

بررسی تأثیر مهار گیرنده A_{2a} مرگزی بر سندروم محرومیت از مصرف مژمن 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 داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و گروه فارماکولوژی و سسم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

۲- دانشجوی داروسازی، گروه فارماکولوژی و سسم شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳- دکتر داروساز، بیمارستان قلس، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۴- استادیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم سلوالی 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 مرگزی آدنوزینی A2a بر سندروم محرومیت از مصرف مرفین در موش صحرائی نر بود.

روش بررسی: رتهای نر، نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ gr و با سن مشابه که بصورت تصادفی انتخاب شده اند، به ۶ گروه هشت تانی 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: ۴۰ mg/kg و در روز نهم فقط دوز صحبتگاهی مرفین ۲۵mg/kg تزریق شد. SCH-58261 در دوزهای (۵/۰ µg/۵µl) و در روز نهم، نیم ساعت بعد از آخرین دوز مرفین، تزریق داخل بطن مغزی گردید. پس از نیم ساعت نالوکسان (4mg/kg ip) تزریق شده و علائم قطع مصرف شامل ایستادن روی پاهای کشیدن شکم روی زمین، حرکات شبیه 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 علایم قطع مصرف شد که با گروه دریافت کننده سالین تفاوت معنی داری در بروز علایم و امتیاز تام سندروم ترک داشت. همچنین نتایج نشان داد که تزریق داخل بطن مغزی آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزینی بطور معنی-دار ($p < 0.01$) سبب کاهش علایم تام سندروم ترک گردید

نتیجه‌گیری: در مجموع نتایج نشان داد که بکارگیری SCH-58261 به عنوان آنتاگونیست گیرنده A_{2a} آدنوزینی علایم قطع مصرف را کاهش داده است.

واژه‌های کلیدی: مرفین، SCH-58261، تزریق داخل بطن مغزی، علایم سندروم محرومیت

مقدمه

سلول‌های عصبی بصورت افزایش ثانویه در بیان آدنیلات سیکلаз 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 دلائل اصلی بروز علائم سندروم 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 اپیوئیدها مورد بررسی قرار گرفته است که از آن جمله می‌توان به مطالعات مربوط به سیستم‌های گلوتاماترژیک، دوبامینترژیک، 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 نورومودلاتور 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 A₁، A_{2a}، A_{2b} و A₃ 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 اپیوئیدها 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 آتناگونیست گیرنده A_{2a} مرکزی (SCH-۲۴۰۱) در

داروهای ضد درد مخدر (اپیوئیدها) 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 اپیوئیدی، بروز تحمل، وابستگی و در نهایت اعتیاد به داروهای مذبور می‌باشد. معضل مهم دیگر، علایم سندروم محرومیت است که متعاقب قطع مصرف دارو حتی به صورت داوطلبانه، ترک مصرف اپیوئیدها را با مشکل مواجه می‌سازد (۱). وابستگی داروئی به اپیوئیدها منجر به ایجاد یک سطح تطابقی جدید ناشی از تکرار مصرف مواد اپیوئیدی 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 اپیوئیدی 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 دارو جویانه و تغییرات رفتاری، ناشی از درگیر شدن سیستم‌های خاص ناقل عصبی می‌باشد (۳).

mekanizm biyoshimiyaii ke be 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

(58261) بر سندروم محرومیت از مصرف مز من مرفین در موش صحرائی بود.

روش بررسی حیوانات

این پژوهش به صورت تجربی بر روی موش‌های صحرائی نر در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از تزاد 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 تمام آزمایشات و قبل از شروع مطالعات رفتاری (ثبت علائم سندروم 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 دریافت کننده نرمال سالین (۱ ml/kg,sc) و نرمال سالین (۵μl/rat, icv).

- گروه دریافت کننده مرفین زیرجلدی به روش دوزهای فراینده و نرمال سالین (۵μl/rat, icv).

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

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

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 قبل از تهیه شده بود و به عنوان کانون راهنمای بر روی دستگاه سوار قرار گرفته بود در نقطه برگما (محل تلاقي 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 قرار گیری پروب: AP: ۰.۸ mm, ML: ±1.4 mm, DV: 3.4 mm 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 دندان‌پزشکی، 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 دندان‌پزشکی (30 gauge) در داخل کanal

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 بلا فاصله علایم سندروم محرومیت شامل: ایستادن روی پaha (Rearing)، کشیدن شکم روی زمین (Abdomen writing)، حرکات شبیه سگ خیس (Wet dog shake)، تیمار کردن آلت تناسلی (Genital grooming) و دندان قروچه (Teeth) 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 سندروم 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 سندروم 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، کشیدن شکم روی زمین ۵، حرکت سگ خیس مانند ۵، تیمار آلت تناسلی ۵ و دندان قروچه ۱۰ می‌باشد. برای محاسبه‌ی امتیاز کل سندروم 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 آلدگی 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 انفوژیون 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 مرفین ۵mg/kg، روز دوم و سوم Sc ۱۰mg/kg، روز چهارم و پنجم Sc ۱۵ mg/kg، روز ششم و هفتم ۲۰ mg/kg، روز هشتم و نهم Sc ۲۵ mg/kg و در روز نهم فقط دوز صبحگاهی تجویز شد (۱۰، ۱۱).

القاء سندروم محرومیت مرفین

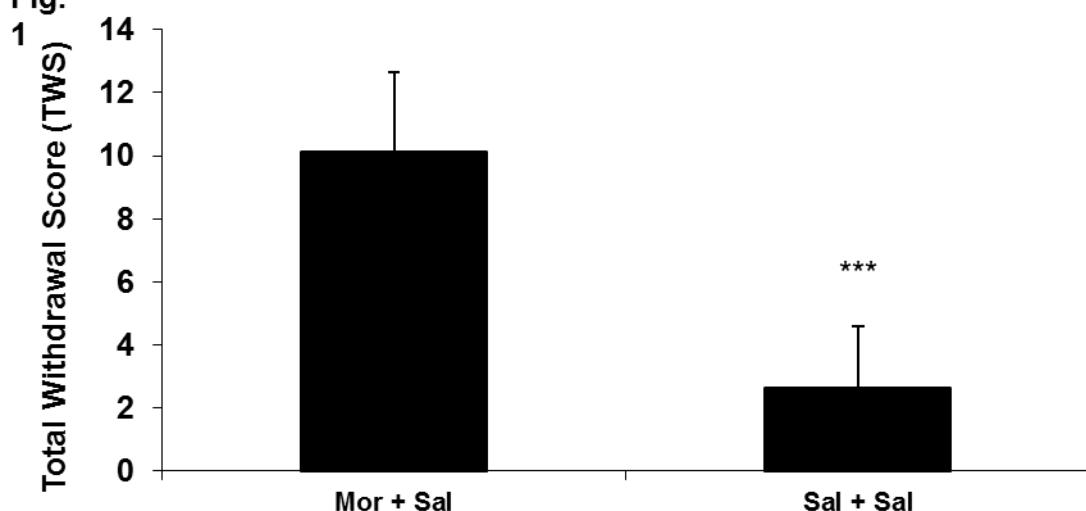
پس از وابسته کردن حیوانات، در روز نهم یک ساعت بعد از دریافت دوز صبحگاهی مرفین (آخرین دوز مرفین) و نیم ساعت بعد از تجویز دارو یا حامل، نالوکسان ۴mg/kg به صورت داخل صفاقی (ip) به حیوان تزریق شد. دوز انتخاب شده برای نالوکسان براساس مطالعات قبلی است (۱۲، ۱۳).

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

آنالیز آماری

نتایج به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ 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.

Fig.

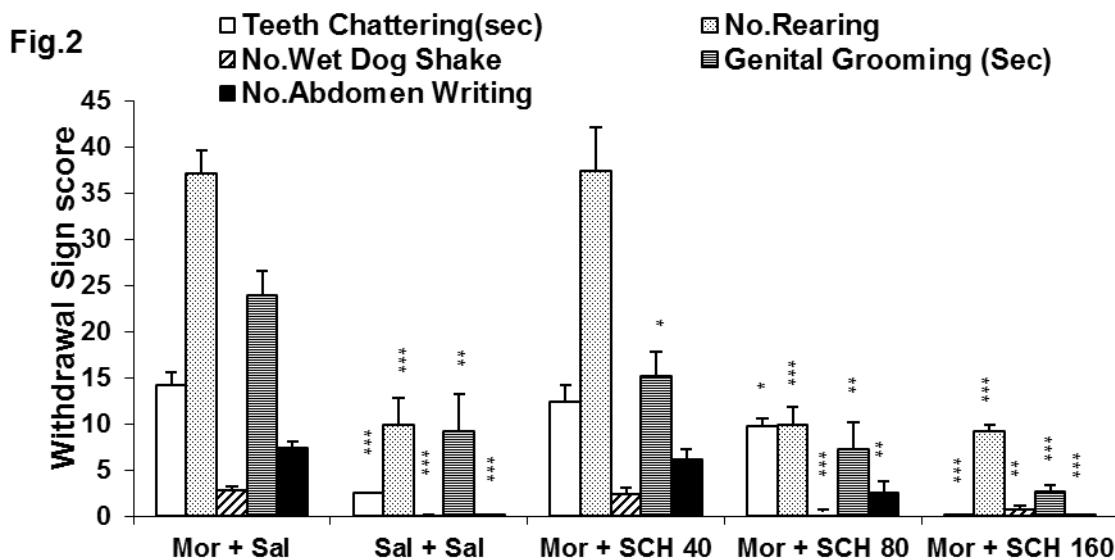


نمودار ۱: اثر نالوکسان بر عالیم تام سندروم محرومیت در گروه کنترل مرفین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (SEM) می‌باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالین) معنی‌دار تلقی شد. سالین = Sal، مرفین = Mor، $n=8$ ، *** $p < 0.001$

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

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

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است SCH در دوزهای (۸۰ و ۱۶۰ $\mu\text{g}/5\text{µl/rat,i.c.v}$) تمام عالیم قطع



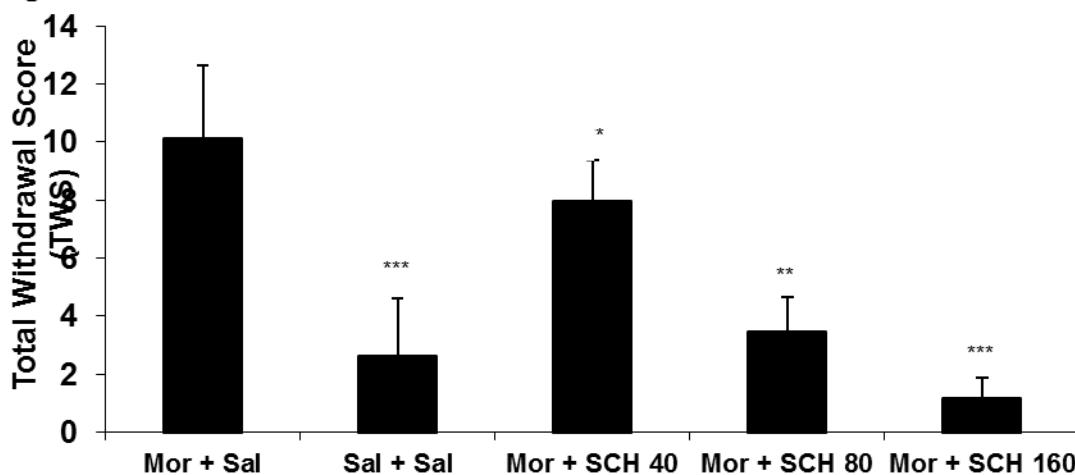
نمودار ۲: اثرات تزریق داخل بطن مغزی SCH (SCH ۴۰ و ۸۰ و ۱۶۰ µg/۵µl/rat) بر عالیم سندروم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه های وابسته به مرفین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالین) معنی دار تلقی شد. سالین = Sal، مرفین = Mor، $*p < 0.05$ ، $**p < 0.01$ ، $***p < 0.001$. $n=8$

دیده می شود SCH با دوزهای ۸۰ و ۱۶۰ عالیم تمام سندروم ترک را بطور معنی داری کاهش داده است اما دوز ۴۰ میکرو گرم تأثیر معنی داری بر عالیم نداشت.

مقایسه ای امتیاز تام محرومیت (TWS) در گروه های دریافت کننده SCH و مرفین:

نمودار ۳ تأثیر تعویز SCH بر کل علائم محرومیت از مرفین را نشان می دهد. همانگونه که در این نمودار

Fig.3



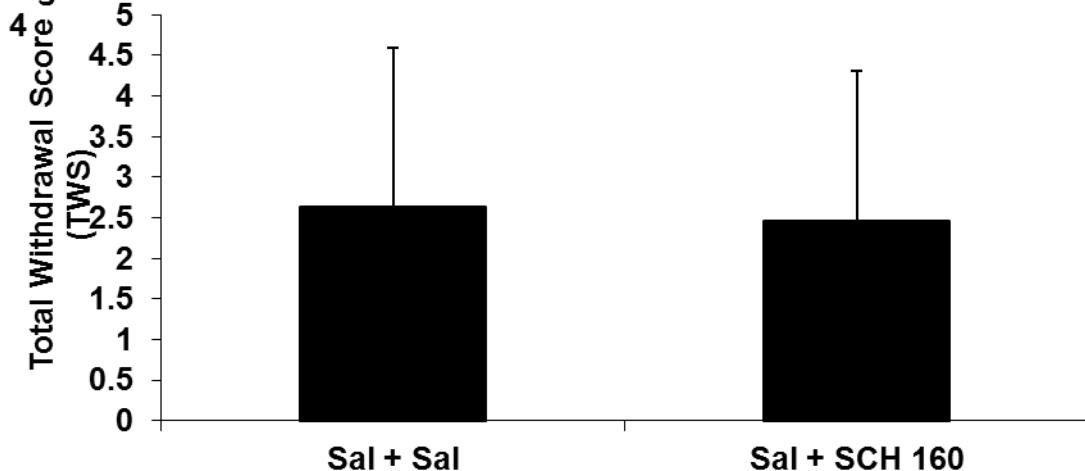
نمودار ۳. اثر تزریق داخل بطن مغزی SCH ($160 \mu\text{g}/5\mu\text{l/rat}$) بر عالیم قام سندروم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه‌های وابسته به مرفین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد. تفاوت با $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (مرفین + سالین) معنی دار تلقی شد. سالین = Sal، مرفین = Mor، $n=8$ ، $^{***}p < 0.001$ ، $^{**}p < 0.01$

تغییر معنی‌داری با گروه سالین نداشت. این به این معناست که تأثیر خود این دارو از طریق رسپتورهای مونوبوده است.

مقایسه‌ی امتیاز قام محرومیت (TWS) در گروه دریافت کننده 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 ($160 \mu\text{g}/5\mu\text{l/rat}$) بر عالیم قام سندروم ترک مصرف مرفین القا شده توسط نالوکسان در گروه دریافت کننده سالین. هر ستون بیانگر میانگین \pm خطای استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشد. سالین = Sal، مرفین = Mor، $n=8$

بحث

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 سندروم ترک مصرف مر芬ین را به طور معنی‌داری ($P < 0.001$) کاهش داد.

رسپتور آدنوزینی A_{2a} جزء پروتئین‌های وابسته به G-protein است که دارای ساختمان آلفا-هیلیکس می‌باشد. تمرکز این رسپتور در انسان بیشتر در استریاتوم (به صورت پیش‌سیناپسی) و هسته‌های بویایی است. استریاتوم یکی از نقاط مهم مغزی مرتبط با ناحیه بازوی گانگlia (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). پراکنده‌گی 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 سلوالی) 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 A_{2a} 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 مر芬ین پیش می‌آید (۱۷). لذا به نظر می‌رسد که اثر آنتاگونیست A_{2a} در کاهش علائم رفواری سندروم محرومیت بواسطه افزایش ریلیز دوپامین و کاهش میزان گلوتامات خارج سلوالی باشد (۱۸, ۱۹).

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز دوزهای فراینده مر芬ین به مدت ۹ روز، سبب ایجاد وابستگی به مر芬ین شد و متعاقب آن تجویز نالوكسان (۴ mg/kg, ip) به صورت معنی‌داری باعث ایجاد علائم سندروم 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 می‌باشد. ایجاد این تغییرات در واقع بیانگر پلاستی سیستم عصبی نسبت به عامل محرك بوده و به عوامل متعددی از جمله تغییر در تعداد و حساسیت گیرنده‌ها، نوروترانسمیترها، یونها و پروتئینهای درون سلوالی بستگی دارد (۲). وابستگی معمولاً ناشی از تغییرات هموستانیک بدن بوده که همگی آنها به دنبال باز گرداندن 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 مر芬ین می‌باشد را به طور معنی‌داری ($P < 0.001$) کاهش داد. همانطور که قبله گفته شد، به منظور جمع‌بندی علایم، و بدست آوردن شاخصی برای مجموعه علایم ثبت شده، و تعیین شدت سندروم قطع مصرف براساس مطالعات پیشین، و سیستم تعديل شده‌ی محققان دیگر، علایم مختلف قطع مصرف ارزش‌گذاری شد و مقادیر به

روی می‌دهد) و در نهایت جلوگیری از افزایش cAMP و
فعال شدن پروتئین کینازها، علائم سندروم محرومیت از
مرفین را می‌کاهد (۱۹).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تجویز ترکیب SCH (بعنوان آنتاگونیست گیرنده آدنوزین A_{2a}) در کاهش علایم محرومیت از مصرف مزمن مرفین (ایستادن روی دوبا، کشیدن شکم بر روی زمین، تیمار آلت تناسلی، دندان قروچه و حرکت سگ خیس مانند) در رت‌ها بطور کاملاً معنی‌دار 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 می‌گردد.

در بخش دیگری از مطالعه به بررسی اثر تزریق تنها ی ۱۶۰ به همراه نرمال سالین بر علایم تام سندروم 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 علایم تام سندروم محرومیت نداشته است.

در مطالعات دیگری مشخص شده است که آدنوزین از طریق فعال شدن گیرنده A_{2a} سبب تحیریک فعالیت AC می‌شود و از این طریق نقش مهمی در تنظیم سطوح داخل سلولی cAMP بازی می‌کند (۱۸). از طرفی نتایج مطالعات قبلی حاکی از آن است که داروهای مهارکننده فسفودیاستراز و افزایش‌دهنده‌ی cAMP علائم سندروم ترک مصرف مرفین را شدت داده‌اند (۵). بنابراین به نظر می‌رسد که آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های A_{2a} با پیشگیری از افزایش آدنیلیل سیکلаз (که در مصرف مزمن اُپوئیدها

References

- Rebola N, Rodrigues R, Lopes L, Richardson P, Oliveira C, Cunha R. Adenosine A₁ 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.
- Nesteler E. Molecular Neuropharmacology, 4th ed , editor, New York: Mc Grow-hill, 2001.
- Webster R. Neurotransmitters, drugs and brain function, editor. London: S.Paul, 2001.
- Rang H, Dale M, Ritter J, Moore P. pharmacology 5th edition charchill livingstone, Newdelhi; 2006.
- Feldman R, Meyer J, Quenzer L. Principles of Neuropsychopharmacology: ed s, editor. Sunderland, MA: Sinauer Associated Inc, 1997.
- Bilbao A, Cippitelli A, Martín AB, Granado N, Ortiz O, Bezard E, Chen J-F, Navarro M, de Fonseca FR, Moratalla R. Absence of quasi-morphine withdrawal syndrome in adenosine A2A receptor knockout mice. *Psychopharmacol* 2006; 185(2):160-8.
- Jeong H-J, Jang I-S, Nabekura J, Akaike N. Adenosine A1 receptor-mediated presynaptic inhibition of GABAergic transmission in immature rat hippocampal CA1 neurons. *J neurophysiol* 2003; 89(3):1214-22.
- 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 mGlu2/3 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} receptor 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, 160 μ g/5 μ l/Rat) injected interacerebroventricular on 9th day, 30 minute after the last dose of morphine. Thirteen 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 precipitated withdrawal symptoms in dependent rats. Also the results indicated that intracerebroventricular administration of A_{2a} receptor antagonist (SCH-58261) reduced all morphine-induced withdrawal symptoms.

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

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