جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقایسه اثرات ضد افسردگی

هارمان ، نورهارمان و هارمین در موش آزمایشگاهی

دکتر داوود فرزین*[۱] ، دکتر سیده نازنین منصوری[۲]

چکیده

مقدمه و هدف : گزارش شده است آلکالوئیدهای بتاکربولینی دانه‌های گیاه اسپند ، اثر تحریکی بر آزادسازی سروتونین و کاتکول‌آمین‌ها در نقاط مختلف مغزی دارند. علاوه بر این ، یکی از مهم‌ترین اثرات فارماکولوژیک مشخص شدهٔ بتاکربولین‌ها ، اثر مهاری برگشت‌پذیر بر MAO-A می‌باشد. این نتایج پیشنهاد می‌کند ، بتاکربولین‌ها بتوانند حداقل بعضی از نشانه‌های افسردگی را تخفیف دهند. این مطالعه به منظور تعیین فعالیت ضدافسردگی بتاکربولین‌های هارمان ، نورهارمان و هارمین انجام گردید.

مواد و روش‌ها : همهٔ آزمایش‌ها روی موش سفید آزمایشگاهی Swiss-Webster از جنس نر با محدودهٔ وزنی ۲۵ الی ۳۰ گرم انجام گرفت. اثر ضدافسردگی بتاکربولین‌ها با استفاده از آزمون شنای اجباری ارزیابی شد. این آزمون به طور گسترده‌ای برای فعالیت ضدافسردگی داروها در مرحلهٔ پیش بالینی به کار گرفته می‌شود. در این آزمون ، موش‌ها به داخل یک استوانهٔ شیشه‌ای (ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱۲ سانتی‌متر) که تا ارتفاع ۱۵ سانتی‌متری آن از آب ۱±۲۵ درجه‌سانتی‌گراد پر شده بود انداخته می‌شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق بتاکربولین‌ها ، موش‌ها به مدت ۸ دقیقه در آزمون شنای اجباری مورد آزمایش قرار می‌گرفتند و زمان بی‌حرکتی آنها ثبت می‌گردید.

یافته‌ها : تزریق داخل صفاقی هارمان (۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) ، نورهارمان (۲/۵ الی ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و هارمین (۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی موش را در آزمون شنای اجباری کاهش داد. اثر مهاری هارمان ، نورهارمان و هارمین توسط فلومازنیل (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) آنتاگونیزه شد ولی توسط رزرپین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، داخل صفاقی ، ۱۸ ساعت قبل از آزمون) تحت تاثیر قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری : نتایج پیشنهاد می‌کند اثر ضدافسردگی هارمان ، نورهارمان و هارمین ممکن است از طریق مکانیسم inverse agonist واسطه‌گری شود.

واژه‌های کلیدی : افسردگی ، آزمون شنای اجباری ، بتاکربولین‌ها ، هارمان ، نورهارمان ، هارمین ، موش

---

*۱ - دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نشانی : ساری ، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری ، بلوار خزر، دانشکدهٔ پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی

تلفن: ۳۲۴۱۰۳۱-۰۱۵۱ ، نمابر : ۳۲۴۷۱۰۶ ، پست الکترونیک : davoodfarzin@yahoo.com

۲- پزشک عمومی

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

گیاه اسپند[1] عضوی از خانوادهٔ زیگوفیلاسه است. این گیاه در بسیاری از کشورهای شمال افریقا و خاورمیانه به طور گسترده می‌روید. ترکیبات این گیاه عبارتند از چند آلکالوئید، که بیشتر در دانه‌ها و ریشه‌ها یافت می‌شوند. پنج مشتق آلکالوئیدی با ساختمان ایندول در گیاه وجود دارند که به بتاکربولین‌ها معروف هستند. این آلکالوئیدها شامل هارمان، نورهارمان ، هارمین، هارمالین و هارمالول می‌باشند (۴-۱). هارمان و نورهارمان ، به طور درون‌زا در سیستم عصبی مرکزی ، کبد ، پلاکت‌ها ، پلاسما و ادرار پستانداران وجود دارند. قسمتی از هارمان و نورهارمان موجود در بدن از منابع بیرونی یعنی از طریق غذا ، نوشابه‌های الکلی و دود توتون تامین می‌شود (۷-۵). متابولیت‌های حاصل از الکل یا اوپیوئید در افراد مصرف کننده آنها ، ممکن است با تریپتامین یا سروتونین متراکم شوند که نتیجهٔ آن تولید هارمان و نورهارمان می‌باشد. علاوه بر این ، گزارشاتی نیز در دست است که نشان می‌دهد غلظت هارمان و نورهارمان در پلاسمای افراد الکلیک و همچنین وابسته به اوپیوئیدها افزایش می‌یابد (۸). هارمان و نورهارمان به عنوان شاخص‌های زیست‌شناختی در الکلیسم و وابستگی به اوپیوئیدها مطرح هستند. غلظت هارمان و نورهارمان در پلاسمای افرادی که فقط از اوپیوئیدها استفاده می‌کنند کمتر از اشخاصی است که علاوه بر اوپیوئیدها ، الکل نیز مصرف می‌کنند و در افرادی که از اوپیوئید همراه کوکائین استفاده می‌کنند کمتر از افرادی است که فقط اوپیوئید مصرف می‌کنند (۸). امروزه مشخص شده است هارمان و نورهارمان از طریق عمل بر سیستم‌های پاداشی در مغز[2] نوشیدن اختیاری الکل در حیوانات را افزایش می‌دهند. همچنین غلظت هارمان در پلاسمای افراد الکلیک با اضطراب در آنها ارتباط دارد و بر این اساس ، پیشنهاد شده افراد الکلیک که غلظت خونی هارمان آنها بالا است در تلاش برای غلبه بر اعمال اضطراب‌زایی هارمان ، از نوشابه‌های الکلی به عنوان خوددرمانی و ایجاد آرامش استفاده می‌کنند(۸). اما در افراد وابسته به اوپیوئیدها معلوم نیست که افزایش بتاکربولین‌ها علت تداوم مصرف اوپیوئید یا معلول مصرف اوپیوئید است یا این که نتیجه حالت‌های مختلف اختلالات خلقی مانند اضطراب است که منجر به استفاده از مواد روان‌گردان مختلف می‌شود (۸). هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها در سایت ω گیرنده های GABA-A به عنوان inverse agonist وارد عمل می‌شوند و طیف وسیعی از اثرات معکوس بنزودیازپین‌ها را ایجاد می‌کنند که مهم‌ترین آنها شامل القاء اضطراب ، تحریک CNS و تشنج می‌باشد (۱۲-۹). بتاکربولین‌ها قادر هستند فعالیت MAO-A (۱۳) و MAO-B (۱۴) را مهار نمایند. بنابر این می‌توانند غلظت آمین‌هایی نظیر نوراپی‌نفرین ، سروتونین (5-HT یا ۵-هیدروکسی تریپتامین) و دوپامین در سیناپس‌های عصبی را افزایش دهند (۱۳و۱۴). بعضی از محققین نیز نشان داده‌اند بتاکربولین‌ها با آزاد کردن سروتونین و کاتکول‌آمین‌ها ، غلظت نوراپی‌نفرین ، سروتونین و دوپامین در سیناپس‌های مختلف عصبی مغز rat را افزایش می‌دهند (۱۳و ۱۵و۱۶). این نتایج پیشنهادکننده اثر ضدافسردگی بتاکربولین‌ها می‌باشد. این پژوهش با هدف بررسی اثر ضد افسردگی هارمان ، نورهارمان و هارمین در موش با استفاده ازآزمون شنای اجباری طراحی و اجرا گردیده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات: حیوانات مورد استفاده موش سفید نر از نژاد Swiss-Webster با وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم بود. موش‌ها در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد با سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شد. آب و غذای استاندارد موش (پارس ، ایران) همیشه به جز در هنگام آزمایش‌ها در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. از هر حیوان نیز فقط یک‌بار استفاده می‌شد.

آزمون شنای اجباری: این آزمون یکی از معتبرترین و رایج‌ترین آزمون‌های حیوانی برای بررسی افسردگی می‌باشد (۲۱-۱۷). بر اساس نظریهٔ درماندگی آموخته شدهٔ آقای مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد ، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را

---

[1] *Peganum Harmala*

[2] *Brain reward systems*

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

متوقف می‌نماید و درمانده و بی‌حرکت می‌گردد (۲۲و۲۳). برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی[1]، مجموعهٔ زمان‌هایی که جانور بی‌حرکت می‌ماند را طی یک محدودهٔ زمانی مشخص ثبت می‌نمایند. افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابهٔ اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می‌گیرند. روش آزمایش به این صورت بود که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه پر و حیوان از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری و به ملایمت درون آب قرار داده می‌شد. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن یا Immobility محسوب می‌گردید. تمام نمونه‌ها به وسیله یک فرد زمان‌گیری می‌شد و فرد مزبور از این که نمونه به کدام گروه تعلق داشت کوچک‌ترین اطلاعی نداشت. زمان انجام آزمایش و شرایط محیط برای تمام گروه‌ها یکسان بود. کل آزمایش شنای اجباری ده دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌گردید بلکه زمان بی‌حرکتی برای ۸دقیقه بعدی اندازه گیری می‌شد.

داروها: در این مطالعه ، داروهای زیر مورد استفاده قرار گرفت:

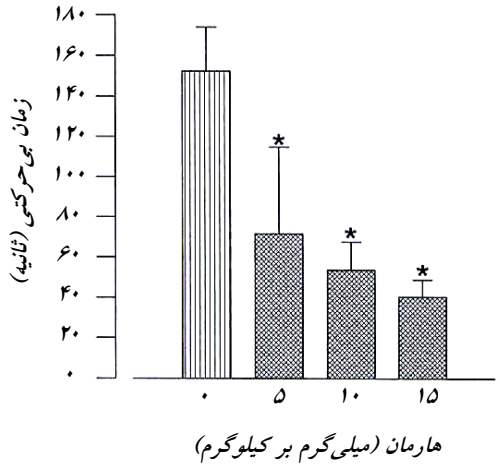
Flumazenil (Sigma, USA), Harmane (Sigma, USA), Harmine (Sigma, USA), Norharmane (Sigma, USA), Reserpine (Sigma, USA)

تمام داروها به استثناء رزرپین ، در سالین حل و با حجم ۱۰میلی‌لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید. رزرپین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس در سالین رقیق می‌شد. گروه کنترل در این مورد استیک‌اسید در سالین بود. رزرپین با دوز ۵میلی‌گرم/کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آزمون‌شنای اجباری به حیوانات تزریق می‌شد (۲۴) تا بتواند در این مدت پایانه‌های عصبی آمینرژیک را از آمین‌ها تخلیه نماید. دوز و زمان تجویز داروهای مورد آزمایش همان دوز و زمان‌هایی بود که در مطالعات قبلی مشخص شده بود از نظر فارماکولوژیک مؤثر هستند (۲و۵و۸و۱۲).

تجزیه و تحلیل آماری : نتایج به دست آمده در این تحقیق، با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) متعاقب آن با آزمون Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تفاوت با P<۰/۰۵ در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

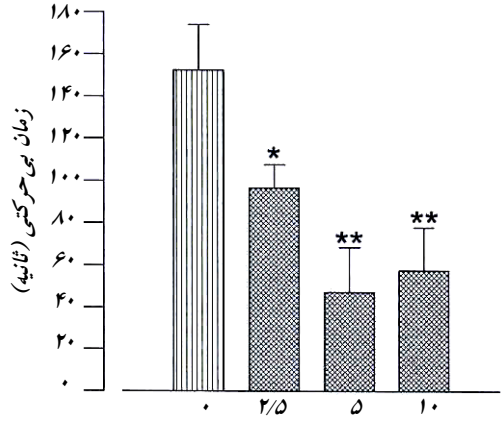
اثر هارمان ، نورهارمان و هارمین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری : تزریق داخل صفاقی هارمان (۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) به طور وابسته به دوز زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش داد [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۱۸۷ ، F(۳،۲۸)=۳/۹۱۸] (نمودار ۱). تزریق داخل صفاقی نورهارمان (۲/۵ الی ۱۰میلی‌گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) [F(۳،۲۸)=۶/۲۳۴ ، P<۰/۰۰۲۲ ، n=۸ mice/group] (نمودار۲) و هارمین (۵ الی ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، ۳۰ دقیقه قبل‌ازآزمون) [n=۷-۸ mice/group ، P<۰/۰۰۰۱ ، F(۳،۲۷)=۲۵/۱۰۵] (نمودار۳) نیز به صورت وابسته به دوز زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش دادند.



*نمودار ۱: اثر هارمان بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. هارمان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. *P<۰/۰۵ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.*

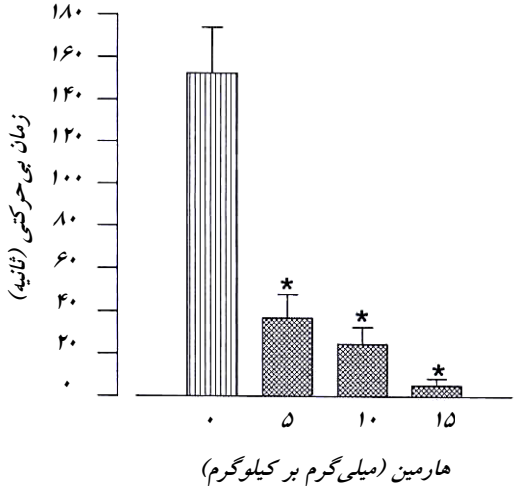
[1] *Immobility time*

در حیوانات رزرپینه (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، به‌صورت داخل صفاقی ، ۱۸ ساعت قبل از آزمون) ، هارمان (۱۰میلی‌گرم/کیلوگرم ، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۰۰۱ ، F(۳،۲۸)=۱۴/۲۹۲] (نمودار۴) ، نورهارمان (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۰۰۱ ، F(۳،۲۸)=۱۲/۲۶۶] (نمودار۵) و هارمین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۰۰۱ ، F(۳،۲۸)=۲۷/۸۳۷] (نمودار ۶) زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش دادند.

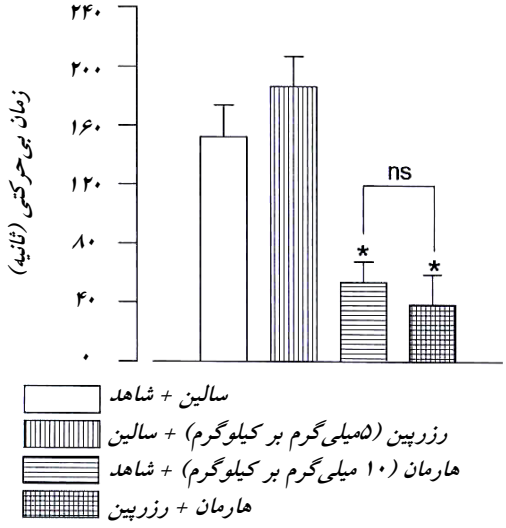


*نمودار ۲: اثر نورهارمان بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. نورهارمان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۵ و **P<۰/۰۱ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.*

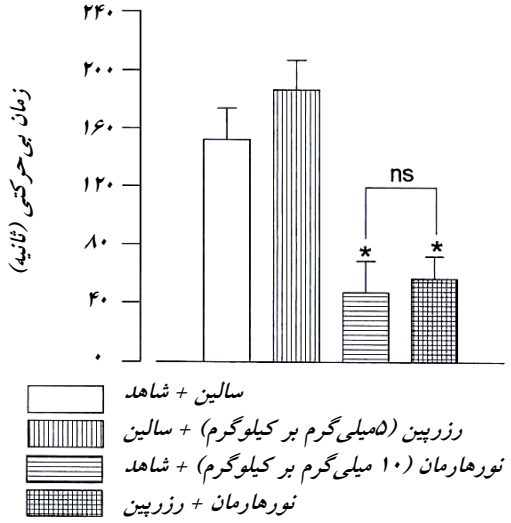
اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاری هارمان ، نورهارمان و هارمین در موش آزمون شنای اجباری: فلومازنیل (۵میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) به‌طور معنی‌داری اثر مهاری هارمان (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ، داخل صفاقی) [n=۷-۸ mice/group ، P<۰/۰۰۱۲ ، F(۳،۲۷)=۷/۰۳۲] (نمودار ۷)، نورهارمان (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۰۳۸ ، F(۳،۲۸)=۵/۶۲۶] (نمودار۸) و هارمین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group ، P<۰/۰۰۱۸ ، F(۳،۲۸)=۶/۵۰۷] (نمودار۹) بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه کرد.



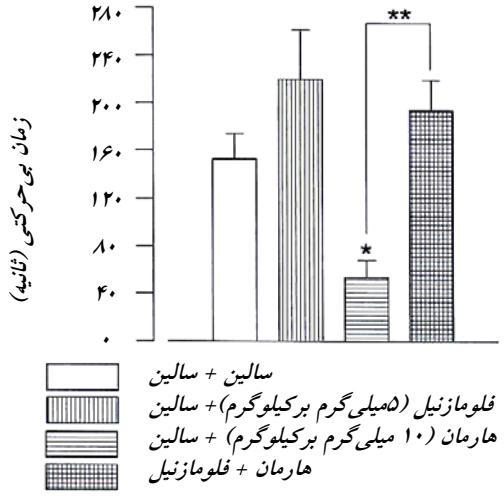
*نمودار ۳: اثر هارمین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. هارمین به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه۷ الی ۸ موش بود. * P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.*



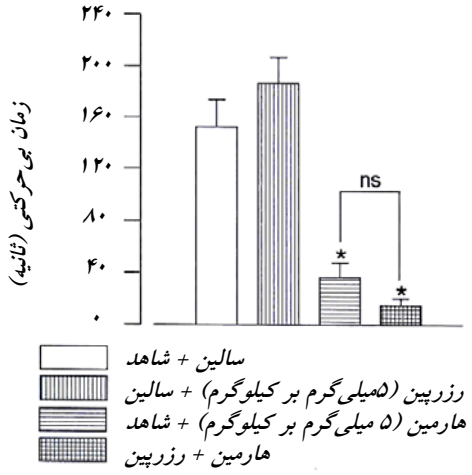
*نمودار ۴: اثر رزرپین بر پاسخ مهاری هارمان در موش آزمون شنای اجباری. رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و هارمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.*



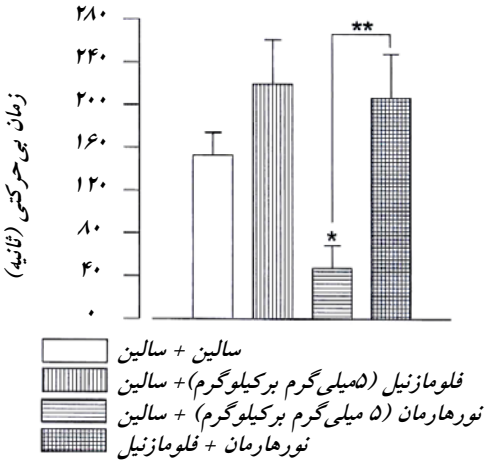
نمودار ۵: اثر رزرپین بر پاسخ مهاری نورهارمان در موش آزمون شنای اجباری. رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و نور هارمان با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



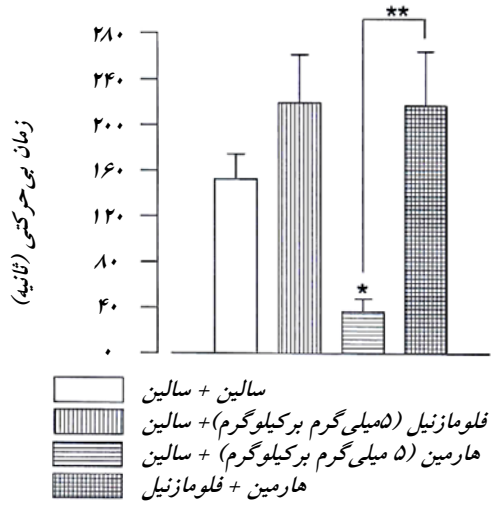
نمودار ۷: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاری هارمان در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و هارمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸موش بود. * P<۰/۰۵ و ** P<۰/۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



نمودار ۶: اثر رزرپین بر پاسخ مهاری هارمین در موش آزمون شنای اجباری. رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم ، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و هارمین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



نمودار ۸: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاری نورهارمان در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و نورهارمان با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم ، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۵ و ** P<۰/۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.



*نمودار ۹: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاری هارمین در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم و هارمین با دوز ۵میلی‌گرم/کیلوگرم ، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین±خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * P<۰/۰۵ و ** P<۰/۰۱ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.*

بحث

در این مطالعه اثر ضدافسردگی هارمان ، نورهارمان و هارمین در موش با استفاده از آزمون‌شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. مهم‌ترین نتایج به‌دست آمده به شرح زیر می‌باشد:

الف- به دنبال تزریق داخل صفاقی هارمان ، نورهارمان و هارمین ، کاهش معنی‌داری در زمان بی‌حرکتی موش در آزمون‌شنای اجباری مشاهده شد. این اثر در موش‌های رزرپینه نیز ایجاد گردید.

ب- فلومازنیل اثر مهاری هارمان ، نورهارمان و هارمین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه نمود.

نتایج این مطالعه ، اثر ضد افسردگی هارمان ، نورهارمان و هارمین را پیشنهاد می‌کند. زیرا زمان بی‌حرکتی موش در آزمون‌شنای اجباری را کاهش دادند. اثر مهاری هارمان، نورهارمان و هارمین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری توسط رزرپین آنتاگونیزه نگردید ، بنابراین احتمالاً مکانیسم‌های مربوط به آزادشدن آمین‌های مغزی ، در عملکرد ضدافسردگی آنها دخیل نمی‌باشند. نتایج مربوط به فلومازنیل، علاوه بر تایید این فرضیه ، اثرات inverse agonist را مطرح می‌کند زیرا فلومازنیل اثر مهاری هارمان ، نورهارمان و هارمین بر زمان بی‌حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه نمود.

افسردگی را نشانگان بالینی نهایی یک وضعیت ناهمگون می‌دانند و معتقدند داروهای ضد افسردگی ، صرفنظر از تمایل ویژه به یکی از آمین‌های بیوژنیک ، تقریباً در دوسوم مبتلایان به افسردگی به یک اندازه مؤثرند (۲۵). گروه‌های مختلفی از داروهای ضد افسردگی که طی دهه گذشته وارد بازار شده‌اند، شاهد غیر مستقیمی مبنی بر ناهمگونی ضایعات زیست‌شیمیایی است. این داروها را از نظر خواص فارماکولوژیک ، به چند گروه تقسیم می‌کنند. گروه اول شامل ترکیباتی است که بازجذب نوراپی‌نفرین یا سروتونین را مهار و باعث افزایش فعالیت آنها در مغز می‌شوند. این گروه شامل داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین است. گروه دوم شامل داروهایی است که با مهار فعالیت آنزیم مونوآمین‌اکسیداز (MAO) از تخریب کاتکول‌آمین‌ها جلوگیری می‌کنند ، مانند ترانیل سیپرومین. گروه سوم شامل سمپاتومیمتیک‌هایی است که موجب افزایش رهاسازی کاتکول‌آمین‌ها از نورون‌های کاتکولامینرژیک می‌شوند ، مانند میتل فنیدیت و مشتقات آمفتامین. این داروها معمولاً در افسردگی‌های مقاوم به درمان ، به ویژه در سالمندان، به تنهایی یا به عنوان تقویت‌کننده اثرات داروهای گروه اول و دوم به کار می‌روند. در نهایت گروه چهارم شامل داروهایی است که اثرات پیچیده‌ای بر سازوکارهای مونوآمین‌دارند ، مانند میانسرین و ترازودون که نمی‌توان آنها را به آسانی در گروه‌های قبلی طبقه‌بندی کرد (۲۳و۲۸-۲۶). سایکوفارماکولوژی مدرن با مطالعه راه‌های عصبی، علاوه بر فراهم کردن بینش نسبت به سازوکارهای ملکولی سیناپس‌های عصبی، به رمزگشایی نحوه عمل داروهای روانپزشکی نیز پرداخته است (۲۸). نتیجه این مطالعات منجر به پذیرش نظریه آمین‌های بیوژنیک در افسردگی شده است. تحقیقات مختلف نشان داده‌اند نوروترانسمیترهای مختلفی نظیر نوراپی‌نفرین و

سروتونین در پاتوژنز افسردگی نقش دارند به طوری که کاهش مزمن غلظت این آمین‌ها در سیناپس‌های عصبی ، منجر به بروز علایم افسردگی می‌شود (۲۸).

هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها از طریق اتصال به جایگاه inverse agonist رسپتورهای GABA-A ، طیف وسیعی از اثرات آنتاگونیستی بر علیه بنزودیازپین‌ها ایجاد می‌کنند. گیرندهٔ GABA-A پنتامری متشکل از ساب‌یونیت‌های همسان است که بر حسب توالی اسید آمینه به ۴ خانوادهٔ αوβوγوδ تقسیم می‌شوند. مجموعاً ۱۴ ساب یونیت مجزا در این ۴خانواده قابل تفکیک هستند به این ترتیب که ۶ نوع ساب‌یونیت α (α1-6) ، سه نوع ساب یونیت β (β1-3)، سه نوع ساب یونیت γ (γ1-3) و دو نوع ساب یونیت δ (δ1-2) شناسایی شده‌اند. ساب یونیت‌های αوβوγ جایگاهی به نام ω می‌سازند که بنزودیازپین‌ها و بتاکربولین‌های inverse agonist به آن متصل می‌گردند (۲۹). برحسب ماهیت ساب یونیت α، جایگاه ω، به سه جایگاه رسپتوری BZ1 ، BZ2 و inverse agonist تقسیم می‌شوند. ترکیب ساب‌یونیتی رسپتورهای BZ1 ، α1βxγ2 ، رسپتورهای BZ2، α2βxγ2، α3βxγ2 ، α5βxγ2 و رسپتورهای inverse agonist ، α4βxγ2 ، α6βxγ2 می‌باشند. بنزودیازپین‌ها به جایگاه inverse agonist رسپتورهای GABA-A متصل نمی‌شوند ولی با اتصال به جایگاه های BZ1 و BZ2 ، به ترتیب اثرات ضد اضطرابی- سداتیوی، و ضدتشنجی-شل کنندگی عضلانی ایجاد می‌کنند. بتاکربولین‌ها برخلاف بنزودیازپین‌ها ، با تمایل زیاد به جایگاه‌های inverse agonist متصل می‌شوند و سیستم عصبی مرکزی را تحریک می‌کنند (۲۹). این داروها بر خلاف بنزودیازپین‌ها که با اتصال به جایگاه‌های رسپتوری BZ1 و BZ2 ، آزاد شدن نوراپی‌نفرین و سروتونین را کاهش می‌دهند ، با اتصال به جایگاه inverse agonist ، آزادشدن کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین را افزایش می‌دهند (۱۳و۱۵و۱۶). تحقیقات جدید نشان داده است ، گیرنده‌های β1 در سیستم آدرنرژیک و گیرنده‌های 5-HT1A در سیستم سروتونرژیک ، نقش برجسته‌ای در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارند. به طوری که تحریک رسپتور β1 یا رسپتور 5-HT1A توسط یک آگونیست ، علایم افسردگی را کاهش می‌دهد (۳۵-۳۰). هارمان ، نورهارمان و هارمین قادر هستند از طریق آزاد کردن نوراپی نفرین ، گیرنده‌های β1 مغزی و از طریق آزادکردن سروتونین ، گیرنده‌های 5-HT1A را تحریک نمایند (۱۳و۱۵و۱۶و۳۶). بنابراین می‌توانند اثرات ضدافسردگی داشته باشند. نتایج مربوط به کاهش زمان بی‌حرکتی در حیوانات رزرپینه این فرضیه را رد می‌کند زیرا رزرپین با تخلیه پایانه‌های آمینرژیک از نوروترانسمیتر ، آزادسازی آمین‌های مغزی را مهار می‌کند (۲۴). بنابراین در این شرایط ، هارمان ، نورهارمان و هارمین قادر به آزادسازی نوراپی‌نفرین و سروتونین برای القاء اثرات ضدافسردگی نخواهد بود. مطالعات مختلف نشان داده است هارمان ، هارمین و دیگر بتاکربولین‌ها قادر هستند فعالیت MAO-A (۱۳) و MAO-B (۱۴) را مهار نمایند. بنابراین با مهار MAO-A ، غلظت نوراپی‌نفرین و سروتونین و با مهار MAO-B غلظت دوپامین در سیناپس‌های عصبی را افزایش دهند (۱۳و۱۴). این اثر می‌تواند فعالیت ضدافسردگی هارمان ، نورهارمان و هارمین را توجیه نماید زیرا داروهای مهارکننده MAO (نظیر ترانیل سیپرومین) هم اکنون به عنوان داروهای ضدافسردگی کاربرد بالینی دارند (۲۳و۲۸-۲۶). بعضی از مطالعات in vivo نشان داده است ، هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها ، up take کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین را مهار می‌کنند (۳۷). این اثر می‌تواند اثر ضدافسردگی بتاکربولین‌ها را توجیه نماید زیرا مهار up take ، غلظت نوراپی‌نفرین و سروتونین در سیناپس‌های عصبی را افزایش و علایم افسردگی را کاهش می‌دهد و در این راستا ذکر این نکته حایز اهمیت است که داروهای مهارکنندهٔ up take سروتونین و نوراپی‌نفرین ، جزو پر مصرف‌ترین داروهای ضدافسردگی هستند. در مجموع نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد هارمان، نورهارمان و هارمین با یک مکانیسم مستقل از ریلیز سروتونین و نوراپی‌نفرین ، اثر ضدافسردگی دارند و این اثر احتمالاً از طریق جایگاه inverse agonist گیرندهٔ GABA-A واسطه‌گری می‌شود زیرا فلومازنیل که آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و inverse agonist می‌باشد (۲۹) این اثر را آنتاگونیزه نمود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تصویب طرح و حمایت مالی ، سپاسگزاری می گردد.

منابع

1) el Bahri L, Chemli R. Peganum harmala L: a poisonous plant of North Africa. Vet Hum Toxicol. 1991; 33(3):276-7.

2) Buckholtz NS. Neurobiology of tetrahydro-beta-carbolines. Life Sci. 1980; 27(11):893-903.

3) Wildmann J. Heterocycles as physiological ligands for the benzodiazepine receptor and for other binding sites. Pharmacol Res. 1989; 21(6):673-82.

4) Bourke CA, Carrigan MJ, Dixon RJ. Upper motor neurone effects in sheep of some beta-carboline alkaloids identified in zygophyllaceous plants. Aust Vet J. 1990; 67(7):248-51.

5) Rommelspacher H, Bruning G, Susilo R, Nick M, Hill R. Pharmacology of harmane (1-methyl-3,4-dihydrobetacarboline). Eur J Pharmacolo. 1985; 109(2): 363-371

6) Breyer-Pfaff U, Wiatr G, Stevens I, Gaertner HJ, Mundle G, Mann K. Elevated norharman plasma levels in alcoholic patients and controls resulting from tobacco smoking. Life Sci. 1996; 58(17):1425-32.

7) Tse SY, Mak IT, Dickens BF. Antioxidative properties of harmane and beta-carboline alkaloids. Biochem Pharmacol. 1991; 42(3):459-64.

8) Taylor SC, Little HJ, Nutt DJ, Sellars N. A benzodiazepine agonist and contragonist have hypothermic effects in rodents. Neuropharmacology. 1985; 24(1):69-73.

9) Thiebot MH, Soubrie P, Sanger D. Anxiogenic properties of beta-CCE and FG 7142: a review of promises and pitfalls. Psychopharmacology (Berl). 1988; 94(4):452-63.

10) Sigg EB, Gyermek L, Hill RT, Yen HC. Neuropharmacology of some hormone derivatives. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1964; 149(2):164-80.

11) Gershon S, Lang WJ. A psychopharmacological study of some indole alcaloids. Archs int. Pharmacodyn. Ther. 1962; 135(1): 31-56

12) Fuentes JA, Longo VG. An investigation on the central effects of harmine, harmaline and related beta-carbolines. Neuropharmacology. 1971; 10(1):15-23.

13) Buckholtz NS, Boggan WO. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by beta-carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. Biochem Pharmacol. 1977; 26(21):1991-6.

14) Rommelspacher H, Meier-Henco M, Smolka M, Kloft C. The levels of norharman are high enough after smoking to affect monoamineoxidase B in platelets. Eur J Pharmacol. 2002; 441(1-2):115-25.

15) Verheij R, Timmerman L, Passchier J, Fekkes D, Pepplinkhuizen L. Trait anxiety, coping with stress, and norharman. Psychol Rep. 1997; 80(1):51-9.

16) Dolzhenko AT, Komissarov IV. GABA-ergic effects of harman independent of its influence on benzodiazepine receptors. Biull Eksp Biol Med. 1984; 98(10):446-8.

17) Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977; 266(5604):730-2.

18) Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. Eur J Pharmacol. 1978; 47(4):379-91.

19) Mague SD, Pliakas AM, Todtenkopf MS, Tomasiewicz HC, Zhang Y, Stevens WC Jr, et al. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2003 Apr;305(1):323-30.

20) Connor TJ, Kelliher P, Harkin A, Kelly JP, Leonard BE. Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioural and neurochemical alterations in the rat. Eur J Pharmacol. 1999; 379(2-3):125-33.

21) Kroczka B, Branski P, Palucha A, Pilc A, Nowak G. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. Brain Res Bull. 2001; 55(2):297-300.

22) Blazer DG. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, (eds). Kaplan & Sadock Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; PP: 1298-1308.

23) Kaplan B, SadockVA. Mood disorders, In: Synopsis of psychiatry, 8th edition. Baltimore. Williams & Wilkins. 1998; PP: 524-580.

24) Zarrindast MR, Minaian A. Different effects of direct and indirect dopamine receptor agonists on immobility time in reserpine-treated mice. Gen Pharmacol. 1991; 22(6):1017-21.

25) Akiskal HS. Mood disorders: introduction and overview. In: Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Phialdelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; PP:1284-1298.

26) Gelder M, Gath D, Mayou R. Oxford textbook of psychiatry. 3th ed. Oxford. 1996; PP: 558-578.

27) Fuller MA, Sajatovic M, American Pharmaceutical Association. Drug information for mental health. New York. Lexi-Comp Inc. 2001; PP:637.

28) McKinney WT. Animal research and its relevance to psychiatry. In: Kaplan and Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; pp: 545-562

29) Hobbs WR, Rall TW, Verdoorn TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996; PP:361-96.

30) Pandey SC, Ren X, Sagen J, Pandey GN. Beta-adrenergic receptor subtypes in stress-induced behavioral depression. Pharmacol Biochem Behav. 1995; 51(2-3):339-44.

31) Ordway GA, Gambarana C, Tejani-Butt SM, Areso P, Hauptmann M, Frazer A. Preferential reduction of binding of 125I-iodopindolol to beta-1 adrenoceptors in the amygdala of rat after antidepressant treatments. J Pharmacol Exp Ther. 1991; 257(2):681-90.

32) Manji H, Brown JH. The antidepressant effect of beta-adrenoreceptor subsensitivity: a brief review and clinical implications. Can J Psychiatry. 1987; 32(9):788-97.

33) Frazer A, Conway P. Pharmacologic mechanisms of action of antidepressants. Psychiatr Clin North Am. 1984; 7(3):575-86.

34) Sulser F. New perspectives on the mode of action of antidepressant drugs. Trends Pharmacol Sci. 1979; 1: 92-94

35) Arlene S, Eison U, Meullins L. Regulation of central 5-HT2A receptors: a review of in vivo studies. Behavioral Brain Research. 1996; 73(2): 177-181

36) Pawlik M, Rommelspacher H. Demonstration of a distinct class of high-affinity binding sites for [3H]norharman [(3H]beta-carboline) in the rat brain. Eur J Pharmacol. 1988; 147(2):163-71.

37) Rommelspacher H, Strauss M, Rehse K. β-carbolines: a tool for investigating structure-activity relationships of the high-affinity uptake of serotonin, noradrenaline, dopamine, GABA and choline into a synaptosome-rich fractions of various regions from rat brain. J Neurochem. 1978; 30(7): 1573-1578