

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 شده بتاکربولین‌ها ، اثر مهارى 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: همه آزمایش‌ها روی موش سفید آزمایشگاهی Swiss-Webster از جنس نر با محدوده 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 مرحله پیش بالینی به کار گرفته می‌شود. در این آزمون ، موش‌ها به داخل یک استوانه شیشه‌ای (ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱۲ سانتی‌متر) که تا ارتفاع ۱۵ سانتی‌متری آن از آب 25 ± 1 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 مهارى هارمان ، نورهارمان و هارمین توسط فلومازنیل (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) آنتاگونیزه شد ولی توسط رزپین (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، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی

تلفن: ۰۳۱-۳۲۴۱۰۳۱ ، نمابر: ۳۲۴۷۱۰۶ ، پست الکترونیک: davoodfarzin@yahoo.com

۲- پزشک عمومی

مقدمه

گیاه اسپند^۱ عضوی از خانواده زیگوفیلایسه است. این گیاه در بسیاری از کشورهای شمال آفریقا 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 نتیجه 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^۲ 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 α گیرنده‌های 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 (۱۳ و ۱۴). 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 (۱۳ و ۱۵). این نتایج پیشنهادکننده اثر ضدافسردگی بتاکربولین‌ها می‌باشد. این پژوهش با هدف بررسی اثر ضد افسردگی هارمان، نورهارمان و هارمین در موش با استفاده از آزمون‌های 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 23 ± 2 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.

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

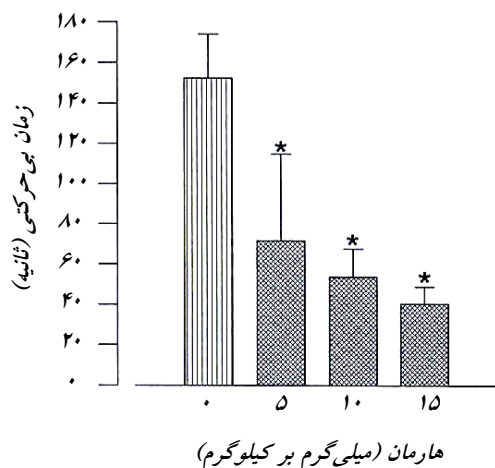
^۱ *Peganum Harmala*^۲ *Brain reward systems*

(۲ و ۵ و ۸ و ۱۲).

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 $P < 0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها

اثر هارمان، نورهارمان و هارمین بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری: تزریق داخل صفاقی هارمان (۵ الی ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) به طور وابسته به دوز زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش داد [F(۳,۲۸)=۳/۹۱۸ (نمودار ۱)، $P < 0.0187$, n=۸ mice/group]، (۲/۵ الی ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) [F(۳,۲۸)=۶/۲۳۴، $P < 0.0022$ ، n=۸ mice/group] (نمودار ۲) و هارمین (۵ الی ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) [F(۳,۲۷)=۲۵/۱۰۵ (نمودار ۳) نیز به صورت وابسته به دوز زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش دادند.



نمودار ۱: اثر هارمان بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. هارمان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. $P < 0.05$ تفاوت از گروه سالین را نشان می دهد.

متوقف می نماید و درمانده و بی حرکت می گردد (۲۲ و ۲۳). برای اندازه گیری زمان بی حرکتی^۱، مجموعه زمان هایی که جانور بی حرکت می ماند را طی یک محدوده زمانی مشخص ثبت می نمایند. افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می گیرند. روش آزمایش به این صورت بود که ظرف شیشه ای به طول ۲۵ سانتی متر و عرض ۱۲ سانتی متر با ارتفاع ۱۵ سانتی متر از آب ۲۵ درجه پر و حیوان از ارتفاع ۲۰ سانتی متری و به ملایمت درون آب قرار داده می شد. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی حرکت شدن یا Immobility محسوب می گردید. تمام نمونه ها به وسیله یک فرد زمان گیری می شد و فرد مزبور از این که نمونه به کدام گروه تعلق داشت کوچک ترین اطلاعی نداشت. زمان انجام آزمایش و شرایط محیط برای تمام گروه ها 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 بی حرکتی ثبت نمی گردید بلکه زمان بی حرکتی برای ۸ دقیقه بعدی اندازه گیری می شد.

داروها: در این مطالعه، داروهای زیر مورد استفاده قرار

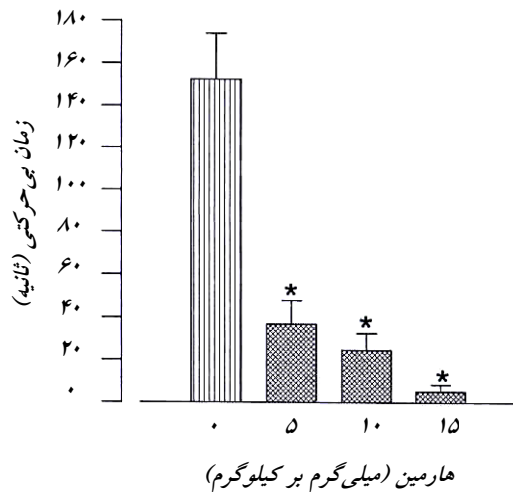
گرفت:

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

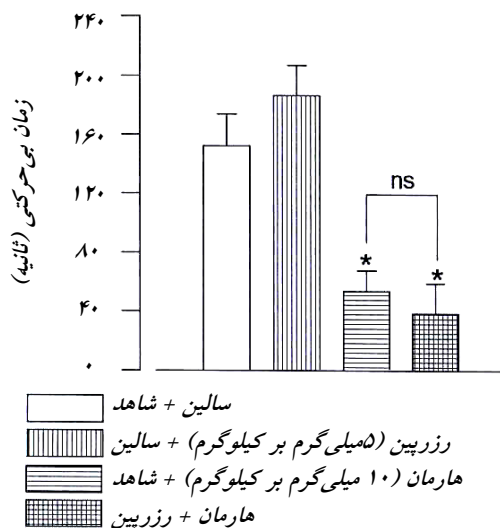
تمام داروها به استثناء رزپین، در سالین حل و با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق می گردید. رزپین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس در سالین رقیق می شد. گروه کنترل در این مورد استیک اسید در سالین بود. رزپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آزمون شنای اجباری به حیوانات تزریق می شد (۲۴) تا بتواند در این مدت پایانه های عصبی آمینوژیک را از آمین ها تخلیه نماید. دوز و زمان تجویز داروهای مورد آزمایش همان دوز و زمان هایی بود که در مطالعات قبلی مشخص شده بود از نظر فارماکولوژیک مؤثر هستند

¹ Immobility time

۶/۵۰۷=۳،۲۸) F (نمودار ۹) بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه کرد.

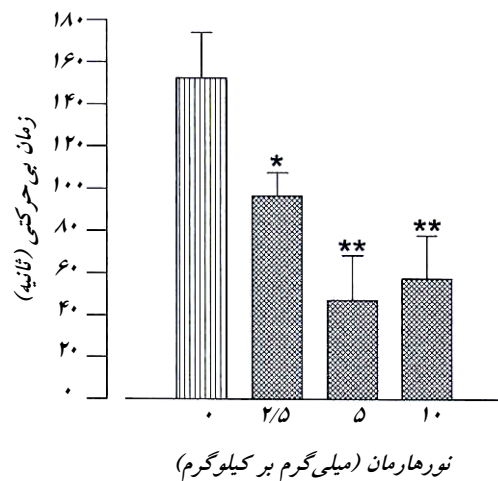


نمودار ۳: اثر هارمین بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. هارمین به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸ موش بود. * $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.



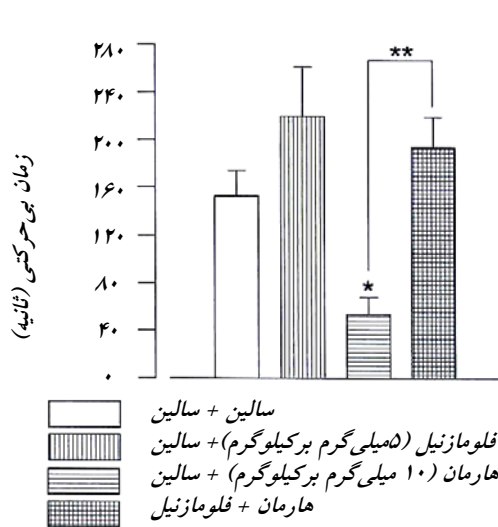
نمودار ۴: اثر رزپین بر پاسخ مهاری هارمان در موش آزمون شنای اجباری. رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و هارمان با دوز ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * $P < 0.001$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

در حیوانات رزپینه (۵ میلی گرم/کیلوگرم، به صورت داخل صفاقی، ۱۸ ساعت قبل از آزمون)، هارمان (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $F(3,28)=14/292$ ، $P<0.0001$]، نورهارمان (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $F(3,28)=12/266$ ، $P<0.0001$] و هارمین (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $F(3,28)=27/837$ ، $P<0.0001$] (نمودار ۶) زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش دادند.

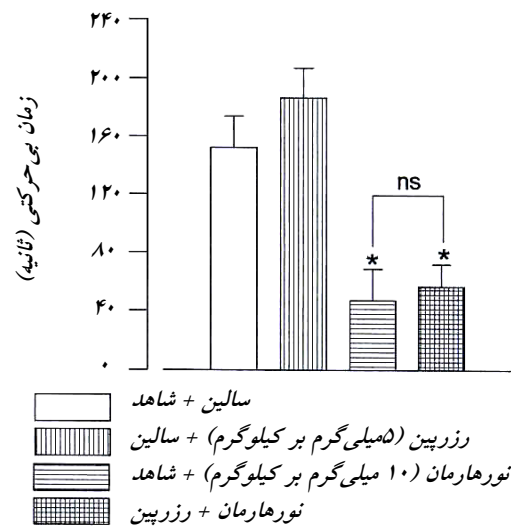


نمودار ۲: اثر نورهارمان بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری. نورهارمان به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمون و سالین با حجم ۱۰ میلی لیتر/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * $P < 0.05$ و ** $P < 0.001$ تفاوت از گروه سالین را نشان می‌دهد.

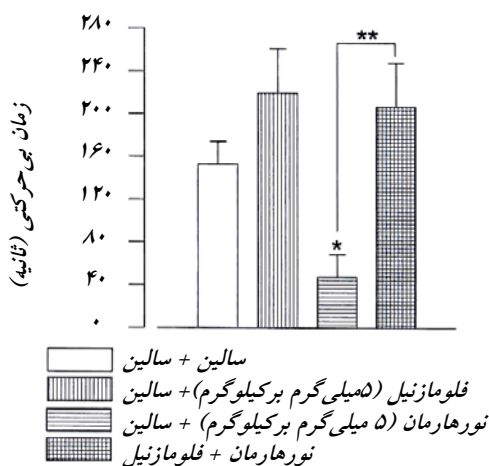
اثر فلومازینیل بر پاسخ مهاری هارمان، نورهارمان و هارمین در موش آزمون شنای اجباری: فلومازینیل (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون) به طور معنی داری اثر مهاری هارمان (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۷-۸ mice/group، $P<0.0012$]، نورهارمان (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $F(3,27)=7/032$] (نمودار ۷)، نورهارمان (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $P<0.0038$]، هارمین (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $F(3,28)=5/626$] (نمودار ۸) و هارمین (۵ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) [n=۸ mice/group، $P<0.0018$] را کاهش داد.



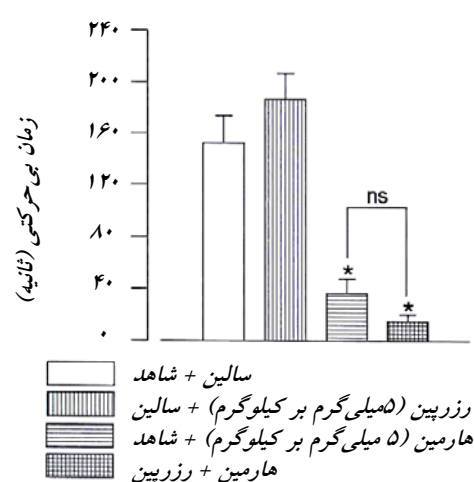
نمودار ۷: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاري هارمان در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم و هارمان با دوز ۱۰ میلی گرم / کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۸ موش بود. * $P < 0.05$ و ** $P < 0.01$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



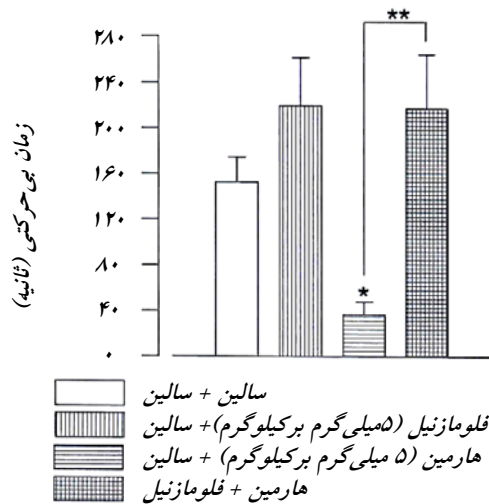
نمودار ۵: اثر رزپین بر پاسخ مهاري نورهارمان در موش آزمون شنای اجباری. رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و نور هارمان با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * $P < 0.05$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



نمودار ۸: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاري نورهارمان در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم و نورهارمان با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * $P < 0.05$ و ** $P < 0.01$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



نمودار ۶: اثر رزپین بر پاسخ مهاري هارمین در موش آزمون شنای اجباری. رزپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از آزمون و هارمین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم ۳۰ دقیقه قبل از آزمون از طریق داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ موش بود. * $P < 0.05$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.



نمودار ۹: اثر فلومازنیل بر پاسخ مهاري هارمین در موش آزمون شنای اجباری. فلومازنیل با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم و هارمین با دوز ۵ میلی گرم / 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. * $P < 0.05$ و ** $P < 0.01$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می دهد.

بحث

در این مطالعه اثر ضد افسردگی هارمان، نورهارمان و هارمین در موش با استفاده از آزمون شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. مهم ترین نتایج به دست آمده به شرح زیر می باشد:

الف- به دنبال تزریق داخل صفاقی هارمان، نورهارمان و هارمین، کاهش معنی داری در زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری مشاهده شد. این اثر در موش های رزپینه نیز ایجاد گردید.

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

نتایج این مطالعه، اثر ضد افسردگی هارمان، نورهارمان و هارمین را پیشنهاد می کند. زیرا زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را کاهش دادند. اثر مهاري هارمان، نورهارمان و هارمین بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری توسط رزپین آنتاگونیزه نگردید، بنابراین احتمالاً

مکانیسم های مربوط به آزاد شدن آمین های مغزی، در عملکرد ضد افسردگی آنها دخیل نمی باشند. نتایج مربوط به فلومازنیل، علاوه بر تایید این فرضیه، اثرات inverse agonist را مطرح می کند زیرا فلومازنیل اثر مهاري هارمان، نورهارمان و هارمین بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه نمود.

افسردگی را نشانگان بالینی نهایی یک وضعیت ناهمگون می دانند و معتقدند داروهای ضد افسردگی، صرف نظر از تمایل ویژه به یکی از آمین های بیوژنیک، تقریباً در دوسوم مبتلایان به افسردگی به یک اندازه مؤثرند (۲۵). گروه های مختلفی از داروهای ضد افسردگی که طی دهه گذشته وارد بازار شده اند، شاهد غیر مستقیمی مبنی بر ناهمگونی ضایعات زیست شیمیایی است. این داروها را از نظر خواص فارماکولوژیک، به چند گروه تقسیم می کنند. گروه اول شامل ترکیباتی است که بازجذب نوراپی نفرین یا سروتونین را مهار و باعث افزایش فعالیت آنها در مغز می شوند. این گروه شامل داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای و مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین است. گروه دوم شامل داروهایی است که با مهار فعالیت آنزیم مونو آمین اکسیداز (MAO) از تخریب کاتکول آمین ها جلوگیری می کنند، مانند ترانیل سیپرومین. گروه سوم شامل سمپاتومیمتیک هایی است که موجب افزایش رهاسازی کاتکول آمین ها از نورون های کاتکولامینرژیک می شوند، مانند میتل فینیدیت و مشتقات آمفتامین. این داروها معمولاً در افسردگی های مقاوم به درمان، به ویژه در سالمندان، به تنهایی یا به عنوان تقویت کننده اثرات داروهای گروه اول و دوم به کار می روند. در نهایت گروه چهارم شامل داروهایی است که اثرات پیچیده ای بر سازوکارهای مونو آمین دارند، مانند میانسرین و ترازودون که نمی توان آنها را به آسانی در گروه های قبلی طبقه بندی کرد (۲۳-۲۸-۲۶). سایکوفارماکولوژی مدرن با مطالعه راه های عصبی، علاوه بر فراهم کردن بینش نسبت به سازوکارهای ملکولی سیناپس های عصبی، به رمز گشایی نحوه عمل داروهای روان پزشکی نیز پرداخته است (۲۸). نتیجه این مطالعات منجر به پذیرش نظریه آمین های بیوژنیک در افسردگی شده است. تحقیقات مختلف نشان داده اند نوروترانسمیترهای مختلفی نظیر نوراپی نفرین و

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

هارمان و دیگر بتاکربولین‌ها از طریق اتصال به جایگاه inverse agonist رسته‌تورهای GABA-A، طیف وسیعی از اثرات آنتاگونیستی بر علیه بنزودیازپین‌ها ایجاد می‌کنند. گیرنده GABA-A پنتامری متشکل از ساب‌یونیت‌های همسان است که بر حسب توالی اسید آمینه به ۴ خانواده α و β و γ و δ تقسیم می‌شوند. مجموعاً ۱۴ ساب‌یونیت مجزا در این ۴ خانواده قابل تفکیک هستند به این ترتیب که ۶ نوع ساب‌یونیت α (1-6)، سه نوع ساب‌یونیت β (1-3)، سه نوع ساب‌یونیت γ (1-3) و دو نوع ساب‌یونیت δ (1-2) شناسایی شده‌اند. ساب‌یونیت‌های α و β و γ جایگاهی به نام ω می‌سازند که بنزودیازپین‌ها و بتاکربولین‌های inverse agonist به آن متصل می‌گردند (۲۹). بر حسب ماهیت ساب‌یونیت α ، جایگاه ω ، به سه جایگاه رسته‌توری BZ1، BZ2 و inverse agonist تقسیم می‌شوند. ترکیب ساب‌یونیتی رسته‌تورهای BZ1، $\alpha 1\beta\gamma 2$ ، رسته‌تورهای BZ2، $\alpha 2\beta\gamma 2$ ، $\alpha 3\beta\gamma 2$ ، $\alpha 5\beta\gamma 2$ و رسته‌تورهای inverse agonist، $\alpha 4\beta\gamma 2$ ، $\alpha 6\beta\gamma 2$ می‌باشند. بنزودیازپین‌ها به جایگاه inverse agonist رسته‌تورهای GABA-A متصل نمی‌شوند ولی با اتصال به جایگاه‌های BZ1 و BZ2، به ترتیب اثرات ضد اضطرابی-سدادیوی، و ضد تشنجی-شل‌کنندگی 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 رسته‌توری BZ1 و BZ2، آزاد شدن نوراپی‌نفرین و سروتونین را کاهش می‌دهند، با اتصال به جایگاه inverse agonist، آزاد شدن کاتکول‌آمین‌ها و سروتونین را افزایش می‌دهند (۱۳ و ۱۶). تحقیقات جدید نشان داده است، گیرنده‌های $\beta 1$ در سیستم آدرنرژیک و گیرنده‌های 5-HT1A در سیستم سروتونرژیک، نقش برجسته‌ای در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارند. به طوری که تحریک رسته‌تور $\beta 1$ یا رسته‌تور 5-HT1A توسط یک

آگونیست، علائم افسردگی را کاهش می‌دهد (۳۵-۳۰). هارمان، نورهارمان و هارمین قادر هستند از طریق آزاد کردن نوراپی‌نفرین، گیرنده‌های $\beta 1$ مغزی و از طریق آزاد کردن سروتونین، گیرنده‌های 5-HT1A را تحریک نمایند (۱۳ و ۱۵ و ۱۶ و ۳۶). بنابراین می‌تواند اثرات ضدافسردگی داشته باشند. نتایج مربوط به کاهش زمان بی‌حرکتی در حیوانات رزپینه این فرضیه را رد می‌کند زیرا رزپین 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 (۱۳ و ۱۴). این اثر می‌تواند فعالیت ضدافسردگی هارمان، نورهارمان و هارمین را توجیه نماید زیرا داروهای مهارکننده MAO (نظیر ترانیل سپیرومین) هم اکنون به عنوان داروهای ضدافسردگی کاربرد بالینی دارند (۲۳ و ۲۸ و 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 علائم افسردگی را کاهش می‌دهد و در این راستا ذکر این نکته حایز اهمیت است که داروهای مهارکننده up take سروتونین و نوراپی‌نفرین، جزو پر مصرف‌ترین داروهای ضدافسردگی هستند. در مجموع نتایج مطالعه 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 گیرنده GABA-A واسطه‌گری می‌شود زیرا فلومازنیل که آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و inverse agonist می‌باشد (۲۹) این اثر را آنتاگونیزه نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی

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 zygothylaceae plants. *Aust Vet J*. 1990; 67(7):248-51.
- 5) Rommelspacher H, Bruning G, Susilo R, Nick M, Hill R. Pharmacology of harmaline (1-methyl-3,4-dihydrobetacarboline). *Eur J Pharmacol*. 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 harmaline and beta-carboline alkaloids. *Biochem Pharmacol*. 1991; 42(3):459-64.
- 8) Taylor SC, Little HJ, Nutt DJ, Sellars N. A benzodiazepine agonist and antagonist 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 alkaloids. *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, Peppinkhuizen L. Trait anxiety, coping with stress, and norharman. *Psychol Rep*. 1997; 80(1):51-9.
- 16) Dolzhenko AT, Komissarov IV. GABA-ergic effects of harmaline 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) Krocza 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, Sadock VA. 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. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2000; PP:1284-1298.

مازندران به خاطر تصویب طرح و حمایت مالی، سپاسگزاری می‌گردد.

- 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-HT_{2A} 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