اثرات مرکزی هیستامین وآنتاگونیست های H_1 و H_2 آن بر رفتار در خرگوش

دکتر اسماعیل تمدنفرد[1] دکتر نسرین حاجی اقراری[2] دکتر برومند مرادی[2]

هدف: بررسی نقش مرکزی هیستامین و گیرنده‌های H_1 و H_2 آن در رفتار خرگوش.

طرح: مطالعه تجربی.

حیوانات: سی و پنج قطعه خرگوش سفید نیوزیلندی نر با وزن ۲/۵ - ۲ کیلوگرم.

روش: قراردادن کانول استانلیس استیل راهنما به شماره۲۳و به طول ۱۵میلیمتردر داخل بطن‌جانبی مغز خرگوش، تزریقات داخل بطن مغزی سالین نرمال (کنترل)، هیستامین(۵۰ میکروگرم)، پرومتازین (آنتاگونیست H_1 ، ۱۰۰ میکروگرم)، رانیتیدین (آنتاگونیست H_2 ، ۱۰۰ میکروگرم) از طریق کانول راهنما، به وسیله سرنگ هامیلتون ۲۵میکرولیتری، ثبت رفتار حیوان شامل غذا خوردن، نظافت و حرکت‌کردن به مدت یک ساعت پس از تزریق.

تجزیه و تحلیل آماری: آزمون تجزیه واریانس یکطرفه و آزمون "t" زوج.

نتایج: هیستامین مدت زمان غذا خوردن و نظافت کردن را کاهش و مدت زمان حرکت کردن را افزایش داد. پرومتازین به تنهایی موجب افزایش و کاهش به ترتیب در مدت زمان غذا خوردن و حرکت کردن شد و برمدت زمان نظافت کردن اثر نگذاشت. پیش تزریق پرومتازین از کاهش مدت زمان غذا خوردن و افزایش مدت زمان حرکت کردن ناشی از هیستامین جلوگیری کرده ولی کاهش مدت زمان نظافت کردن ناشی از هیستامین را مهار نکرد. رانیتیدین به تنهایی موجب افزایش مدت زمان غذا خوردن شد و بر مدت زمان نظافت و حرکت کردن اثر نگذاشت و پیش تزریق آن از کاهش مدت زمان غذا خوردن ناشی از هیستامین جلوگیری کرد ولی اثر افزایش دهنده و کاهش دهنده هیستامین به ترتیب بر نظافت و حرکت کردن تأثیری نداشت. بین گروههای شاهد اختلاف معنی دار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: از نتایج مطالعه حاضر می توان چنین استنباط نمود که در خرگوش سیستم هیستامینرژیک مغز با به کارگیری گیرنده‌های H_1 مرکزی یک اثر مهاری بر رفتار تغذیه‌ای و یک اثر تحریکی بر رفتار حرکتی ایجاد می‌کند. گیرنده‌های H_2مرکزی نیز در ایجاد بی‌اشتهایی ناشی از هیستامین ممکن است دخالت کنند. همچنین هیستامین مغزی موجب مهار رفتار نظافت کردن می شود که از طریق گیرنده‌های H_1 و H_2 مرکزی به انجام نمی رسد. استفاده از آنتی هیستامین‌های H_1 و H_2 قابل عبور از سد خونی - مغزی در درمان برخی از اختلالات رفتاری قابل توصیه می‌باشد. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۱)، دوره ۵۷، شماره ۳، ۴۹-۵۴.

واژه‌های کلیدی: هیستامین، مغز، رفتار، خرگوش.

The central effects of histamine and its H_1 and H_2 antagonists on behavior in the rabbit

Tamaddonfard, E.,[1] Hajieghrary, N.,[2] Morady, B.[2]

[1] *Department of Physiology and Laboratory Animals, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia - Iran.* [2] *Graduated from the Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia- Iran.*

Objective: To examine the central role of histamine and its H_1 and H_2 receptors on behavior in the rabbit.

Design: Experimental study

Animals: Thirty-five male New Zealand White rabbits weighing 2 – 2.5 kg.

Procedure: Implantation of a 23 - gauge, 15 mm long stainless steel guide cannula into the lateral ventricle of brain, intracerebroventricular injection of normal saline (control), histamine (50g), promethazine (H_1 antagonist, 100 g) and ranitidine (H_2 antagonist, 100 g) through the guide cannula with a 25 - l hamilton syringe, recording of animal behavior including feeding, grooming and locomotion for 1h post - injection.

Statistical analysis: One - way ANOVA, Duncan's, Multiple Range test and paired t - test.

Results: Histamine decreased feeding, grooming and increased locomotion. Promethazine alone, with no effect on grooming, increased feeding and decreased locomotion and pretreatment by it will prevent the histamine effects on feeding and locomotion, but it will not inhibit the suppressive effect of histamine on grooming. Ranitidine alone, without any effects on grooming and locomotion, increase feeding and pretreatment by inhibitation the effects of histamine on feeding. No significant changes observed among control groups.

Clinical implication: From the results of this study it is concluded that in the rabbit the brain histaminergic system via its central H_1 receptor produces inhibitory and excitatory effects on feeding and locomotion, respectively. The central H_2 receptor may involve in histamine - induced anorexia too. It also induces a suppressive effect on grooming which is not mediated through its central H_1 and H_2 receptors. In treatment of some behavioral disorders, the use of blood - brain barrier penetrating H_1 and H_2 antihistamines could be recommended. ***J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 57, 3: 49-54, 2002.***

Key words: Histamine, Brain, Behavior, Rabbits.

رفتار مجموعه ای از الگوهای حرکتی قابل مشاهده است و به انواع رفلکسی، غریزی، یادگرفتنی وپیچیده تقسیم می‌شود (۳۰). کنترل رفتار های مختلف در حیوانات با هماهنگی مغزی علایم هومورال وعصبی ارسالی از محیطهای داخل و خارج بدن انجام می گیرد. در این هماهنگی انواع ساختمانها و هسته‌ها و میانجیهای عصبی مغز دخالت می‌کنند. به طوری که قشر مغز در ارتباط با رفتارهای پیچیده و عالی، سیستم لیمبیک و هیپوتالاموس در ارتباط با رفتارهای غریزی و نخاع در ارتباط با رفتارهای رفلکسی عمل می کنند و میانجیهای عصبی مختلف از جمله استیل کولین، کاتکولامین‌ها، سروتونین، گابا، گلیسین، گلوتامات، اندورفین‌ها، انکفالین ها، نوروپپتیدس، کوله سیستوکینین و غیره در انتقال سیناپسی عملکرد مغز برروی رفتارهای مختلف شرکت می‌کنند (۱۵،۱۶،۲۰،۲۳،۲۵). در سالهای اخیر انتشار هیستامین و سه نوع گیرنده H_1 ، H_2 و H_3 و فعالیت آنزیم سازنده آن، هیستیدین دکربوکسیلاز، در مغز مشخص شده است و نقش هیستامین به عنوان میانجی عصبی قطعیت پیدا کرده است (۳۱).

براساس تحقیقاتی مشخص کرده‌اند که هیستامین نورونی مغز در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیک مختلف مثل خواب و بیداری، تحریک مغز، درجه حرارت بدن، قلب و عروق، فعالیت سیستم سمپاتیک، چگونگی پذیرش مرکزی درد پیکری و کنترل نوروآندوکرین نقش اساسی دارد (۳۸، ۷،۲۴،۳۶،۳۷). هم چنین در ایجاد و کنترل رفتارهای مختلف از جمله رفتار غذا و آب خوردن (۲۲،۳۳، ۲۱، ۶، ۲). رفتار نظافت (۱۸، ۴۱)، رفتار

۱) گروه آموزشی فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.
۲) دانش آموخته دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.

جستجوگری (۴۱، ۱۷)، رفتار حرکتی(۲۹)، یادگیری و حافظه (۴۱، ۲۹)، رفتار اضطراب (۱۳) و اختلالات رفتاری (۲۷) دخالت می‌کند. طی مطالعاتی مشخص گردیده‌اند که هیستامین مغزی اثر مهاری بر رفتار غذا خوردن و اثر تحریکی بر رفتار آب خوردن در رت و خرگوش ایجاد می کند (۳۳، ۲۲، ۲۱، ۶، ۲، ۱) در حالی که از اثرات مرکزی هیستامین بر رفتار نظافت، جستجوگری و فعالیتهای حرکتی بسته به محل، زمان تزریق، نوع حیوان و روش تجربه نتایج مختلفی به دست آمده است. تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب افزایش رفتار نظافت در رت شده است و در تزریق آن به داخل هیپوکامپ، رفتار نظافت کاهش یافته است. هم چنین تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب کاهش رفتار جستجوگری در رت شده است (۱۸) و تزریق آن به داخل هسته آکومبنس موجب افزایش رفتار جستجوگری درماز به علاوه مرتفع نامتقارن AEPM: Asymetric elevated plus maze شده است و در اثر اخیر مطرح کرده‌اند که هر دو نوع گیرنده H_1 و H_2 هیستامین نقش دارند (۳). تزریق هیستامین به داخل هسته آکومبنس و هیپوکامپ شکمی به ترتیب موجب افزایش و کاهش در فعالیت حرکتی شده است (۱۸). تزریق کلرفینرامین (آنتاگونیست H_1) به داخل بطن سوم مغز موش رت موجب افزایش فعالیت حرکتی در ارتباط با اخذ غذا شده است(۱۴). همچنین در موشهای سوری فاقد گیرنده H_1، رفتار حرکتی و جستجوگری در هر دو محیط عادت یافته و جدید دچار اختلال شده است (۱۷). این موضوعات نشان می‌دهند که اثر هیستامین بر فعالیت حرکتی از طریق گیرنده H_1 مرکزی به انجام می‌رسد. با توجه به اثرات متنوع هیستامین نورونی مغز بر رفتار، در این تجربه اثرات مرکزی هیستامین، پرومتازین (آنتاگونیست H_1) و رانیتیدین (آنتاگونیست H_2) بر رفتار خرگوش بررسی شده است. بخشی از نتایج این تحقیق در اولین کنگره علوم پایه دامپزشکی ایران ارایه شده است (۳۵، ۳۴).

مواد و روش کار

این تجربه برروی ۳۵ رأس خرگوش سفید نر با وزن ۲ الی ۲/۵ کیلوگرم انجام شده است. خرگوشها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه و به طور انفرادی در داخل قفسهای نگهداری در آزمایشگاه با درجه حرارت ۱±۲۲ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی ـ تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. غذای پلتی تجارتی و آب به طور آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت. برای تزریقات داخل بطن مغز، پس از مخرومیت شبانه از غذا و نه آب، خرگوشها با تزریق داخل عضلانی مخلوطی از کتامین (۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و گزیلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و طی یک عمل جراحی استریل کانول استانلیس استیل شماره ۲۳ به طول ۱۵ میلی‌متر در داخل بطن جانبی مغز قرار داده شد (۳۸، ۳۷، ۳۶، ۳۵، ۳۴، ۳۳، ۶، ۲، ۱). خروج مایع مغزی نخاعی از انتهای کانول دلیل بر صحت قرار گرفتن کانول در داخل بطن مغز بود. خرگوشها پس از تزریق ۶۰۰۰۰ واحد پنی سیلین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به داخل عضله ران به قفس برگردانده شدند (۹). در این تجربه پودر هیستامین دی‌هیدروکلراید، پرومتازین هیدروکلراید و رانیتیدین هیدروکلراید (مرک، آلمان) در سالین نرمال (گروه کنترل) حل و در حجم ۵ میکرولیتر و در مدت ۲۰ الی ۳۰ ثانیه با سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری تزریق شدند. این تجربه در دو مرحله انجام گرفت؛ مرحله اول شامل سه گروه پنج‌تایی خرگوش بود که هر گروه به طور مستقل در روز دهم پس از کانول‌گذاری سالین نرمال و در روز یازدهم هیستامین (۵۰ میکروگرم) و یا پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم) و یا رانیتیدین (۱۰۰ میکروگرم) دریافت کردند. در مرحله دوم که شامل چهار گروه پنج تایی خرگوش بود ۱۰ دقیقه قبل از دریافت هیستامین (۵۰میکروگرم) با پرومتازین (۱۰۰میکروگرم) و یا با رانیتیدین (۱۰۰ میکروگرم) پیش درمانی شدند. در همه گروهها رفتار تغذیه‌ای، نظافت و حرکت در قفس نگهداری، به مدت یکساعت پس از تزریق فیلمبرداری شد. رفتار تغذیه‌ای شامل مدت زمان خوردن پلتهای غذا، رفتار نظافت شامل مدت خاراندن و لیسیدن قسمتهای مختلف سطح بدن و فعالیت حرکتی شامل زمان قدم زدن، روی دو پا بلند شدن و بوکشیدن بود که بعداً به صورت درصد مدت زمان رفتار در یکساعت از روی فیلم محاسبه گردید (۴۱، ۳۵، ۳۴، ۳۳، ۲۶، ۶). داده‌ها در مرحله اول با روش آماری "t" زوج و درمرحله دوم با آزمون ANOVA یکطرفه و سپس تست دانکن تجزیه و تحلیل شدند (۲۸). در نمودارها و جداول، داده‌ها به صورت Mean±SEM آورده شده‌اند و در سطح معنی‌دار ($p<0/05$) ارزیابی گردیده‌اند.

نتایج

تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقدار ۵۰ میکروگرم موجب کاهش درصد مدت غذا خوردن و رفتار نظافت در مدت یکساعت پس از تزریق شد، درحالی که درصد مدت زمان فعالیت حرکتی را افزایش داد ($p<0/05$). تزریق به تنهایی پرومتازین در مقدار ۱۰۰ میکروگرم موجب افزایش درصد مدت زمان غذاخوردن و کاهش درصد مدت زمان فعالیت حرکتی شد ($p<0/05$) در حالی که بر درصد مدت زمان رفتار نظافت اثری نداشت. همچنین در تزریق به تنهایی رانیتیدین به مقدار ۱۰۰ میکروگرم فقط درصد مدت زمان غذا خوردن افزایش یافت ($p<0/05$) و بر درصد مدت زمان نظافت و فعالیت حرکتی اثری نگذاشت. بین اثر تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین به تنهایی بر درصد مدت زمان غذا خوردن و فعالیت حرکتی اختلاف معنی داری مشاهده شد ($p<0/05$). در ضمن در مقایسه سه رفتار مذکور، بین گروههای کنترل اختلاف معنی داری وجود نداشت (جدول ۱).

تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (۱۰۰میکروگرم) قبل از هیستامین (۵۰ میکروگرم) از اثر کاهش دهنده هیستامین بر درصد مدت زمان غذا

جدول ۱- اثرات تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین، پرومتازین و رانیتیدین بر روی رفتار در خرگوش.

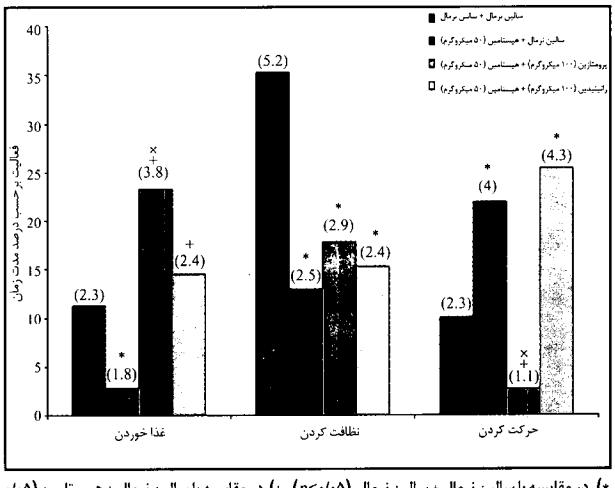
تیمار	غذا خوردن (درصد مدت زمان)	نظافت کردن (درصد مدت زمان)	حرکت کردن (درصد مدت زمان)
سالین نرمال هیستامین (۵۰ میکروگرم)	۱۱/۷±۱/۷ *۳/۸±۱/۸	۳۷/۸± ۶/۷ *۱۴/۹± ۲/۵	۸/۱± ۱/۷ *۲۱/۱± ۳/۹
سالین نرمال پرومتازین ۱۰۰ میکروگرم)	۱۵/۳± ۲/۶ *+۲۵/۵±۳/۳	۲۶/۷± ۵/۷ ۲۱/۷±۶/۱	۷/۷± ۱/۸ *×+۳/۳±۱/۴
سالین نرمال رانیتیدین ۱۰۰ میکروگرم)	۱۲/۷± ۲/۱ *+۱۶/۲±۲/۳	۳۰/۱± ۸/۴ ۲۶/۳±۸/۱	۹/۱± ۲ +۱۰/۷±۲/۷۵

*) در مقایسه با سالین نرمال ($p<0/05$)، +) در مقایسه با هیستامین ($p<0/05$)، ×) در مقایسه با رانیتیدین ($p<0/05$)

خوردن نه تنها جلوگیری کرد، بلکه در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری ایجاد نمود ($p<۰/۰۵$) و بر درصد مدت زمان نظافت علی رغم افزایش آن تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد ولی از اثر افزایش‌دهنده هیستامین بر روی درصد مدت زمان فعالیت حرکتی جلوگیری کرد ($p<۰/۰۵$). تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین (۱۰۰ میکروگرم) قبل از هیستامین (۵۰ میکروگرم) از اثر کاهش دهنده هیستامین بر درصد زمان غذا خوردن جلوگیری کرد ($p<۰/۰۵$) ولی بر درصد مدت زمان رفتار نظافت علی‌رغم کاهش آن تأثیر معنی داری ایجاد نکرد. هم چنین از اثر افزایش دهنده هیستامین بر درصد زمان حرکتی جلوگیری نکرد. در مقایسه بین پیش تزریق پرومتازین و رانیتیدین، بر درصد مدت زمان غذا خوردن و حرکت اختلاف معنی‌دار وجود داشت ($p<۰/۰۵$) ولی در رفتار نظافت اختلاف معنی‌دار مشاهده نشد (نمودار ۱).

بین گروههای کنترل مرحله اول با گروه کنترل مرحله دوم تجربه و همچنین بین تزریق یکبار هیستامین از مرحله اول با تزریق هیستامین پس از سالین نرمال گروه دوم در درصد مدت زمان غذا خوردن، نظافت و حرکت اختلاف معنی دار مشاهده نشد (جدول ۲).

نمودار ۱- اثرات تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین، پرومتازین و رانیتیدین بر رفتار تغذیه ای، نظافت وحرکت در خرگوش.



***) در مقایسه با سالین نرمال + سالین نرمال ($p<۰/۰۵$)، +) در مقاسیه با سالین نرمال + هیستامین ($p<۰/۰۵$)، ×) در مقایسه با رانیتیدین + هیستامین ($p<۰/۰۵$)، اعداد داخل پرانتزSEMرا نشان می دهند.**

جدول ۲- تغییرات رفتاری در خرگوش در گروههای کنترل مرحله اول ودوم تجربه و گروه هیستامین مرحله اول با گروه سالین نرمال + هیستامین مرحله دوم متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی.

تیمار	غذا خوردن (درصد مدت زمان)	نظافت کردن (درصد مدت زمان)	حرکت کردن (درصد مدت زمان)
کنترلهای مرحله اول	۱۱/۷±۱/۷	۳۷/۸± ۶/۷	۸/۱± ۱/۷
(تزریق داخل بطن مغزی یکبار از سالین نرمال)	۱۵/۳± ۲/۶	۳۶/۷± ۵/۷	۷/۷± ۱/۸
کنترل مرحله دوم	۱۲/۷± ۲/۱	۳۰/۱± ۸/۴	۹/۱± ۲
(تزریق داخل بطن مغزی سالین نرمال دوبار با فاصله ۱۰ دقیقه)	۱۱/۳±۲/۳	۳۵/۳±۵/۲	۱۰/۱±۲/۳
هیستامین (۵۰ میکروگرم) (مرحله اول)	۳/۸± ۱/۸	۱۴/۹± ۲/۵	۲/۱± ۳/۹
سالین نرمال + هیستامین (۵۰ میکروگرم) (مرحله دوم)	۲/۸± ۱/۶	۱۳±۲/۸	۲۲± ۴

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهند که افزایش دادن میزان هیستامین مغز خرگوش یک اثر مهاری بر رفتار تغذیه‌ای و نظافت و یک اثر تحریکی بر رفتار حرکتی در محیط عادت کرده ایجاد می‌کند. اثر مهاری بر رفتار تغذیه‌ای از طریق هر دو نوع گیرنده‌های H_1 و H_2 مرکزی با برتری گیرنده H_1 انجام می گیرد. درحالی که در اثر مهاری آن بر رفتار نظافت گیرنده‌های H_1 و H_2 دخالتی ندارند. در ضمن اثر تحریکی هیستامین بر رفتار حرکت از طریق گیرنده H_1 مرکزی به انجام می رسد. در مطالعات انجام شده برای یافتن نقش هیستامین نورونی مغز و گیرنده‌های مرکزی آن بر رفتار تغذیه‌ای مشخص کرده‌اند که تزریق داخل بطن مغزی هیستامین اثر مهاری بر رفتار تغذیه‌ای رت، خرگوش، جوجه‌های گوشتی و مرغان تخمگذار ایجاد کرده است(۳۳، ۲۲، ۱۱، ۱). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در رت نه تنها موجب کاهش مقادیر اخذ غذا شده است، بلکه مدت زمان نهفته تا شروع خوردن غذا را پس از ارایه غذا به تأخیر انداخته است (۲۲، ۱۲). چنین نتیجه‌ای در مورد خرگوش نیز به دست آمده است (۳۳). بنابراین کاهش مدت زمان غذا خوردن در مطالعه حاضر می‌تواند به علت به عقب انداخته شدن شروع خوردن غذا و کاهش مدت زمان مصرف غذا باشد. تزریق داخل صفاقی و یا داخل بطن مغزی آلفا ـ فلوئورومتیل هیستیدین (کاهش دهنده هیستامین نورونی مغز) موجب کاهش مدت زمان تا شروع خوردن غذا و افزایش میزان اخذ غذا شده است حتی در روزهای آخر تجربه موجب افزایش وزن حیوان نیز شده است (۱۴، ۱۲). از طرف دیگر تزریق داخل صفاقی L- هیستیدین اخذ غذا را در رت کاهش داده است. با توجه به اینکه L- هیستیدین اسیدامینه پیش‌ساز هیستامین است و پس از عبور از سد خونی ـ مغزی به هیستامین تبدیل می شود مطرح کرده‌اند که اثر مهاری هیستیدین بر رفتار تغذیه‌ای با درگیری مکانیسمهای هیستامینرژیک مغز انجام می‌گیرد (۴۰). از طرف دیگر تزریق داخل صفاقی متوپرین موجب کاهش اخذ غذا در رت شده است. متوپرین به راحتی از سد خونی ـ مغزی عبور کرده و از کاتوبولیسم هیستامین جلوگیری می‌کند (۲۱). همه یافته‌های مذکور بیانگر این نکته‌اند که هیستامین مغزی اثر مهاری بر رفتار تغذیه‌ای دارد. بر اساس مطالعاتی مشخص کرده‌اند که گیرنده H_1 مرکزی هیستامین در اثرات مهاری آن بر رفتار تغذیه‌ای نقش دارد. چون تزریق به تنهایی کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1) به داخل بطن سوم مغز و یا هسته ونترومدیال رت و یا به داخل بطن جانبی مغز خرگوش اخذ غذا را افزایش داده است (۳۳، ۱۴). همچنین تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده H_1 ، تری فلوئورومتیل فنیل هیستامین، اخذ غذا را در رت کاهش داده است (۲۲). در مطالعه حاضر اثر مهاری و جلوگیری کننده به ترتیب ناشی از تزریق به تنهایی و پیش تزریق پرومتازین شدیدتر از رانیتیدین بود که نشان دهنده درگیری هر دو نوع گیرنده با برتری گیرنده H_1 می باشد. در گزارشات ارایه شده مطرح کرده‌اند که گیرنده H_2 هیستامین در رفتار تغذیه‌ای نقشی ندارد. اگرچه اثر تحریکی ضعیفی از تزریق داخل بطن سوم سایمتیدین (آنتاگونیست H_2) در رت مشاهده شده است (۱۴). و در خرگوش افزایش غیرمعنی‌داری در اخذ غذا متعاقب تزریق داخل بطن مغزی به تنهایی سایمتیدین رخ داده است (۳۳، ۱). همچنین در جوجه‌های گوشتی و مرغان تخمگذار پیش تزریق سایمتیدین از اثر تضعیفی هیستامین بر اخذ غذا جلوگیری کرده است (۱۱). علت تفاوت اثر می تواند از تفاوت در مکانیسم اثر آنتاگونیست‌های H_2 همانند آنتاگونیست‌های H_1 و یا نوع حیوان مورد آزمایش منشأ بگیرد. چون در رت از تزریق داخل بطن مغزی کلرفینرامین، میپرامین و پرومتازین فقط کلرفنیرامین اثر تحریکی بر اخذ غذا ایجاد کرده است (۱۴). در حالی که در یک تحقیق دیگر اثر تحریکی از میپرامین بر اخذ غذا در رت گزارش شده است (۲۲). برای تأیید نقش برتر گیرنده H_1 نسبت

به H_2 در مطالعه حاضر باید گفت که اثر به تنهایی پرومتازین قویتر از رانیتیدین بود و در پیش تزریق پرومتازین به علت مهار شدن گیرنده H_1 و آزاد بودن گیرنده H_2 ، تزریق بعدی هیستامین اثر ضعیفی از طریق گیرنده H_2 ایجاد کرده است در حالی که در پیش تزریق رانیتیدین به علت مهار شدن گیرنده H_2 و آزاد بودن گیرنده H_1 ،تزریق بعدی هیستامین اثر قویتری از گیرنده H_1 به وجود آورده است.

در ارتباط با اثر هیستامین مرکزی بر رفتار نظافت گزارشات متناقضی ارایه شده است. بدین صورت که تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب افزایش رفتار نظافت از طریق گیرنده‌های H_1 در رت شده است. در حالی که که در تزریق آن به داخل هیپوکامپ پشتی و شکمی کاهش رفتار نظافت در رت مشاهده شده است، از طرف دیگر تزریق هیستامین به داخل بخش خلفی میانی هسته راف رفتار نظافت ایجاد کرده است (۱۸) و یا در تزریق آلفا ـ فلوئورومتیل هیستیدین به داخل هیپوکامپ شکمی اثر قابل ملاحظه‌ای بر روی رفتار نظافت مشاهده نشده است (۴). در حالی که تزریق ۳ـ متیل هیستامین به داخل هیپوکامپ خلفی موجب افزایش رفتار نظافت در موشهای رت شده است (۵). رفتار نظافت شامل خاراندن، لیسیدن و گازگرفتن سطوح خارجی بدن در پاسخ مستقیم به تحریکات محیطی محرک پوست مثل رطوبت، گرد و غبار و انگلهای خارجی رخ می‌دهد و نیز در هنگام قرار گرفتن در مقابل استرسها مثل محیط جدید با دخالت هورمون آدرنوکورتیکوتروپ ایجاد می‌شود (۳۲). با توجه به این که هیستامین مغزی در پاسخهای نوروآندوکرینی و رفتاری انواع مختلف استرسها نقش دارد (۷،۸). کاهش رفتار نظافت در مطالعه حاضر می تواند در ارتباط بین هیستامین، استرس و رفتار نظافت در خرگوش قابل توجیه باشد و چون در مطالعه حاضر گیرنده‌های H_1 و H_2 از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری نکرده‌اند، می توان مطرح نمود که هیستامین یا از طریق گیرنده‌های غیر H_1 و H_2 و یا از طریق تنظیم آزاد شدن سایر میانجیهای عصبی عمل نموده‌است. به هر حال در مورد رفتار نظافت خرگوش و نقش هیستامین مغزی در آن گزارش مستدلی ارایه نشده است. گزارشات مختلفی در مورد اثر هیستامین مرکزی برروی فعالیت‌های حرکتی ارایه شده است. تزریق هیستامین به داخل بطن جانبی مغز و یا هیپوکامپ پشتی موجب کاهش فعالیتهای حرکتی در رت شده است در حالی که در تزریق آن به داخل هسته آکومبنس فعالیت حرکتی افزایش یافته است (۱۸). از طرف دیگر از تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در رت یک اثر دو مرحله‌ای مشاهده شده است. بدین صورت که ابتدا فعالیت حرکتی کاهش و سپس افزایش یافته است. کاهش حرکت مرحله اول با پیش تزریق تیوپرامید (آنتاگونیست H_3) مهار شده است و از افزایش فعالیت حرکتی متعاقب، با پیش تزریق میپیرامین (آنتاگونیست H_1) جلوگیری شده است (۱۰). همچنین تزریق هیستامین به داخل هسته آکومینس موجب افزایش رفتار جستجوگری درماز به علاوه مرتفع نامتقارن شده است و پیش تزریق هر دو پیریلامین (آنتاگونیست H_1) و رانیتیدین (آنتاگونیست H_2) از اثر هیستامین جلوگیری کرده است (۳). مشخص شده است که در جوندگان میزان هیستامین مغز در اوایل پریود تاریکی کمتر از اوایل پریود روشنایی است (۱۴) و با افزایش دادن میزان هیستامین در شب توانسته‌اند رفتار حرکتی را افزایش بدهند و بیداری ایجاد کنند (۲۹). در موشهای سوری فاقد گیرنده H_1 ، فعالیتهای حرکتی در محیط عادت داده شده افزایش می‌یابد. در حالی که در محیط جدید رفتار جستجوگری و برروی دوپا بلند شدن کاهش می‌یابد که علت آن را کاهش انتقال سیناپسی هیستامینرژیک از طریق گیرنده H_1 مطرح کرده‌اند (۱۷). تزریق هیستامین به داخل هیپوکامپ خلفی موجب کاهش فعالیتهای حرکتی در رت شده‌است در حالی که تزریق ۳ ـ متیل هیستامین به داخل هیپوکامپ خلفی رفتار حرکتی را کاهش داده است (۵). در طی مطالعه دیگری مشخص شده است که در هیپوکامپ اثر هیستامین بر رفتار جستجوگری با تداخل هر دو نوع گیرنده H_1 و H_2 آن به انجام می رسد (۴). تزریق داخل صفاقی هیستیدین در مقادیر زیاد همان اثرات هیستامین مرکزی را در رت ایجاد کرده‌است (۳۹). همه مطالعات فوق بیانگر این نکته هستند که در یک محیط عادت یافته، افزایش دادن میزان هیستامین همه جنبه‌های فعالیت حرکتی به ویژه رفتار جستجوگری را افزایش می دهد درحالی که در یک محیط جدید که فرآیندهای یادگیری را به دنبال دارد افزایش میزان هیستامین مغزی فعالیتهای حرکتی به ویژه رفتار جستجوگری برای یادگیری را کاهش می دهد چون تحریک هسته توبروماميلاری، هسته حاوی اجسام سلولی نورونهای هیستامینرژیک، موجب کاهش انتقال اطلاعات به هیپوکامپ برای ایجاد رفتار جستجوگری شده است مطرح کرده‌اند که هیستامین مغزی یک نقش منفی در فرآیندهای حرکتی یادگیری مثل رفتار جستجوگری دارد (۴۱، ۳۹).

با توجه به این که انتشار نورونهای هیستامینرژیک در مغز خرگوش مطالعه و مشخص شده است که بدنه سلولی نورونهای هیستامینرژیک در هسته توبروماميلاری قرار دارند و تقریباً به همه نقاط مغز اکسونهایی فرستاده‌اند (۱۹). به طور خلاصه می‌توان چنین مطرح نمود که در خرگوش فعال شدن سیستم هیستامینرژیک مغز موجب مهار رفتار تغذیه‌ای و نظافت و تحریک فعالیت حرکتی از طریق گیرنده‌های مختلف آن در محیطی می شود که حیوان به آن عادت کرده‌است و ارزیابی اثر هیستامین بر رفتار خرگوش در یک محیط جدید نیاز به بررسی دارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از خانم صونا سیدنژاد مسئول آزمایشگاه فیزیولوژی، خانم لادن واحدی مسئول اینترنت و اطلاع‌رسانی، آقای رضا اسدی مسئول سمعی و بصری دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه و آقای محمد فرخی پور قدردانی و تشکر می گردد.

References

۱. تمدنفرد، ا. (۱۳۷۸): اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین برروی رفتار تغذیه‌ای در خرگوش، پایان‌نامه دکتری تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، شماره ۱۰۰، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران، صفحه: ۶۳ ـ ۲۶.

۲. تمدنفرد، ا.، باباپور، و.، و فرشید، ا. ع. (۱۳۸۰): اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین برروی نسبت اخذ غذا به اخذ آب در خرگوش، مجله شماره ۲ دوره ۵۶، صفحه: ۱۱۲ ـ ۱۰۷.

3. Alvarez, E. O. and Banzan, A. M. (1986): Histamine in dorsal and ventral hippocampus. II: Effects of H_1 and H_2 histamine antagonists on exploratory behavior in male rats, Physiol. Behav., 37, 1: 39 - 45.

4. Alvarez, E. O. and Gurrea, F. A. (1982): Effects of histamine microinjection into the hippocampus on open - field behavior in rats, Physiol. Behav., 28, 6: 1035 - 1040.

5. Alvarez, E. O. (1998): Histaminergic systems of limbic structure in learning and motivation, presented at INABIS 98 -5th Internet World Congress on Biomedical Sciences, Available at URL http:// www.mcmaster.ca /inabis98/huston/alvarez 0117/idex, html.
6. Babapour, V. and Tamaddonfard, E. (1999): The effect of ICV injection of histamine on water intake in the rabbit, In proceedings of 26th World Veterinary Congress, Lyon, France.
7. Brown, R. E., Stevens, R. D. and Haas, H. L. (2001): The physiology of brain histamine, Prog. Neurobiol., 63, 6: 637 - 672.
8. Cacabelos, R. (1991): Histaminergic regulation of the neuroendocrine system, In: Histaminergic Neuron: Morphology and Function, Watanabe, T., and Wada, H., (Editors), CRC Press, Inc. Boca Raton, USA, PP: 241 - 271.
9. Carpenter, L., Mashima, T. Y., Gentz, E. J. and Harrentein, L. (1995): Caring of rabbits: An overview and formulary, Vet. Med., 90, 4: 340 - 364.
10. Chiavegatto, S., Nasello, A. G. and Bernardi, M. M. (1998): Histamine and spontaneous motor activity, biphasic changes, receptors involve and participation of the striatal dopamine system, Life Sci., 62, 20: 1875 -1888.
11. Denbow, D. M. (1997): ICV histamine decreases food intake in broilers and leghorns, In 86th Annual Meeting Abstracts, Poultry Sci., 76; supple 1, N: 176.
12. Doi, T., Sakata, T., Yoshimatsu, H., Machidori, H., Kurakawa, M., Jayasehara, L. A. L. W., and Niki, N. (1994): Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats, Brain Res., 641: 311 - 318.
13. Frisch, C., Hasenohrl, R. U., Krauth, J. and Huston, J. P. (1998): Anxiolytic - like behavior after lesion of the tuberomammillary nucleus E2 - region, Exp. Brain Res., 119, 2: 260 - 264.
14. Fukagawa, K., Sakata, T. Shiraishi, T., Yoshimatsu, H., Fujimoto, K., Ookuma, K. and Wada, H. (1989): Neuronal histamine modulates feeding behavior through H_1- receptor in rat hypothalamus, Am. J. Physiol., 256: R605 - R611.
15. Ganong, W. F. (1999): Review of Medical Physiology, 19th ed, Appleton Lange, New York, USA, PP: 221 - 249.
16. Gould, J. L. and Gould, C. G. (1994): The animal mind, Scientific American Library, New York, USA, PP: 213 - 218.
17. Inoue, I., Yani, K. Kitamura, D., Niimura, K. and Watanabe, T. (1996): Impaired locomotor activity and behavior in mice laking histamine H1 receptors, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 23: 13316-13320.
18. Itowi, N. and Yamatodani, A. (1991): Comprehensive list of effects of centrally administered histamine and related compounds, in: Histamiergic Neuron, Morphology and Function, Watanabe, T., and Wada, H., (Editors), CRC Press. Inc., Boca Raton, New York, USA, PP: 383 - 402.
19. Iwase, M., Homma, I., Shioda, S. and Nakai, K.(1993): Histamine immunoreactive neurons in the brain stem of the rabbit, Brain Res. Bull. 32, 3: 267 - 272.
20. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. and Jessell, T. M. (1991): Principles of Neural Science, 3rd Edition, Appleton and Lange, New York, USA, PP: 5 - 32.
21. Lecklin A., Tumisto, L. (1998): The blockade of H_1 receptors attenuates the suppression of feeding and diuresis induced by inhibition of histamine catabolism, Pharmacol. Biochem. Behav., 59, 3: 753 - 758.
22. Lecklin, A., Etu - Seppala, P., Stark, H. and Tuomisto, L. (1998): Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H1, H2, H3 agonist on food and water intake and urine flow in wistar rats, Brain Res. 793: 279 - 288.
23. Levitan, I. B. and Kaczmarek, L. K. (1991): The neuron: Cell and Molecular Biology, Oxford University Press, Inc., New York, USA, PP: 373-395.
24. Malmberg - Aiello, P., Lamberti, C., Ghelardini, C., Giotti, A., and Bartolini, A. (1994): Role of histamine in rodent antinociception, Br. J. Pharmacol., 111: 1264 -1279.
25. McFarland, D. (1999): Animal Behaviour, 3rd ed, Longman, Harlow, England, PP: 107 - 231.
26. Merali, Z. and Kateb, C. C. (1993): Rapid alternations of hypothalamic and hippocampal bombesin - like peptide levels with feeding status, Am. J. Physiol. 265: R420 - R425.
27. Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T. and Wada, H. (1994): Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders, Prog. Neurobiol., 42: 685 - 702.
28. Phillips, D. S. (1978): Basic Statistics for Health Science Students, W. H. Freeman and Company, New York, USA, PP: 93 - 108.
29. Phillipu, A. and Prast, H. (1998): Importance of brain histamine in locomotion, memory and EEG spectral power, Presented at INABIS 98 - 5th Internet World Congress on Biochemical Sciences, Available at URL http://www.mcmaster.ca/inabis98/ huston / philipu 0262/index.html.
30. Polsky, R. H. (1994): Ethology: A foundation for treating behavior problems, Vet. Med., 89, 3: 192- 195.
31. Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., and Ruat, M. (1991): Histaminergic transmission in mammalian brain, Physiol. Rev., 71, 1: 1-50.
32. Spruijt, B. M., Van Hoof, J. A. R. A. M. and Gispen, W. H. (1992): Ethology and neurobiology of grooming behavior, Physiol. Rev., 72, 3: 825 - 852.
33. Tamaddonfard, E., Babapour, V. and Farshid, A. A. (1999): The effect of ICV injection of histamine on food intake in rabbits, In Proceedings of 26th World Veterinary Congress, Lyon, France.
34. Tamaddonfard, E. and Hajieghrary, N. (2000): The effect of ICV injection of ranitidine - histamine on the

some of behavior in rabbits, Proceedings of The First Iranian Congress of Veterinary Basic Sciences, P: 311.

35. Tamaddonfard, E. and Morady, B. (2000): The effect of ICV injection of histamine on the some of behavior in rabbits, Proceedings of the first Iranian Congress of Veterinary Basic Sciences, P: 315.

36. Tammaddonfard, E., Azamparsa, A. and Behjat, B. (2000): The effects of ICV injection of cimetidine and histamine on pain response in the rabbit. Proceedings of 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol. Shiraz, Iran, P: 1-104.

37. Tammaddonfard, E., Reyhani, S. and Azimpouran, A. (2001): The central effects of chlorpheniramine and histamine on pain behavior in the rabbit. In Proceedings of the 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol. Shiraz, Iran, P: 2-22.

38. Tammaddonfard, E., Seiednegahad – Y, S. (2001): The effects of intracerebroventricular injection of histamine on body temperature in the rabbit. Proceedings of 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol. Shiraz, Iran, P: 4-2.

39. Trivedi, C. P. and Balothia, P. K. (1978): Neuropharmacological studies on histamine and its precursor L – histidine in rats, Ind. J. Pharmacol., 10, 1: 27 – 34.

40. Vaziri, P., Dang, K. and Anderson, G. H. (1997): Evidence for histamine involvement in the effect of histidine loads on food and water intake in rats, J. Nutr. 127, 8: 1519 – 1526.

41. Wiler, H. T., Hasenohrl, R. U., Van Ladeghem, A. A., Van Ladeghem, M. Brankock, J., Huston, J. P., and Haas, H. H. (1998): Differential modulation of hipocampal signal transfer by tuberomammillary nucleus stimulation in freely moving rats dependent on behavioral state, Synapse, 28, 4: 294 – 301.