FAM) بر روی عملکرد تقویتی دیماپرایت (DIM) بر پاسخ لیس‌زدن القاءشده با آپومرفین

درمان	تعداد	رفتار لیسیدن(شمارش/۷۵ دقیقه)
سالین + حامل	۹	۳۲٤۲ ± ٦٦۵
سالین + فاموتیدین۲۰	۷	۲٤۲۰ ± ٤۷۰
دیماپرایت۱۰ + حامل	۷	*۷۳٤۲ ± ٤۹۲
فاموتیدین۲۰+دیماپرایت۱۰	۷	۳٤۷۵ ± ۵۷٦

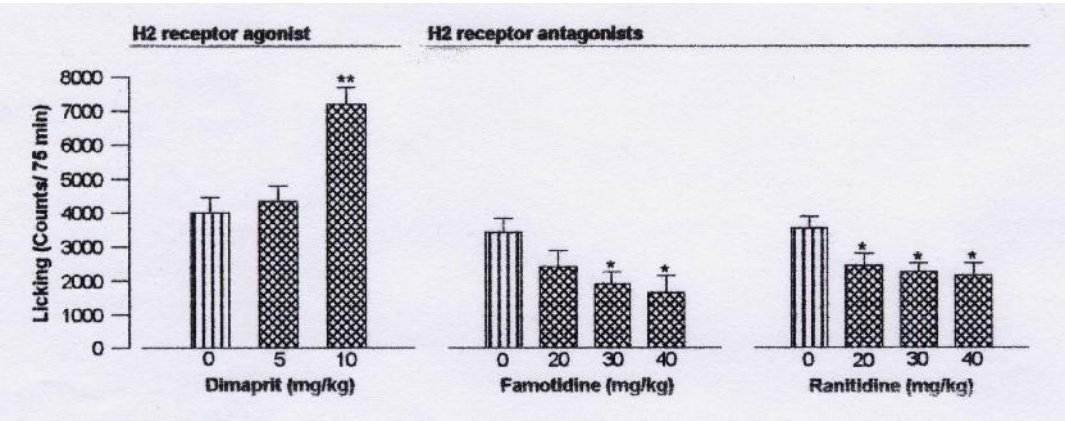
فاموتیدین با دوز ۲۰ میلی گرم/ کیلوگرم از طریق زیر جلدی، دیماپرایت با دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم از طریق داخل صفاقی، سالین یا حامل با حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم به ترتیب از طریق داخل صفاقی و زیرجلدی تجویز شدند. تمام داروها و کنترل آنها ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین مورد استفاده قرار می‌گرفتند. نتایج بر حسب Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. *P<۰/۰۰۱ اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID



تصویر شمارهٔ ۲ : اثر HTMT ، دکس‌کلرفنیرآمین و دیفن هیدرامین بر پاسخ لیس زدن.HTMT از طریق داخل مغزی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین، دکس‌کلرفنیرآمین از طریق داخل صفاقی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین و دیفن‌هیدرامین نیز از طریق داخل صفاقی ۱۵ دقیقه قبل از آپومرفین تزریق می‌شدند. در هر گروه از حیوانات ۷ الی ۹ موش صحرایی قرار داشت. نتایج بر حسب Mean ± SEM نشان داده شده‌اند. P<۰/۰۰۱***، P<۰/۰۱** و P<۰/۰۵* اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



تصویر شمارهٔ ۳ : اثر دیماپرایت، فاموتیدین و رانیتیدین بر پاسخ لیس زدن. دیماپرایت از طریق داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، فاموتیدین از طریق زیرجلدی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین و رانیتیدین 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 ± SEM نشان داده شده‌اند. P<۰/۰۱** و P<۰/۰۵* اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

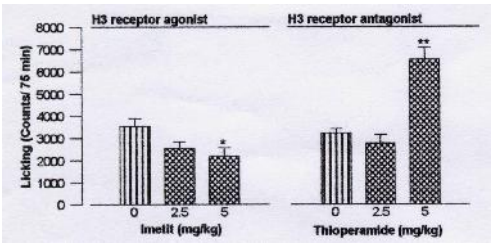
اثر Imetit و تیوپرامایـد بـر روي لـیس زدن الـقـاءشده تـوسط آپـومـرفـین

تجویز داخل صفاقی آگونیست گیرنده‌های H3 «Imetit» (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) رفتار لیس زدن القاء شده با آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، S.C.) را کاهش داد [F(۲و۲۰) = ٤/۲۵۲ ، P<۰/۰۲۸۹] (تصویر شمارهٔ ٤). تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست گیرنده H3 «تیوپرامایـد» (۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین، رفتار لیس‌زدن القاءشده توسط آپومرفین را کاهش داد [F (۲و۲۰) = ۲۸/۳۵۷ ، P<۰/۰۰۰۱] (تصویر

www.SID.ir

Archive of SID

شمارهٔ ٤). تجویز یک دوز غیر مؤثر تیوپرامایدر 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 شمارهٔ۳).



تصویر شمارهٔ ٤ : اثر Imetit و تیوپرامایدر بر پاسخ لیس زدن. Imetit از طریق داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آپومرفین و تیوپرامایدر 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 ± SEM نشان داده شده‌اند. P<۰/۰۱** و P<۰/۰۵* اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

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

درمان	تعداد	رفتار لیسیدن(شمارش/۷۵ دقیقه)
سالین + سالین	۹	۳۵٤۵ ± ۳٤۲
سالین +تیوپرامایدر۲/۵	۷	۲۷٦۰ ± ۳۹۵
سالین + IME5	۷	۲۱۹۲ ± ۳۸۹*
تیوپرامایدر ۲/۵ + IME5	۷	۳٦۳۰ ± ۳٤۹

تیوپرامایدر با دوز ۲/۵ میلی گرم/ کیلوگرم از طریق داخل صفاقی، Imetit با دوز ۵ میلی گرم/ 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 ± SEM نشان داده شده‌اند. P<۰/۰۵* اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

بحث

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 لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین با تزریق داخل مغزی آگونیست H1 هیستامینی«HTMT» افزایش یافت. بر خلاف HTMT، تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی «دکس‌کلرفنیر- 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- یاغیرمستقیم- عمل کننده دوپامینی مشاهده شده است. گزارش‌شده است‌که تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی به موش صحرایی موجب مهار رفتارهای استرئوتایپی القاء شده توسط آگونیست مستقیم عمل‌کننده D1 و D2 دوپامینی «آپومرفین» و افزایش شدت رفتارهای استرئوتایپی القاءشده توسط آگونیست غیرمستقیم عمل کننده دوپامینی «آمانتادین» می‌شود(۲۳). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که آنتاگونیست‌های گیرنده H1 هیستامینی «دکس‌کلرفنیرآمین و کلرپیرامین» رفتارهای استرئوتایپی القاءشده با آپومرفین (۲۳) یا SKF38393 (۲٤) را مهار می‌کنند. از آنجایی که تجویز داخل مغزی دوز مؤثر HTMT (۵۰ میکروگرم/ موش صحرایی) در ترکیب با دوز غیر مؤثر دکس‌کلرفنیرآمین (۲۰میلی گرم/ کیلو گرم، داخل صفاقی) تغییری در رفتار لیس زدن ایجاد نکرد، امکان دخیل بودن مکانیسم‌های گیرنده H1 هیستامینی در تعدیل رفتار لیس‌زدن وجود دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج حاضر نشان می‌دهد آگونیست گیرنده‌های H2 هیستامینی «دیماپرایت» (۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) پاسخ لیس زدن القاءشده توسط آپومرفین را افزایش، درصورتی‌که آنتاگونیست‌های گیرنده H2 هیستامینی این پاسخ را کاهش دادند. در رابطه با تأثیر آنتاگونیست‌های گیرنده H2 بر روی رفتارهای دوپامینی القاءشده توسط آگونیست‌های مستقیم عمل‌کننده 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 پاسخ‌های دوپامینی Penile erection ، Stretching و Yawning القاءشده توسط این آگونیست گیرنده‌های دوپامینی را مهار می‌کنند. این یافته‌ها 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 دیماپرایت بر روی پاسخ لیس زدن را آنتاگونیزه نمود، بنابراین دخالت مکانیسم‌های گیرنده H2 هیستامینی درتعدیل رفتار دوپامینی لیس‌زدن کاملاً مسجل است.

نتایج آزمایشات ما نشان می‌دهد آگونیست گیرنده‌های H3 هیستامینی «Imetit» در دوز داخل صفاقی ۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، پاسخ لیس‌زدن ایجادشده با آپومرفین راکاهش داد. برخلاف یافته فوق، آنتاگونیست گیرنده H3 هیستامینی «تیوپرامایدِ» رفتار لیس‌زدن القاءشده با آپومرفین را در دوز داخل صفاقی ۵ میلی گرم / کیلوگرم افزایش داد. دوزهای ۲/۵ میلی گرم / کیلوگرم این دو دارو در پاسخ لیس‌زدن بی‌اثر بودند. در مطالعاتAutoradiographic مشخص شده است که گیرنده‌های H3 هیستامینی با تراکم زیاد در منطقه Telencephalic شامل مناطقی با Innervation دوپامینرژیک نظیر استریاتوم و جسم‌سیاه قرار دارند(۲۲). گیرنده‌های H3 هیستامینی موجود در استریاتوم و جسم سیاه تحت تأثیر فعالیت تونیک دوپامینرژیک قرار دارند (۲۰). تخریب نورون‌های دوپامینرژیک استریاتوم و جسم سیاه توسط ۶- هیدرکسی دوپامین موجب Upregulation گیرنده‌های H3 هیستامینی می‌شود که این اثر توسط آگونیست گیرنده D1 دوپامینی SKF 38393 بلوکه می‌گردد. از آنجایی‌که فعالیت دوپامینرژیک این مناطق در بروز پاسخ لیس‌زدن از نقش مهمی برخوردار است، احتمال دارد مکانیسم‌های گیرنده H3 درتعدیل پاسخ لیس‌زدن دخیل باشند که این مطلب با نتایج ما تأیید می‌شود، زیرا دوز غیر مؤثر تیوپرامایدِ در پاسخ لیس‌زدن (۲/۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) اثر تضعیفی Imetit بر پاسخ لیس‌زدن را آنتاگونیزه نمود.

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 nucleous accumbens, septi and corpus striatum. ***Brain Res***. 1975; 94(3): 507-522.
3. Ungerstedt U. Central dopamine mechanisms and unconditioned behaviour. In: ***Horm A.S, Westernik B.D.H, editors. The neurobiology of dopamine.*** London: Academine Press; 1979. P. 577-596.

www.SID.ir

Archive of SID

4. Zarrindast M.R, Roushan-zamir F, Amir-Rahmat F, Moslehi M. Potentiation of liching 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_3 receptor activation selectively inhibits dopamine D1 receptor-dependent [^{3}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 H3-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_1 receptors. ***Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol.*** 1993; 347(1): 50-54.
8. Onodera K, Yamatodani A, Watanabe. Effects of α-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 H3 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 H3 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.

www.SID.ir

Archive of SID

16. Masukawa Y, Suzuki T, Misawa M. Differential modification of the rewarding effects of methapphetamine 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 acrivation in redonts. ***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 SHF 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.

www.SID.ir