

بررسی تأثیر مهار گیرنده A_{2a} مرکزی بر سندرم محرومیت از مصرف مزمن مرفین در موش صحرائی

محمد چرخ پور^۱، علیرضا پرویز پور^۱، زهرا نامجو^۲، صباح مرادی^۳، کامبیز حسن زاده^۴

۱- دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و گروه فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- دکتر داروساز، بیمارستان قدس، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی و گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی

کردستان (مؤلف مسئول) تلفن ۰۸۷۱-۶۱۳۱۴۰۱ kambizhassanzadeh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: هدف اصلی از این مطالعه بررسی تأثیر تزریق داخل بطن مغزی SCH-58261 به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های مرکزی آدنوزینی A_{2a} بر سندرم محرومیت از مصرف مرفین در موش صحرائی نر بود.

روش بررسی: رتهای نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ و با سن مشابه که بصورت تصادفی انتخاب شده

اند، به ۶ گروه هشت تائی تقسیم شدند. به منظور ایجاد وابستگی، مرفین روزی دو بار به مدت ۹ روز (روز اول:

۵mg/kg، روز دوم و سوم: ۱۰ mg/kg، روز چهارم و پنجم: ۱۵mg/kg، روز ششم و هفتم: ۲۰ mg/kg و روز هشتم:

۲۵mg/kg و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی مرفین (۲۵mg/kg) تزریق شد. SCH-58261 در دوزهای (۴۰ μg/۵μl

و ۸۰ و ۱۶۰) در روز نهم، نیم ساعت بعد از آخرین دوز مرفین، تزریق داخل بطن مغزی گردید. پس از نیم ساعت

نالوکسان (۴mg/kg, ip) تزریق شده و علائم قطع مصرف شامل ایستادن روی پاها، کشیدن شکم روی زمین، حرکات

شبه سگ خیس، تیمار کردن آلت تناسلی و دندان قروچه به مدت یک ساعت ثبت گردید

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد تزریق روزانه مرفین به روش دوزهای فزاینده سبب ایجاد وابستگی و متعاقب تزریق

نالوکسان بروز علائم قطع مصرف شد که با گروه دریافت کننده سالیین تفاوت معنی داری در بروز علائم و امتیاز تام

سندرم ترک داشت. همچنین نتایج نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی آنتاگونیست گیرنده های آدنوزینی بطور معنی-

دار ($p < 0.001$) سبب کاهش علائم تام سندرم ترک گردید

نتیجه گیری: در مجموع نتایج نشان داد که بکارگیری SCH-58261 به عنوان آنتاگونیست گیرنده A_{2a} آدنوزینی

علائم قطع مصرف را کاهش داده است.

واژه‌های کلیدی: مرفین، SCH-58261، تزریق داخل بطن مغزی، علائم سندرم محرومیت

مقدمه

داروهای ضد درد مخدر (آپیوئیدها) و در رأس آنها مرفین، بعنوان یکی از مهم‌ترین گروه‌های داروئی ضد درد در کاهش دردهای متوسط تا شدید در بالین کاربرد وسیعی داشته و هم اکنون نیز دارند. متأسفانه از مشکلات مصرف طولانی مدت ترکیبات آپیوئیدی، بروز تحمل، وابستگی و در نهایت اعتیاد به داروهای مذکور می‌باشد. معضل مهم دیگر، علائم سندرم محرومیت است که متعاقب قطع مصرف دارو حتی به صورت داوطلبانه، ترک مصرف آپیوئیدها را با مشکل مواجه می‌سازد (۱).

وابستگی داروئی به آپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد آپیوئیدی در سیستم عصبی می‌شود و در صورت عدم مصرف ماده مذکور، چون این سطح تطابقی به هم می‌خورد، حالت محرومیت و یا ترک ایجاد می‌شود که با مصرف ماده آپیوئیدی از بین می‌رود. وابستگی ایجاد شده دارای علائم جسمی (وابستگی جسمی) و روانشناختی (وابستگی روانی) می‌باشد (۲). سوء استفاده مجدد از مواد مخدر که متعاقب قطع مصرف داروهای نگهدارنده و جایگزین به وجود می‌آید، بیانگر ناکافی بودن درمان‌های دارویی ترک اعتیاد بوده و نیاز به بررسی بیشتری دارد. از این مطالب می‌توان نتیجه گرفت که قسمتی از پاتوفیزیولوژی رفتار داروجویانه و تغییرات رفتاری، ناشی از درگیر شدن سیستم‌های خاص ناقل عصبی می‌باشد (۳).

مکانیسم بیوشیمیایی که به عنوان یک اصل در وابستگی به مرفین پذیرفته شده است این است که مصرف حاد مرفین، آدنیلات سیکلاز را مهار می‌کند و با این عمل باعث کاهش تشکیل cAMP می‌شود. در صورت ادامه مصرف مرفین به شکل مزمن، پاسخ‌های جبرانی در

سلول‌های عصبی بصورت افزایش ثانویه در بیان آدنیلات سیکلاز اتفاق افتاده و سطح تولید cAMP را به مقادیر اولیه (قبل از شروع مصرف مرفین) خود می‌رساند. حال در صورت قطع ناگهانی مصرف مزمن مرفین، یک افزایش جهشی در تولید cAMP رخ خواهد داد که احتمالاً یکی از دلایل اصلی بروز علائم سندرم قطع مصرف مرفین می‌باشد. این حالت ادامه می‌یابد تا اینکه مقدار بالای بیان آدنیلات سیکلاز به حالت طبیعی و نرمال برگشته و علائم ترک از بین بروند (۳-۵).

تاکنون نقش سیستم‌های مختلف عصبی دیگر نیز در بروز وابستگی به آپیوئیدها مورد بررسی قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به مطالعات مربوط به سیستم‌های گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک، سروتونرژیک و غیره اشاره کرد. یکی از نورومودولاتورهای دیگری که در این زمینه مورد توجه برخی محققین قرار گرفته است، آدنوزین می‌باشد (۶).

آدنوزین بعنوان یک نورومودولاتور مهاری در CNS، بعد از متابولیسم داخل سلولی ATP و یا بدنبال تولید خارج سلولی آن از پیش‌سازهای نوکلئوتیدی بدست می‌آید (۷). گیرنده‌های آدنوزینی جزء گیرنده‌های وابسته به G-protein بوده و در انسان دارای ۴ ساب تایپ A_1 ، A_{2a} ، A_{2b} و A_3 می‌باشد. فعال شدن گیرنده A_{2a} سبب تحریک فعالیت آدنیلیل سیکلاز خواهد گردید (۸). از این رو به نظر می‌رسد که مهار مرکزی گیرنده‌های A_{2a} با پیشگیری از افزایش آدنیلیل سیکلاز (که در مصرف مزمن آپیوئیدها دیده می‌شود) و ممانعت از افزایش cAMP و فعال شدن پروتئین کینازهای مرتبط، علائم محرومیت از مرفین را بکاهد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی تأثیر آنتاگونیست گیرنده A_{2a} مرکزی (-SCH

داروها

سولفات مرفین و نالوکسان هیدروکلراید (شرکت داروپخش، ایران)، SCH (سیگما-آلدریچ، آمریکا)، نرمال سالین (شهید قاضی، ایران)، پنتوباریتال (مرک، آلمان). مرفین، نالوکسان و SCH قبل از تزریق داخل نرمال سالین (۰.۹٪) حل شده‌اند.

روش کانول گذاری داخل بطن مغزی (ICV)

همه‌ی رت‌ها با تزریق داخل صفاقی پنتوباریتال (۵۰mg/kg) بی‌هوش شده و سپس داخل دستگاه استرئوتاکس قرار داده شدند و موهای ناحیه سر تراشیده شد. به وسیله قیچی شکافی در پوست وسط سر حیوان ایجاد و بافت‌های زیر پوست تمیز شد تا استخوان‌های جمجمه به خوبی دیده شوند. نوک سر سوزن با مقطع ۲۳ و به طول ۳/۵mm که که قبلاً تهیه شده بود و به عنوان کانول راهنما بر روی دستگاه سوار قرار گرفته بود در نقطه برگما (محل تلاقی سه استخوان جمجمه است) قرار داده و مختصات ناحیه‌ای که می‌خواستیم دارو به آن تزریق شود از اطلس پاکسینوس مخصوص رت بدست آورده و اعمال می‌شد. مختصات قرارگیری پروب: AP: -0.8 mm, ML: ±1.4 mm, DV: 3.4 mm بود. دستگاه استرئوتاکس را در نقطه حاصل از محاسبه‌ی فوق تنظیم کرده و جمجمه رت در آن نقطه به کمک مته سوراخ می‌شد (۹). همچنین دو عدد پیچ عینک را در اطراف سوراخی که ایجاد کرده بودیم بر روی استخوان جمجمه به عنوان قلاب (Anchor) پیچ کرده، سپس کانول راهنما را در محل مورد نظر قرار داده و به وسیله آکریل دندان پزشکی، کانول روی سر حیوان ثابت می‌شد. پس از سفت شدن آکریل، محل برش سر را بخیه زده و حیوان را از دستگاه جدا می‌کردیم و در انتهای کار یک سرسوزن دندان پزشکی (gauge 30) در داخل کانال

(58261) بر سندرم محرومیت از مصرف مزمن مرفین در موش صحرائی بود.

روش بررسی حیوانات

این پژوهش به صورت تجربی بر روی موش‌های صحرائی نر در محدوده‌ی وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم از نژاد آلبینو ویستار انجام شد. موش‌ها در اتاق حیوانات نگهداری شده، ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی به سر می‌بردند. غذا و آب به مقدار کافی در اختیار قرار گرفته و در گروه‌های ۶ تایی به تفکیک داخل قفسه‌های نگهداری حیوان، نگهداری می‌شدند. در تمامی آزمایشات و قبل از شروع مطالعات رفتاری (ثابت علائم سندرم محرومیت) رت‌ها به مدت سه روز (به مدت ۱۵ دقیقه) با محیط آزمایش و آزمایشگر آشنا می‌شدند تا استرس ناشی از تغییر محل زندگی و تماس با آنها به حداقل ممکن برسد.

گروه‌بندی حیوانات

رت‌ها به صورت تصادفی در شش گروه، هشت تایی تقسیم شدند.

- گروه دریافت‌کننده نرمال سالین (۱ ml/kg,sc) و نرمال سالین (۵μl/rat, icv).

- گروه دریافت‌کننده مرفین زیرجلدی به روش دوزهای فزاینده و نرمال سالین (۵μl/rat, icv).

- گروه‌های دریافت‌کننده مرفین زیرجلدی به روش دوزهای فزاینده و SCH در سه دوز (۴۰ μg/۵μl/rat,icv) و (۸۰ و ۱۶۰).

- گروه دریافت‌کننده نرمال سالین (۱ml/kg,s.c) و SCH داخل بطن مغزی (۱۶۰ μg/۵μl/rat,icv).

اندازه‌گیری علایم رفتاری

جهت بررسی میزان علایم قطع مصرف بعد از تجویز ۴ mg/kg نالوکسان، حیوانات به صورت انفرادی در داخل محفظه استوانه‌ای قرار گرفته و بلافاصله علایم سندرم محرومیت شامل: ایستادن روی پاها (Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، حرکات شیهه سگ خیس (Wet dog shake)، تیمار کردن آلت تناسلی (Genital grooming) و دندان قروچه (Teeth chattering) در طی ۶۰ دقیقه ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۰).

به منظور جمع‌بندی علایم، و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده، و تعیین شدت سندرم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعدیل شده‌ی محققان دیگر (۱۴)، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. سپس این اعداد برای هر موش جمع‌بندی و برای هر گروه میانگین گرفته شد. مجموع این علایم تحت عنوان امتیاز تام علایم سندرم ترک (Total Withdrawal Score) گزارش شد. در واقع برای از بین بردن تفاوت‌های حیوانات در بروز علایم مختلف بکارگیری این رابطه به ما کمک می‌کند تا شاخصی کلی برای بروز علایم داشته باشیم (۱۵).

مطابق با این روش، فاکتور وزنی علامت ایستادن روی دو پا ۲۰، کشیدن شکم روی زمین ۵، حرکت سگ خیس مانند ۵، تیمار آلت تناسلی ۵ و دندان قروچه ۱۰ می‌باشد. برای محاسبه‌ی امتیاز کل سندرم ترک، مقادیر و اعداد از هر علامت را بر ارزش ذکر شده در بالا تقسیم کرده و اعداد بدست آمده را باهم جمع نمودیم. بنابراین،

راهنما کار گذاشته شد تا از آلودگی و گرفتگی کانال جلوگیری شود. متعاقب به هوش آمدن، حیوانات بطور انفرادی در قفس نگهداری می‌شدند. مدت زمان یک هفته به عنوان زمان ریکاوری (Recovery Time) در نظر گرفته می‌شد.

تزریق داخل بطن مغزی

جهت تزریق داخل بطن مغزی SCH و نرمال سالین، ابتدا سرسوزن دندان پزشکی را از روی کانال برداشته و سرسوزن تزریق داخل آن فرو می‌شد. سرسوزن تزریق توسط لوله پلی‌اتیلنی (PE-20) به سرنگ همیلتون ۱۰ میکرولیتری متصل شده است، و دارو یا حامل آن توسط این سیستم در مدت ۶۰ ثانیه به داخل بطن مغز انفوزیون می‌شد.

روش ایجاد وابستگی به مرفین

جهت ایجاد وابستگی به مرفین، حیوانات به مدت ۹ روز، روزی دوبار هر ۱۲ ساعت یک بار (۸ صبح-۸ شب) مرفین طبق الگوی دوز افزایشی دریافت کردند. روز اول ۵mg/kg, Sc، روز دوم و سوم ۱۰mg/kg, Sc، روز چهارم و پنجم ۱۵ mg/kg, Sc، روز ششم و هفتم ۲۰ mg/kg, Sc، روز هشتم و نهم ۲۵ mg/kg, Sc و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد (۱۰، ۱۱).

القاء سندرم محرومیت مرفین

پس از وابسته کردن حیوانات، در روز نهم یک ساعت بعد از دریافت دوز صبحگاهی مرفین (آخرین دوز مرفین) و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان ۴mg/kg به صورت داخل صفاقی (ip) به حیوان تزریق شد. دوز انتخاب شده برای نالوکسان براساس مطالعات قبلی است (۱۲، ۱۳).

یافته‌ها

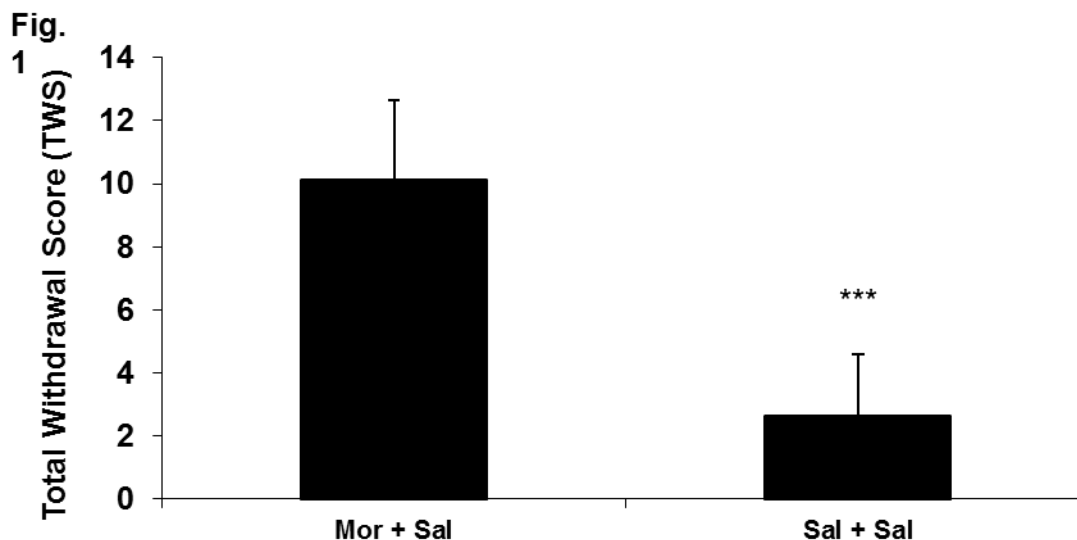
القاء سندرم محرومیت بوسیله نالوکسان:

همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است نالوکسان علائم سندرم ترک را در رت‌های گروه وابسته به مرفین بطور معنی‌دار القاء نمود. نتایج حاکی از آن است که علائم ترک در گروه وابسته به مرفین (دریافت-کننده مرفین زیر جلدی و سالی‌ن داخل بطن مغزی) نسبت به گروه غیروابسته (دریافت‌کننده سالی‌ن زیر جلدی و سالی‌ن داخل بطن مغزی) بطور معنی‌داری افزایش نشان داده است.

شاخصی با عنوان امتیاز کل سندرم ترک بدست می‌آید (۱۴).

آنالیز آماری

نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ بیان شد. اختلاف بین گروه‌ها از طریق آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) تحلیل گردید. در صورت وجود رابطه‌ی معنی‌دار از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد و اختلاف‌های $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

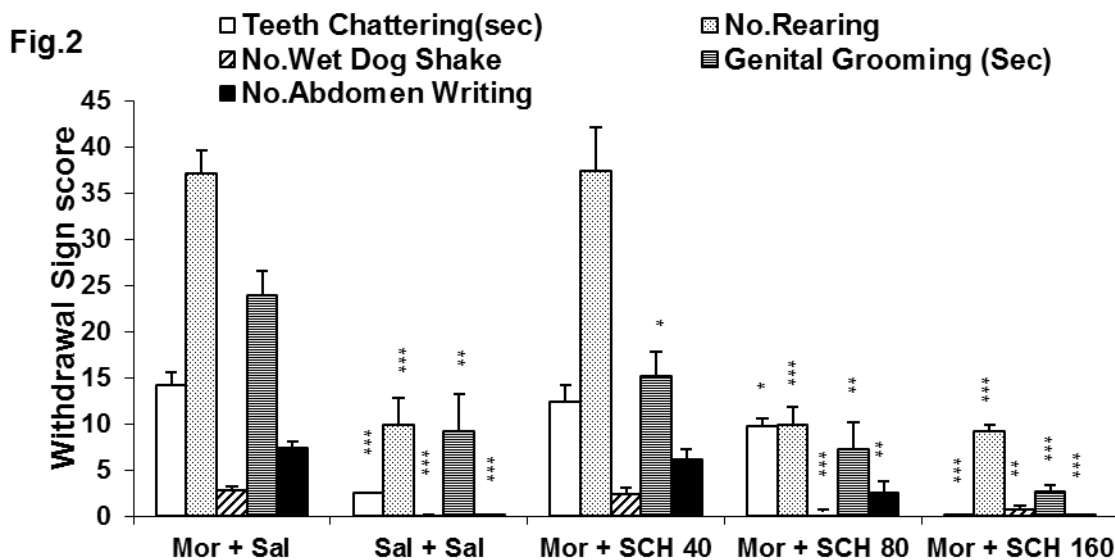


نمودار ۱: اثر نالوکسان بر علایم تام سندرم محرومیت در گروه کنترل مرفین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد ($\pm SEM$) Mean) می‌باشد. تفاوت با $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالی‌ن) معنی‌دار تلقی شد. سالی‌ن=Sal، مرفین=Mor، $n=8$ ، $***p < 0/001$

مصرف مورد بررسی در این مطالعه را به طور معنی‌داری کاهش داده‌اند. به نظر می‌رسد که کاهش علایم در دوز ۱۶۰ بیشتر می‌باشد.

اثرات رژیم درمانی SCH بر روند بروز علائم سندرم محرومیت از مرفین:

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است SCH در دوزهای (160 و $80 \mu g/5 \mu l/rat, i.c.v.$) تمام علایم قطع

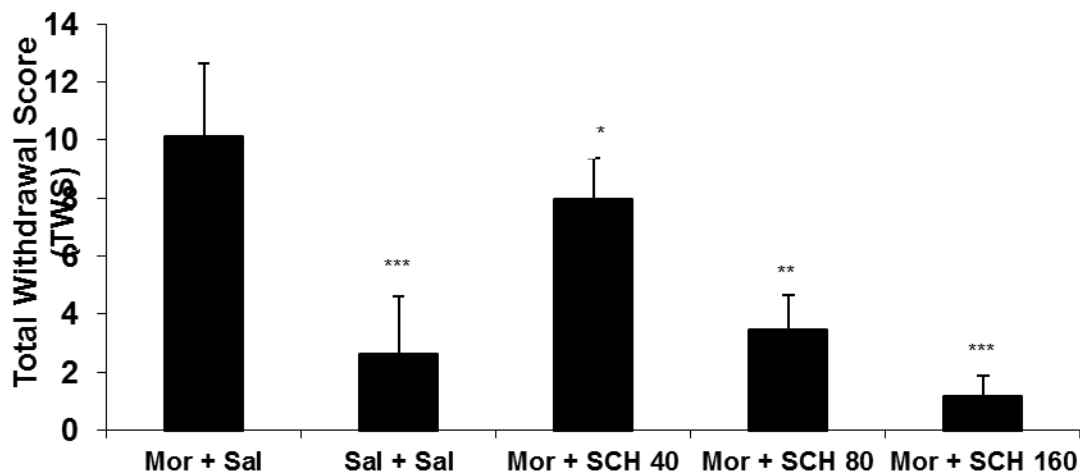


نمودار ۲: اثرات تزریق داخل بطن مغزی SCH (۴۰ و ۸۰ و ۱۶۰ $\mu\text{g}/\text{rat}$) بر علایم سندرم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه‌های وابسته به مرفین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالین) معنی دار تلقی شد. Sal=سالین، Mor=مرفین، $***p < 0.001$ ، $**p < 0.01$ ، $*p < 0.05$ ، $n=8$

دیده می‌شود SCH با دوزهای ۸۰ و ۱۶۰ علایم تام سندرم ترک را بطور معنی‌داری کاهش داده است اما دوز ۴۰ میکروگرم تأثیر معنی‌داری بر علایم نداشت.

مقایسه‌ی امتیاز تام محرومیت (TWS) در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی SCH و مرفین:
نمودار ۳ تأثیر تجویز SCH بر کل علائم محرومیت از مرفین را نشان می‌دهد. همانگونه که در این نمودار

Fig.3



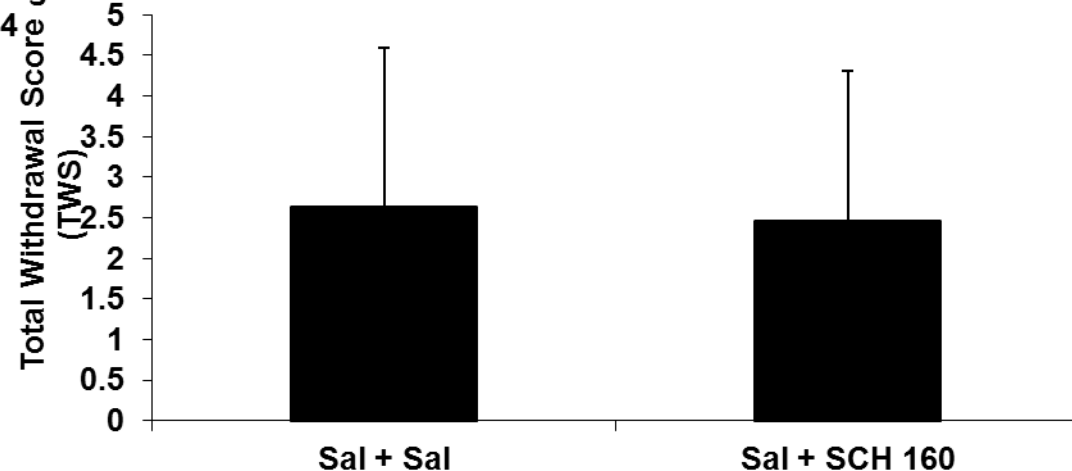
نمودار ۳. اثر تزریق داخل بطن مغزی SCH (۴۰ و ۸۰ و ۱۶۰ µg/۵µl/rat) بر علائم تام سندرم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه‌های وابسته به مرفین. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) می باشد. تفاوت با P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالین) معنی دار تلقی شد. Sal=سالین، Mor=مرفین، n=۸، **p < ۰/۰۱، ***p < ۰/۰۰۱

تغییر معنی داری با گروه سالین نداشت. این به این معناست که تأثیر خود این دارو از طریق رسپتورهای مو نبوده است.

مقایسه‌ی امتیاز تام محرومیت (TWS) در گروه دریافت کننده‌ی SCH و سالین:

همچنین نتایج در نمودار ۴ نشان داد که تزریق موثرترین دوز SCH به تنهایی در موشهای غیر وابسته

Fig. 4



نمودار ۴. اثر تزریق داخل بطن مغزی SCH (۱۶۰ µg/۵µl/rat) بر علائم تام سندرم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه دریافت کننده سالین. هر ستون بیانگر میانگین ± خطای استاندارد (Mean ± SEM) می باشد. Sal=سالین، Mor=مرفین، n=۸

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز دوزهای فزایندهٔ مرفین به مدت ۹ روز، سبب ایجاد وابستگی به مرفین شد و متعاقب آن تجویز نالوکسان (۴ mg/kg ip) به صورت معنی داری باعث ایجاد علائم سندرم محرومیت (withdrawal) در حیوانات وابسته گردید.

علایم قطع مصرف اپیوئیدها به عنوان یک شاخص موثر در مفهوم وابستگی به این ترکیبات مطرح است، به این معنی که هر چه میزان وابستگی شدیدتر باشد، بروز علایم قطع مصرف نیز شدیدتر خواهد بود. وابستگی به اپیوئیدها مفهومی است که با تغییر فعالیت سیستم اعصاب تحت تماس مزمن با اپیوئیدها در ارتباطی تنگاتنگ می-باشد. ایجاد این تغییرات در واقع بیانگر پلاستی سیتی سیستم عصبی نسبت به عامل محرک بوده و به عوامل متعددی از جمله تغییر در تعداد و حساسیت گیرنده‌ها، نوروترانسمیترها، یونها و پروتئینهای درون سلولی بستگی دارد (۲). وابستگی معمولاً ناشی از تغییرات هموستاتیک بدن بوده که همگی آنها به دنبال بازگرداندن عملکرد بدن به حالت نرمال و قبل از مصرف مواد اپیوئیدی می‌باشند.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آن است که آنتاگونیست رسپتور آدنوزینی A_{2a} (SCH) با دوز ۱۶۰ میکروگرم، علائم قطع مصرف که شاخص وابستگی به مرفین می‌باشند را به طور معنی داری ($P < 0.001$) کاهش داد. همانطور که قبلاً گفته شد، به منظور جمع‌بندی علایم، و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده، و تعیین شدت سندرم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعدیل شده‌ی محققان دیگر، علایم مختلف قطع مصرف ارزش گذاری شد و مقادیر به

دست آمده برای هر شاخص بر ارزش استاندارد تقسیم گردید. با مشاهده نمودار شماره ۳ متوجه می‌شویم که SCH فقط با دوز ۱۶۰ میکروگرم، علائم تام سندرم ترک مصرف مرفین را به طور معنی داری ($P < 0.001$) کاهش داد.

رسپتور آدنوزینی A_{2a} جزء پروتئین‌های وابسته به G-protein است که دارای ساختمان آلفا-هلیکس می‌باشد. تمرکز این رسپتور در انسان بیشتر در استریاتوم (به صورت پیش‌سیناپسی) و هسته‌های بویایی است. استریاتوم یکی از نقاط مهم مغزی مرتبط با ناحیه‌ی بازال گانگلیا (مرکز موتور حرکتی مغز) است که اولین پیام‌های دریافتی از سنسورهای حسی را برای پردازش و صدور پیام‌های دستوری حرکتی مورد بررسی قرار می‌دهد (۱۶). پراکندگی گیرنده‌های A_{2a} در سیستم اعصاب مرکزی رت‌ها نیز در نواحی هیپوکامپ (عمدتاً بصورت پیش‌سیناپسی در انتهای آکسون‌ها) و استریاتوم (عمدتاً بصورت پس‌سیناپسی بر روی اجسام سلولی) بیشتر از سایر مناطق می‌باشد (۱). نتایج مطالعات نشان داده اند که تحریک گیرنده‌های A_{2a} در هسته‌ی آکومبنس باعث کاهش ریلیز دوپامین و لذا کاهش تحریک گیرنده‌های D_2 می‌شود. بنابراین آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های A_{2a} باعث افزایش ریلیز دوپامین و افزایش تحریک گیرنده‌های D_2 در هسته‌ی آکومبنس خواهد شد که دقیقاً در نقطه مقابل حالتی است که به هنگام قطع مصرف مزمن مرفین پیش می‌آید (۱۷). لذا به نظر می‌رسد که اثر آنتاگونیست A_{2a} در کاهش علائم رفتاری سندرم محرومیت بواسطه افزایش ریلیز دوپامین و کاهش میزان گلو تامات خارج سلولی باشد (۱۷، ۱۸).

روی می دهد) و در نهایت جلوگیری از افزایش cAMP و فعال شدن پروتئین کینازها، علائم سندرم محرومیت از مرفین را می کاهد (۱۹).

نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که تجویز ترکیب SCH (بعنوان آنتاگونیست گیرنده آدنوزین A_{2a}) در کاهش علائم محرومیت از مصرف مزمن مرفین (ایستادن روی دویا، کشیدن شکم بر روی زمین، تیمار آلت تناسلی، دندان قروچه و حرکت سگ خیس مانند) در رت ها بطور کاملاً معنی دار موثر بوده است.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم کاربردی دارویی تبریز به انجام رسیده است، که بدین وسیله از مرکز فوق قدردانی می گردد.

در بخش دیگری از مطالعه به بررسی اثر تزریق تنهایی SCH ۱۶۰ به همراه نرمال سالین بر علائم تام سندرم محرومیت و مقایسه آن با گروه سالین پرداخته شد. همانطور که در نتایج این بخش نشان داده شده است تأثیر SCH از طریق رسپتورهای مو نبوده است چراکه در حیوانات غیر وابستگی SCH هیچ تاثیری بر علائم تام سندرم محرومیت نداشته است. در مطالعات دیگری مشخص شده است که آدنوزین از طریق فعال شدن گیرنده A_{2a} سبب تحریک فعالیت AC می شود و از این طریق نقش مهمی در تنظیم سطوح داخل سلولی cAMP بازی می کند (۱۸). از طرفی نتایج مطالعات قبلی حاکی از آن است که داروهای مهارکننده فسفودی استراز و افزایش دهنده ی cAMP علائم سندرم ترک مصرف مرفین را شدت داده اند (۵). بنابراین به نظر می رسد که آنتاگونیزه کردن گیرنده های A_{2a} با پیشگیری از افزایش آدنیلیل سیکلاز (که در مصرف مزمن آپیوئیدها

References

1. Rebola N, Rodrigues R, Lopes L, Richardson P, Oliveira C, Cunha R. Adenosine A_1 and A_2A receptors are co-expressed in pyramidal neurons and co-localized in glutamatergic nerve terminals of the rat hippocampus. *Neurosci* 2005; 133(1):79-83.
2. Nestler E. *Molecular Neuropharmacology*, 4th ed, editor, New York: Mc Grow-hill, 2001.
3. Webster R. *Neurotransmitters, drugs and brain function*, editor. London: S.Paul, 2001.
4. Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. *pharmacology* 5th edition charchill livingstone, Newdelhi; 2006.
5. Feldman R, Meyer J, Quenzer L. *Principles of Neuropsychopharmacology*: ed s, editor. Sunderland, MA: Sinauer Associated Inc, 1997.
6. Bilbao A, Cippitelli A, Martín AB, Granado N, Ortiz O, Bezar E, Chen J-F, Navarro M, de Fonseca FR, Moratalla R. Absence of quasi-morphine withdrawal syndrome in adenosine A_2A receptor knockout mice. *Psychopharmacol* 2006; 185(2):160-8.
7. Jeong H-J, Jang I-S, Nabekura J, Akaike N. Adenosine A_1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in immature rat hippocampal CA1 neurons. *J neurophysiol* 2003; 89(3):1214-22.
8. Nestler EJ, Hope BT, Widnell KL. Drug addiction: a model for the molecular basis of neural plasticity. *Neuron* 1993; 11(6):995-1006.

9. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 6th ed, Edition HC, editor. Academic Press, 2007.
10. Charkhpour M, Mohajjel Nayebi A. Evaluation of the role of 5-HT₂ receptors in dorsal and median raphe nuclei on the morphine withdrawal syndrome in rat. *Pharmaceut Sci (J Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences)* 2006; 12:33-40.
11. Parvizpour A, Charkhpour M, Habibi-asl B, Shakhsi M, Ghaderi M, Hassanzadeh K. Repeated central administration of selegiline attenuated morphine physical dependence in rat. *Pharmacol Rep* 2013; 65(593):593-9.
12. Moradi S, Charkhpour M, Ghavimi H, Motahari R, Ghaderi M, Hassanzadeh K. Gap junction blockers: a potential approach to attenuate morphine withdrawal symptoms. *J biomed Sci* 2013; 20(1):1-7.
13. Charkhpour M, Habibi-asl B, Shakhsi M, Ghaderi M, Hassanzadeh K. Repeated central administration of selegiline attenuated morphine physical dependence in rat. *Pharmacol Rep* 2013; 65(593):593-9.
14. Rasmussen K, Hsu M-A, Vandergriff J. The selective mGlu_{2/3} receptor antagonist LY341495 exacerbates behavioral signs of morphine withdrawal and morphine-withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons. *Neuropharmacol* 2004; 46(5):620-8.
15. Bardin L, Kim JA, Siegel S. The role of formalin-induced pain in morphine tolerance, withdrawal, and reward. *Experiment clinic psychopharmacol* 2000; 8(1):61.
16. Engler RL. Adenosine. The signal of life? *Circulation* 1991; 84(2):951-4.
17. Stella L, de Novellis V, Vitelli MR, Capuano A, Mazzeo F, Berrino L, Rossi F, Filippelli A. Interactive role of adenosine and dopamine in the opiate withdrawal syndrome. *Naunyn-Schmiedeberg's arch pharmacol* 2003; 368(2):113-8.
18. Popoli P, Betto P, Reggio R, Ricciarello G. Adenosine A_{2A} receptor stimulation enhances striatal extracellular glutamate levels in rats. *Europ J pharmacol* 1995; 287(2):215-7.
19. De Montis M, Devoto P, Meloni D, Saba P, Tagliamonte A. Decreased adenosine A_{2A} receptor function in morphine dependent rats. *Pharmacol Res* 1992; 25:232-3.

Original paper

Evaluation the effect of central A_{2a} receptor inhibition on morphine withdrawal symptoms in rats

Parvizpur A., PhD¹, Charkhpour M., PhD¹, Namjoo Z., PharmD student², Moradi S., PharmD³, Hassanzadeh K., PhD⁴

1. Associate Professor of Pharmacology, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences and Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2. PharmD Student, Department of Pharmacology & Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

3. PharmD, Ghods Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

4. Assistant Professor of Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center and Physiology and Pharmacology Department, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. Corresponding Author,

Tel: +98-871-6131401 kambizhassanzadeh@gmail.com

Abstract

Background and Aim: The aim of this study was to evaluate the effect of intracerebroventricular (icv) administration of antagonist of A_{2a} receptore on morphine withdrawal syndrome in male rat.

Method: Male wistar rats (200-250 gr) were selected randomly and divided into six groups (n=8). Morphine was administered twice a day for nine days (day 1: 5mg/kg/12h, day 2,3: 10mg/kg/12h, day 4,5: 15 mg/kg/12h, day 6,7: 20mg/kg/12h, day 8,9: 25 mg/kg/12h).

SCH-58261 (40, 80, 160µg/5µl/Rat) injected interacerebroventricular on 9th day, 30 minute after the last dose of morphine. Tirteen minutes later, naloxone (4mg/kg, ip) injected and the withdrawal signs (Rearing, Genital Grooming, Abdomen Writhing, Teeth Chattering and Wet Dog Shake) were recorded for 60 minutes.

Result: Results showed that chronic morphine administration for nine days induced morphine dependency and naloxone injection percipitated withdrawal symptoms in dependent rats. Also the results indicated that intracerebroventricular administration of A_{2a} receptore antagonist (SCH-58261) reduced all morphine-induced withdrawal symptoms.

Conclusion: In conclusion we found that central injection of SCH-58261 as an A_{2a} receptore antagonist decreased morphine withdrawal symptoms in rats.

Key words: Intracerebroventricular, Morphine, SCH-58261, Withdrawal symptoms