

تأثير أدوية بوسبيرون و دايزوكيلبين و أريبيبرازول على السلوك العدوانى المسبب بالابومورفين فى الجرذان

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير
فى الفارماكولوجى

مقدمة من

أسامة نبيل عزيز

بكالوريوس الطب و الجراحة لسنة ٢٠٠٤
جامعة القاهرة

تحت إشراف

الأستاذة الدكتورة / سامية عبد العظيم الحلوانى

أستاذ الفارماكولوجى

كلية الطب - جامعة القاهرة

الأستاذة الدكتورة / أمانى امام خليفة

أستاذ الأدوية و السموم الفارماكولوجى

منتدبة كمستشار رئيس الشركة القابضة للمستحضرات الحيوية و اللقاحات

كلية الصيدلة - جامعة عين شمس

أستاذ م.دكتور / مجدى اسحق عطا الله

أستاذ مساعد الفارماكولوجى

كلية الطب - جامعة القاهرة

كلية الطب

جامعة القاهرة

٢٠١٣

المخلص العربي

التعريف التقليدي للسلوك العدواني هو ذلك السلوك المنحرف مع وجود نية إحداث ضررا بدنيا للطرف الآخر . ويعتبر السلوك العدواني مشكلة طبية واجتماعية خطيرة. حيث نجد أن العقد الأخير شاهد ازدياد مطرد في معدلات السلوك العدواني ، فحسب تقارير منظمة الصحة العالمية بلغ عدد الوفيات نتيجة الصراعات الشخصية ضعف عدد ضحايا الحروب . هذا كله كان سببا في الاهتمام المتزايد بكيفية التحكم في السلوك العدواني.

أحدث ظهور الأدوية المضادة للذهان تغيير كبير في علاج العدوانية وأمراض الذهان الأخرى، ولكن لهذه الأدوية أعراض جانبية كثيرة لأنها تعمل أساسا عن طريق تثبيط كل انفعالات وسلوكيات المريض.

أن السلوك العدواني هو سلوك معقد ومتشابه للغاية لذا فالبحث عن أدوية جديدة لعلاجها هو عملية معقدة. وفي العشرين سنة الماضية تركز البحث على المركبات التي تعمل على مستقبلات السيروتونين و ال ن.م.د.أ وعلى دور حمض النيتريك في السلوك العدواني.

وترجح الدراسات أن السيروتونين هو المثبط الرئيسي للسلوك العدواني وحتى المركبات الأخرى التي قد تكون مسؤولة فهي تعمل بطريقة غير مباشرة عن طريق السيروتونين ، وان المركبات التي تعمل على مستقبلات السيروتونين التحت نوعية هي مركبات واعدة لعلاج الأمراض النفسية و الذهان.

ووجد ان عقار البوسبيرون بالخاص له تأثير مضاد للعدوانية المسببة بالابومورفين و تأثير البوسبيرون هذا عن طريق المستقبلات ما قبل الالتقاء العصبى و المستقبلات الذاتية ولكن لان تأثير البوسبيرون لم يتم ايقافه بالمركبات التى تغلق المستقبلات 1A 5-HT لذا فهناك طريقة أخرى لعمل البوسبيرون والتي قد تكون عن طريق مستقبلات الدوبامين ،مما يستدعى عمل أبحاث أخرى لبيان طريقة عمل البوسبيرون كمضاد للعدوانية.

وهناك أدلة كثيرة توضح العلاقة الوظيفية بين مستقبلات الدوبامين وقنوات ن.م.د.أ الميوية و يبدو ان هذه القنوات تقوم بتنظيم نظام الدوبامين العصبى ليس فقط على مستوى ما قبل الالتقاء العصبى ولكن أيضا عن طريق التأثير على مستقبلات الدوبامين الموجودة بعد الالتقاء العصبى .وقد تكون مسؤولة عن اطلاق الدوبامين فى مناطق المخ المختلفة.

هذا وقد وجد ان عقار دايزوكيلبين وهو مضاد لقنوات ن.م.د.أ. الميوية يمنع السلوك العدواني المسبب بالابومورفين مما يمكن ان يوضح العلاقة بين قنوات ن.م.د.أ الميوية و نظام الدوبامين فى المخ.

أما عن الأريبيرازول فهو عقار مضاد للذهان ويمتاز بخصائص فارماكولوجية مختلفة عن مضادات الذهان الأخرى في أنه يعتبر محفز جزئي لمستقبلات السيروتونين 5-HT1A ومضاد للنوع 5-HT2A وعلى خلاف المركبات الأخرى في مجموعة فهو محفز جزئي لمستقبلات الدوبامين . وقد هدفنا من هذا البحث بيان التأثير المحتمل للبوسبيرون ودايزوكيلين و أريبيرازول كمضادات للعدوانية المحدثة بالابومورفين في الجرذان ، وتأثيرهم على تمثيل مستقبلات السيروتونين و الدوبامين . وقد قمنا باستخدام جرذان ذكور بالغة ما بين ٢٥٠ و ٣٠٠ جرام . وتم تقسيمهم كالاتي:

المجموعة الأولى :

ثمانى جرذان تم حقنهم بمحلول ملح تحت الجلد لمدة ١٢ يوما . وتعمل هذه المجموعة كمجموعة حاكمة.

المجموعة الثانية :

ثمانى جرذان تم حقنهم بالابومورفين (١مجم / كجم) تحت الجلد لمدة ١٢ يوما .

المجموعة الثالثة :

ثمانى جرذان تم حقنهم بالابومورفين (١مجم / كجم) تحت الجلد مع بوسبيرون (٢,٥مجم/كجم) تحت الجلد مع مرور ٣٠ دقيقة بين كل جرعة .

المجموعة الرابعة :

ثمانى جرذان تم حقنهم بالابومورفين (١مجم / كجم) تحت الجلد مع دايزوكيلين (٢٥مجم/كجم) تحت الجلد مع مرور ٣٠ دقيقة بين كل جرعة.

المجموعة الخامسة:

ثمانى جرذان تم حقنهم بالابومورفين (١مجم / كجم) تحت الجلد مع أريبيرازول (١مجم/كجم) عن طريق الفم مع مرور ٣٠ دقيقة بين كل جرعة

وتم اختبار السلوك العدوانى والوقت المنقضى قبل بداية السلوك العدوانى و النشاط الحركى للجرذان أربعة مرات فى الايام ١ ، ٤ ، ٨ ، ١٢ .

وفى اليوم الثانى عشر من التجربة تم أخذ عينات من المخ من الجرذان بعد الوفاة لتحديد تواجد ال

mRNA لمستقبلات السيروتونين 5HT1A و الدوبامين D2 باستخدام RT-PCR.

وقد اثبتت نتائج هذه الدراسة ان أدوية بوسبيرون و دايزوكيلين و أريبيرازول لها تأثير مضاد للعدوانية المسببة بالابومورفين .

وايضا أثبتت الدراسة أن أدوية بوسبيرون و دايزوكيلين تقلل من تمثيل تواجد ال mRNA

لمستقبلات السيروتونين 5HT1A و الدوبامين D2 اذا ما قورنت بالابومورفين .