● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز۱۳۸۴، صفحه ۱۹-۱۴
دریافت: ۸۲/۱۲/۲۷، پذیرش: ۸۳/۵/۲۱

بررسی اثر دکسترومتورفان بر رفتار Licking القاء شده توسط آپومورفین در Rat

داوود فرزین[۱*]، مروارید علی نژاد[۲]
۱-دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- پزشک عمومی

سابقه و هدف: دکسترومتورفان یکی از آنتاگونیست های گیرندهٔ NMDA سیستم گلوتاماترژیک می باشد. امروزه گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد، مکانیسم گیرندهٔ NMDA سیستم گلوتاماترژیک، اثر تحریکی بر آزاد شدن دوپامین در نقاط مختلف مغزی دارد. این اثر می تواند رفتارهای استرئوتایپی سیستم دوپامینرژیک را تعدیل نماید. این مطالعه برای بررسی اثر دکسترومتورفان بر رفتار استرئوتایپی licking یا لیس زدن در rat طراحی شده است.
مواد و روشها: در مطالعهٔ حاضر اثر دکسترومتورفان و آنتاگونیست های مختلف گیرندهٔ دوپامینی بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در rat مورد بررسی قرار گرفت. برای القاء رفتار لیس زدن، آپومورفین با دوز ۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم بصورت زیر جلدی بکار گرفته شد.
یافته ها: دکسترومتورفان (۱۰ الی ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) بطور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را کاهش داد. تزریق داخل صفاقی دوز ۱۵ میلی گرم/ کیلوگرم (ED50) دکسترومتورفان اثر مهاری دوزهای کم آنتاگونیست گیرندهٔ D1 دوپامینی، SCH 23390 (۰/۰۰۶۲۵ و ۰/۰۱۲۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) و همچنین پاسخ ایجاد شده توسط آنتاگونیست گیرندهٔ D2 دوپامینی، پیموزاید (۰/۵ الی ۱ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) را بطور معنی داری تقویت کرد.
نتیجه گیری: نتایج پیشنهاد می کند که اثر مهاری دکسترومتورفان بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین، از طریق مکانیسم گیرندهٔ D1 دوپامینی واسطه گری می شود.
واژه های کلیدی: رفتارهای استرئوتایپی، *Licking*، دکسترومتورفان، آپومورفین.

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۴، پاییز ۱۳۸۴، صفحه ۱۹-۱۴

مقدمه

دکسترومتورفان یک داروی ضدسرفه OTC (۱) و یک آنتاگونیست غیر رقابتی گیرندهٔ NMDA سیستم گلوتاماترژیک می باشد(۲). تداخل بین سیستم گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک در مطالعات مختلف نشان داده شده است. بطور مثال، در سیستم عصبی مرکزی، مسیرهای نورونی گلوتاماترژیک کورتیکال به ساختمانهای خارج هرمی و لیمبیک با تراکم زیاد گیرندهٔ NMDA وجود دارد(۳). فعال شدن گیرنده هایNMDA در این نواحی، موجب آزاد شدن دوپامین در استریاتوم و سیستم لیمبیک می شود(۵و۴). تحریک گیرنده های D1 و D2 دوپامینی نیگرو- استریاتال نیز رفتارهای استرئوتایپی راالقاء میکند(۹-۶). نتایج مطالعات فوق پیشنهادمی کند، داروهای موثر بر سیستم گلوتاماترژیک، احتمالاً می توانند رفتارهای استرئوتایپی دوپامینی را تعدیل نمایند. آپومرفین سبب القاء رفتار لیس زدن می شود. آپومورفین آگونیست گیرنده های D1 و D2 دوپامینی است. تزریق زیرجلدی این دارو، بطور وابسته به دوز رفتارهای استرئوتایپی ایجاد میکند که بیشتر ناشی از فعالیت گیرنده های دوپامینی D1 و D2 دوپامینی سیستم نیگرو- استریاتال است(۹-۶). برای اثبات فرضیه فوق، اثر آنتاگونیست غیر رقابتی گیرندهٔ NMDA، دکسترومتورفان بر رفتار استرئوتایپی لیس زدن در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]

rat مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

حیوانات: از rat (Sprague-Dawley) نر با وزن ۲۵۰ الی ۳۰۰ گرم برای انجام آزمایشات استفاده گردید. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. غذا و آب همیشه بجز در هنگام آزمایشات در دسترس حیوانات بود. از هر حیوان نیز فقط یکبار استفاده می شد.

تست licking: برای القاء رفتار licking یا لیس زدن، از آگونیست مختلط گیرنده های D1/D2 دوپامین، آپومورفین استفاده گردید. تزریق زیر جلدی دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم آپومورفین به rat رفتارلیس زدن را القاء می کند. پس از تزریق آپومورفین، حیوانات در زیر سیلندرهای شیشه ای قرار گرفته و تعداد رفتار لیس زدن در مدت ۷۵ دقیقه توسط Counter ثبت می شد. داروها وسالین در فواصل زمانی معین، قبل از تجویز آپومورفین به حیوانات تزریق می گردید.

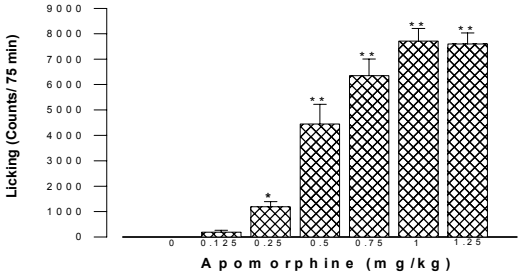
داروها: از داروهای زیر در آزمایشات استفاده گردید:

Apomorphine HCl (RBI, USA), Dextromethorphan (Sigma, USA), SCH23390 (RBI, USA), Pimozide (Sigma, USA),

داروها در سالین حل و با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم تزریق می شدند. دوز داروهای مورد استفاده و زمان تجویز آنها با استفاده از مطالعات قبلی تعیین و مشخص شده بود که از نظر فارماکولوژیک موثر هستند(۱۱-۸). برای آنالیز آماری از آنالیز واریانس یک طرفه (One-wayANOVA) و متعاقب آن از تست Newman Keuls استفاده گردید. و $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

تزریق زیر جلدی آپومورفین در دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم بطور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را القاء نمود ($p<۰/۰۰۰۱$ و $F(۶/۴۴)=۵۹/۰۸۲$). حداکثر پاسخ با دوز ۱ میلی گرم/ کیلوگرم بدست آمد. دوز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم (ED50) آپومورفین برای القاء رفتار لیس زدن جهت انجام آزمایشات بعدی انتخاب گردید(شکل ۱).

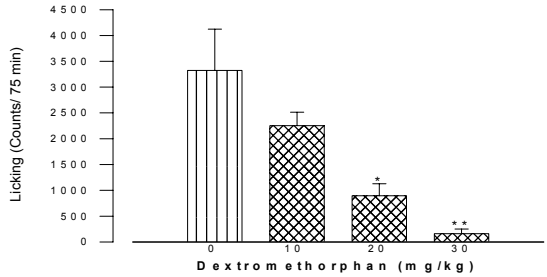


شکل ۱. دوز- رسپانس آپومورفین درالقاء رفتار licking در rat.

آپومورفین بصورت زیر جلدی با دوزهای ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/ کیلوگرم به حیوانات تزریق شد و تعداد licking در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید. نتایج بصورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ rat بود.

* $p<۰/۰۵$ و ** $p<۰/۰۰۱$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

تزریق داخل صفاقی دکسترومتورفان (۱۰ الی ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین) بطور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را کاهش داد ($p<۰/۰۰۰۳$ و $F(۳/۲۵)=۸/۹۳۰$) (شکل۲). ED50 دکسترومتورفان با استفاده از آنالیز رگرسیون، ۱۵/۱ میلی گرم/ کیلوگرم محاسبه گردید بنابراین دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم دکسترومتورفان برای ادامه آزمایشات انتخاب شد.



شکل ۲- اثر دکسترومتورفان بر رفتار licking القاء شده توسط آپومورفین در rat.

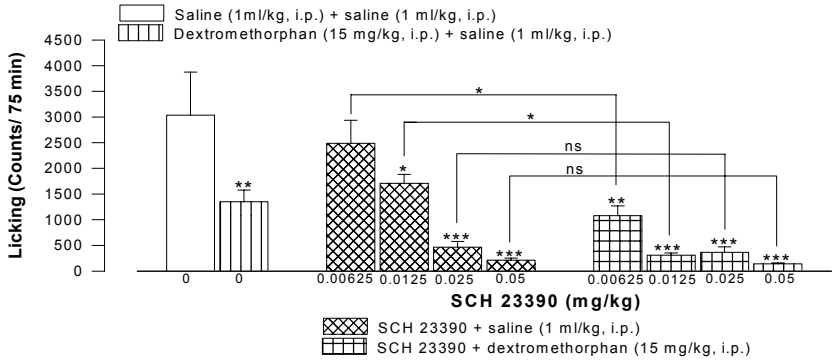
دکسترومتورفان بصورت داخل صفاقی در دوزهای۱۰ الی ۳۰ میلی گرم/ کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق آپومورفین تجویز شد. نتایج بصورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸ rat بود.

* $p<۰/۰۱$ و ** $p<۰/۰۰۱$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]

دوزهای مختلف SCH 23390 (۰/۰۰۶۲۵ الی ۰/۰۵ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) بصورت وابسته به دوز رفتار لیس زدن را کاهش داد($p<۰/۰۰۰۱$ و $F(۹/۶۴)=۹/۱۰۷$). حداکثر پاسخ SCH 23390 در دوز ۰/۰۵ میلی گرم/کیلوگرم مشاهده شد. تزریق دکسترومتورفان (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی)، اثر مهاری دوزهای کم SCH 23390 (۰/۰۰۶۲۵ و ۰/۰۱۲۵ میلی گرم/ کیلوگرم، داخل صفاقی) را تقویت نمود ولی تغییر معنی داری در پاسخ دوزهای ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ میلی گرم/کیلوگرم SCH 23390 ایجاد نکرد(شکل ۳).

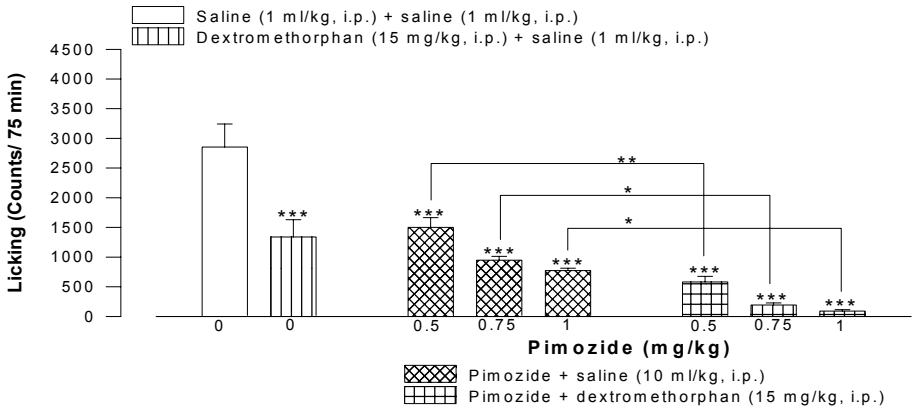
تزریق داخل صفاقی دوزهای ۰/۵ الی ۱ میلی گرم/کیلوگرم پیموزاید بطور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را کاهش داد ($p<۰/۰۰۰۱$ و $F(۷/۵۵)=۲۳/۸۳۹$). تزریق دوز ۱۵ میلی گرم/ کیلوگرم دکسترومتورفان بطور معنی داری پاسخ مهاری پیموزاید را تقویت نمود($p<۰/۰۵$)(شکل ۴).



شکل ۳- اثر دکسترومتورفان بر پاسخ مهاری SCH 23390 بر رفتار licking.

SCH 23390 بصورت داخل صفاقی با دوزهای ۰/۰۶۲۵ الی ۰/۰۵ میلی گرم/کیلوگرم، دکسترومتورفان بصورت داخل صفاقی با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم و سالین با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج بصورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸ rat بود.

* $p<۰/۰۵$ و ** $p<۰/۰۰۱$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



شکل ۴- اثر دکسترومتورفان بر پاسخ مهاری پیموزاید بر رفتار licking.

پیموزاید بصورت داخل صفاقی با دوزهای ۰/۵ الی ۱ میلی گرم/ کیلوگرم، دکسترومتورفان بصورت داخل صفاقی با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم و سالین با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج بصورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸ rat بود.

* $p<۰/۰۵$ و ** $p<۰/۰۰۱$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، اثر و مکانیسم های احتمالی دکسترومتورفان بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در rat مورد بررسی قرار گرفته است. رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین بطور معنی داری توسط تزریق داخل صفاقی دوزهای مختلف دکسترومتورفان کاهش یافت. دکسترومتورفان اثر مهاری دوزهای کم SCH 23390 (۰/۰۶۲۵ و ۰/۰۱۲۵ میلی گرم/کیلوگرم) بر رفتار لیس زدن را تقویت نمود ولی اثر مهاری دوزهای ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ میلی گرم/کیلوگرم SCH 23390 را تغییر معنی داری نداد. دکسترومتورفان اثر مهاری ماکزیمم پاسخ پیموزاید بر رفتار لیس زدن را تقویت نمود.

نتایج بدست آمده نشان می دهد گیرنده های D1 دوپامینی در پاسخ تعدیلی دکسترومتورفان بر رفتار لیس زدن نقش دارد. زیرا دکسترومتورفان اثر تضعیفی دوزهای کم SCH 23390 و همچنین ماکزیمم پاسخ تضعیفی پیموزاید را تقویت نمود در صورتیکه ماکزیمم پاسخ SCH 23390 در دوزهای بالا را تغییر معنی داری نداد. آنتاگونیست گیرندهٔ D1 دوپامینی، SCH 23390 در دوزهای ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ میلی گرم/کیلوگرم ماکزیمم پاسخ خود را ایجاد نمود. در این شرایط، رفتار لیس زدن حاصل از آپومورفین از طریق گیرنده های D2 دوپامینی واسطه گری می شد. نظر به اینکه دکسترومتورفان تغییر معنی داری در ماکزیمم پاسخ مهاری SCH 23390 بر رفتار لیس زدن ایجاد نکرد بنابراین نقش گیرنده های D2 دوپامینی در اثر تضعیفی دکسترومتورفان بر رفتار لیس زدن غیر محتمل به نظر می رسد. زمانیکه آنتاگونیست گیرندهٔ D2 دوپامینی، پیموزاید ماکزیمم پاسخ خود را اعمال نمود رفتار لیس زدن حاصل از آپومورفین از طریق تحریک گیرنده های D1 دوپامینی واسطه گری می شد و چون دکسترومتورفان این پاسخ را تقویت نمود بنابراین دخیل بودن مکانیسم گیرندهٔ D1 دوپامینی در اثر تعدیلی دکسترومتورفان بر رفتار لیس زدن محتمل می باشد. در تائید این یافته می توان به اثر تقویتی دکسترومتورفان بر پاسخ مهاری دوزهای کم SCH 23390 اشاره نمود.

ارتباط بین تداخل اثر آنتاگونیست غیر رقابتی گیرندهٔ NMDA، دکسترومتورفان و مکانیسم های D1 دوپامینی در تضعیف علایم سندرم محرومیت القاء شده توسط نالوکسان در موشهای وابسته به مورفین در موش قبلاً توسط فرزین گزارش شده است (۱۰). گروه Dall-Olio نیز در سال ۲۰۰۰ گزارش نموده است، آنتاگونیست غیر رقابتی گیرندهٔ NMDA، MK- 801 در افزایش زمان grooming القاء شده توسط آگونیست گیرندهٔ D1 دوپامینی، SKF 38393 و همچنین رفتارهای استرئوتایپی ناشی از آگونیست مختلط گیرنده های D1/D2 دوپامینی، آپومورفین موثر می باشد. ولی پاسخ لوکوموتور به آگونیست انتخابی گیرندهٔ D2 دوپامینی، quinpirol، کمتر تحت تاثیر MK-801 قرار گرفته یا اینکه تضعیف می شود(۱۲). در مطالعهٔ دیگر، اثر آنتاگونیست های مختلف گیرندهٔ NMDA بر رفتار climbing القاء شده توسط آپومورفین مورد بررسی قرار گرفته است. گروه Kim و همکاران در سال ۱۹۹۹ گزارش کردند رفتار climbing القاء شده توسط آپومورفین، در موشهای رزرپینه و غیر رزرپینه توسط MK 801، کتامین، دکستروفان و دکسترمتورفان مهار می شود(۱۳).

نتایج بدست آمده از این مطالعه پیشنهاد می کند گیرندهٔ NMDA در تعدیل عملکرد دوپامینی در سطح گیرنده های پس سیناپسی نقش دارد. گروه Uzbay و همکاران نیز اثر آنتاگونیست های گیرندهٔ NMDA بر فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موش را مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها نشان داد MK801 و کتامین بطور وابسته به دوز قادر هستند فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موشها را آنتاگونیزه نمایند(۱۴).

نتایج مطالعات فوق پیشنهاد می کند بین فعالیت گیرندهٔ NMDA وگیرنده های D1 و D2 دوپامینی در نقاط مختلف CNS تداخلی وجود دارد و در این رابطه، نقش مکانیسم گیرندهٔ D1 دوپامینی برجسته تر است. بنابراین احتمال دارد آنتاگونیست های غیررقابتی گیرندهٔ NMDA از طریق مکانیسم گیرندهٔ D1 دوپامینی رفتار licking القاء شده توسط آپومورفین را تعدیل نماید و نتایج مطالعه ما نیز این فرضیه را تائید می کند.

تداخل بین گیرنده های سیگما و سیستم گلوتاماترژیک نیز در ارتباط با آزاد شدن دوپامین از پایانه های اعصاب دوپامینرژیک، مشاهده شده است(۱۵). گیرنده های سیگما-۱ در استریاتوم rat، از طریق مکانیسم های پیش سیناپسی release دوپامین تحریک شده

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]

توسط NMDA را از طریق یک مکانیسم پیش سیناپسی تنظیم می کند(۱۶). از آنجائیکه دکسترومتورفان تمایل زیادی برای اتصال به گیرنده های سیگما و گیرنده های سیگما نیز نقش مهمی در تعدیل release دوپامین از نقاط مختلف مغزی (۱۷و۱۶) دارد بنابراین احتمال دارد دکسترومتورفان اثر تضعیفی خود را بر رفتار licking یا لیس زدن از طریق گیرنده های سیگما اعمال کند.

****

References

1. Church J, Jones MG, Davies SN, Lodge D. Antitussive agents as N-methylaspartate antagonists: further studies. Can J Physiol Pharmacol 1989; 67: 561-7.

2. Wong BY, Coulter DA, Choi DW, Prince DA. Dextrophan and dextromethorphan common antitussive, are antiepileptic and antagonize N-methyl-D-aspartate in brain slices. Neurosci Lett 1988; 85: 261-6.

3. Singh NA, Bush LG, Gibb JW, Hanson GR. Role of N-methyl-D-aspartate receptors in dopamine D1, but not D2, mediated changes in strial and accumbens neurotensin systems. Brain Res 1992; 571: 260-4.

4. Imperato A, Scrocco MG, Bacchi S, Angelucci L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus. Eur J Pharmacol 1990; 187: 555-6.

5. Krebs MO, Desce JM, Kemel ML, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A, Glowinski J. Glutamate control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N-methyl-D-aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals. J Neurochem 1991; 56: 81-5.

6. Costall B, Naylor RJ. The substantia nigra and stereotyped behavior. Eur J Pharmacol 1972; 18: 95-106.

7. Kelly PH, Seviour PW, Iversen SD. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens, septi and corpus striatum. Brain Res 1975; 94: 507-22.

8. Zarrindast MR, Roushan Zamir F, Amir Rahmat F, Moslehi M. Potentition of licking in rats by stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors. J Psychopharmacol 1992; 6: 395-8.

9. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. Eur J Pharmacol 2000; 404: 169-74.

10. Farzin D. Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. Eur J Pharmacol 1999; 377: 35-42.

11. Zarrindast MR, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. Eur J Pharmacol 1996; 298: 1-6.

12. Dall Olio R, Gandolfi O, Gaggi R. Blockade of the serotonergic system counteracts the dizocilpine-induced changes in dopaminergic function. Behav Pharmacol 2000; 11: 29-36.

13. Kim HS, Rhee GS, Oh S, Park WK. NMDA receptor antagonists inhibit apomorphine-induced climbing behavior not only in intact mice but also in reserpine-treated mice. Behav Brain Res 1999; 100: 135-42.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]

14. Uzbay IT, Wallis CJ, Lal H, Forster MJ. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice. Behav Brain Res 2000; 108: 57-61.

15. Debonnel G, De Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmission by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. Life Sci 1996; 58: 721-34.

16. Gonzalez Alvear GM, Werling LL. σ^1 Receptors in rat striatum regulate NMDA-stimulated [^{3}H] dopamine release via a presynaptic mechanism. Eur J Pharmacol 1995; 294: 713-19.

17. Ault DT, Werling LL. Phencyclidine and dizocilpine modulate dopamine release from rat nucleus accumbens via sigma receptors. Eur J Pharmacol 1999; 386: 145-53.

*آدرس نویسنده مسئول: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، گروه فارماکولوژی، تلفن:۳۲۴۱۰۳۱-۰۱۵۱.

davoodfarzin@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.4.2.5]