رفتار تغذیه‌ای در خرگوش متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین و آنتاگونیست‌های H_1 و H_2 آن

دکتر اسماعیل تمدنفرد[1] دکتر وهاب باباپور[2]

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

طرح: مطالعه تجربی.

حیوانات: سی و شش سر خرگوش سفید نیوزیلندی نر با وزن بین ۳-۲/۵ کیلوگرم.

روش: قرار دادن کانول استانلیس راهنما از جنس فلز زنگ نزن به شماره ۲۳ در داخل بطن جانبی مغز خرگوش، تزریقات داخل بطن مغزی سالین نرمال شاهد، هیستامین (۷۵ میکروگرم)، کلرفنیرامین (آنتاگونیست H_1 ۱۵۰ میکروگرم) و سایمتیدین (آنتاگونیست H_2، ۱۵۰ میکروگرم) از طریق کانول راهنما به وسیله سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری، ثبت رفتار تغذیه‌ای در وعده اول غذا شامل: مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا، تعداد و مدت زمان خوردن پلت‌های غذایی و اندازه‌گیری مقادیر اخذ غذا در فواصل زمانی مشخص پس از تزریق.

تجزیه و تحلیل آماری: تجزیه واریانس یکطرفه، با اندازه‌گیری مکرر و آزمون دانکن.

نتایج: مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا پس از تزریق هیستامین و کلرفنیرامین به ترتیب افزایش و کاهش یافت و پیش تزریق کلرفنیرامین و نه سایمتیدین اثر هیستامین را مهار کرد. تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌ها در وعده اول غذا با تزریق هیستامین کاهش و با تزریق به تنهایی کلرفنیرامین افزایش یافت. پیش درمانی با کلرفنیرامین از اثر تضعیفی هیستامین جلوگیری کرد. در سرعت غذا خوردن تفاوت معنی‌داری ایجاد نشد. تزریق هیستامین، مقدار اخذ غذا را در ساعت اول و دوم پس از تزریق، کاهش داد. تزریق به تنهایی کلرفنیرامین موجب افزایش اخذ غذا در ساعت اول پس از تزریق شد و پیش درمانی با آن اثر تضعیفی هیستامین را در ساعات اول پس از تزریق مهار کرد. تزریق به تنهایی سایمتیدین اثری نداشت. اخذ غذای جمعی در چهار ساعت پس از تزریق هیستامین کاهش یافت. در اخذ غذای ۲۴ ساعت تغییر معناداری مشاهده نشد.

نتیجه گیری: براساس نتایج مطالعه حاضر می‌توان اظهار نمود که هیستامین مغزی یک نقش تضعیفی مرکزی در تنظیم رفتار تغذیه‌ای دارد که از طریق گیرنده‌های H_1 و نه H_2 مرکزی آن میانجیگری می‌شود. استفاده از آنتی هیستامین‌های H_1 نفوذ کننده از سد خونی - مغزی در درمان برخی از حالات بی‌اشتهایی قابل توصیه می‌باشد. *مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۱)، دوره ۵۷، شماره ۱، ۱۸-۱۳.*

واژه‌های کلیدی: هیستامین، مغز، رفتار تغذیه‌ای، خرگوش.

Feeding behavior of rabbits after intracerebroventicular injections of histamine and its H_1 and H_2 antagonists

Tamaddonfard, E.[1], Babapour, V.[2]

[1]*Department of Physiology and Laboratory Animals, Faculty of Veterinary Medicine, University of Urmia, Urmia – Iran.*

[2]*Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran – Iran.*

Objective: To elucidate the central role of histamine and its H_1 and H_2 receptors in the regulation of feeding behavior of rabbits.

Design: Experimental study.

Animals: Thirty-six male New Zeland white rabbits weighing 2.5-3 kg.

Procedure: A 23-guage stainless steel guide cannula was implanted into the lateral ventricle of brain and intracerebroventricular injections of saline normal (control), histamine (75 mg), chlorpheniramina (H_1) antagonist, 150 mg) and cimetidine (H_2 antagoists,150 mg) through guide cannula with a 25-ml Hamilton syringe, were done respectively. Recording of feeding behavior was made in first meal including: latency time to feeding, numbers and duration of consuming pellets, eating speed and measure of food intake at fixed post-injection intervals.

Statistical analysis: Repeated measures one-way ANOVA, and Duncan's multiple range test.

Results: Latency time to feeding increased and decreased by histamine and chlorpheniramine, respectively. Pretreatment with chlorpheniramine but not cimetidine inhibited the histamine effect. Numbers and duration of consumed pellets decreased by histamine and increased by chlorpheniramine. There isnd any significant changes in eating speed. Injection of histamine decreased food intake in first and second hours. and chlorpheniramine but not cimetidine increased 1h post- injection food intake. Histamine decreased 4h cumulative food intake, but the both antihistamine had no effect. Histamine and antihistamines had no effect. Histamine and antihistamines had no effects on total 24h food intake.

Clinical implication: From the results of this study it is concluded that brain histamine has a central suppressive role in feeding behavior which is mediated by its central H_2 but not h_2 receptors. In treatment of some anorexic states, the use of blood-brain penetrating H1 antihistamines could be recommended. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran. 57, 1: 13-18, 2002.*

Key words: Histamine, Brain, Feeding behavior.

کنترل جنبه‌های مختلف رفتار تغذیه‌ای از جمله جستجوی غذا، اخذ غذا، ترجیح غذا، اشتها و بالانس انرژی بدن با هماهنگی مرکزی علایم ارسالی از محیطهای داخل و خارج بدن انجام می‌گیرد (۴۶، ۲۳). هماهنگی مرکزی در ساختمانهای مغزی شامل هیپوتالاموس و مغز خلفی با دخالت واسطه‌های شیمیایی عصبی به انجام می‌رسد. از هیپوتالاموس هسته‌های پاراوانتریکولار، بطنی - میانی، پشتی- میانی و جانبی و از مغز خلفی هسته‌های دستجات منزوی، پارابراشیالیس و ناحیه پست رما نقش اصلی را در کنترل رفتار تغذیه‌ای به عهده دارند (۲۵). در عمل تنظیمی هسته‌های مذکور تعداد زیادی از واسطه‌های شیمیایی عصبی شامل استیل‌کولین، نورآدرنالین، دوپامین، سروتونین، اسیدگاما - آمینوبوتیریک، گلوتامات، نوروپپتید Y، گالانین، کوله سیستوکینین، لپتین، ارکسین A و B دخالت می‌کنند (۴۶، ۲۲).

در سالهای اخیر با مطالعات الکتروفیزیولوژی، نوروشیمی، ایمونوهیستوشیمی و ایجاد ضایعه، محل تجمع نورونهای

۱) گروه آموزشی فیزیولوژی و حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.

۲) گروه آموزشی فیزیولوژی، فارماکولوژی و سم شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

هیستامینرژیک، فعالیت آنزیم سازنده آن (هیستیدین دکربوکسیلاز) و انتشار گیرنده‌های H_1، H_2، H_3 و H_4 آن در مغز موشهای سوری و رت، خوکچه هندی، هامستر، خرگوش، طیور گوشتی، مرغان تخمگذار، سگ، میمون و انسان تعیین شده است (۳۵، ۲۹، ۱۶، ۱۵، ۶) و مطرح کرده‌اند که محل اصلی تجمع نورونهای هیستامینرژیک هسته توبروماميلاری هیپوتالاموس است و از این هسته راههای هیستامینرژیک تقریبا به همه قسمتهای سیستم عصبی مرکزی (از پیاز بویایی تا نخاع شوکی) منتشر شده‌اند و بر این اساس هیستامین به عنوان یک میانجی عصبی مرکزی در تنظیم کل فعالیت مغز محسوب شده است (۴۷ ، ۴۵). هیستامین نورونی مغز در تنظیم خواب و بیداری (۲۷)، پاسخهای قلبی - عروقی و تنفسی (۱۷ ، ۴)، سیستم عصبی خودمختار (۶)، پذیرش مرکزی درد (۴۱، ۴۰، ۶)، درجه حرارت بدن (۴۲، ۱۷، ۸)، رفتار از جمله رفتار آشامیدن، نظافتی، جستجوگری (۳۹، ۳۸، ۳۵، ۱۹، ۳) و اختلالات رفتاری نقش دارد (۳۰).

هیستامین مغزی در کنترل جنبه‌های مختلف رفتار تغذیه‌ای دخالت می‌کند (۲۸). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین اخذ غذا را در موشهای رت (۱۹)، جوجه‌های گوشتی، مرغهای تخمگذار (۲۶ ، ۹)، خرگوش (۳۷ ، ۱) و گوسفند (۱۱) کاهش داده است. تزریق داخل صفاقی و داخل بطن مغزی هیستیدین (اسید آمینه پیش ساز هیستامین) موجب کاهش اخذ غذا در موشهای رت شده است (۴۸). تزریق داخل صفاقی متوپرین (داروی کاهش دهنده کاتابولیسم هیستامین مغزی و در نتیجه افزایش دهنده هیستامین نورونی مغز) اخذ غذا را در موشهای رت کاهش داده است (۴۳، ۲۱، ۲۰). تزریق آلفا - فلوئورومتیل هیستیدین (مهار کننده آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز و در نتیجه کاهش دهنده هیستامین نورونی مغز) به داخل بطن سوم مغز موشهای رت مقدار مصرف غذا را افزایش داده است (۱۴).

معتقدند که اثرات مرکزی هیستامین بر رفتار تغذیه‌ای از طریق گیرنده‌های H_1 مرکزی آن انجام می‌گیرد چون تزریق داخل بطن مغزی ۲ و ۳- تری فلوئورومتیل فنیل هیستامین (آگونیست گیرنده H_1) اخذ غذا را در موشهای رت تضعیف کرده است. در حالی که تزریق داخل بطن مغزی دیماپریت (آگونیست گیرنده H_2) اثری نگذاشته است (۱۹). تزریق داخل صفاقی میپیرامین (آنتاگونیست گیرنده H_1) به تنهایی موجب افزایش اخذ غذا در موشهای رت شده است و پیش تزریق آن از کاهش اخذ غذای ناشی از متوپرین جلوگیری کرده است و تزریق داخل صفاقی رانیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H_2) بی اثر بوده است (۲۰). در تزریق کلرفنیرامین، میپیرامین و پرومتازین به داخل بطن سوم مغز موشهای رت فقط کلرفنیرامین موجب افزایش اخذ غذا شده است در حالی که آنتاگونیستهای گیرنده H_2 (سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین) اثری نداشته‌اند (۱۴). تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین در خرگوش موجب افزایش اخذ غذا شده است و پیش تزریق کلرفنیرامین و نه سایمتیدین از اثر کاهش دهنده هیستامین بر اخذ غذا جلوگیری کرده است (۳۷ ، ۱). در جوجه‌های گوشتی و مرغان تخمگذار پیش تزریق کلرفنیرامین و سایمتیدین از اثر کاهش دهنده هیستامین بر اخذ غذا جلوگیری کرده است (۲۶ ، ۹). با توجه به اینکه محلهای وجود و انتشار نورونهای هیستامینرژیک در مغز خرگوش مشخص شده است (۱۶) در این مطالعه اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین، کلرفنیرامین و سایمتیدین بر الگوهای رفتار تغذیه‌ای (شاخصهای وعده اول غذا و اخذ غذا در زمانهای مشخص پس از تزریق) ارزیابی شده است.

مواد و روش کار

در این تجربه از تعداد ۳۶ سر خرگوش سفید نیوزیلندی نر با وزن بین ۳-۲/۵ کیلوگرم استفاده شد، حیوانات به طور انفرادی در قفسهای متابولیک با غذای پلتی استاندارد پلت‌ها در اندازه‌های بین ۰/۳ تا ۰/۴ گرم تهیه و به طور تصادفی وزن شدند (۰/۰۴ ± ۰/۳۵ گرم) و آب در دسترس در آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۳-۲۱ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. پس از طی دوره سازگاری، حیوانات با تزریق داخل عضلانی مخلوطی از کتامین هیدروکلراید (۴۰ - ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵-۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند (۳۷، ۳۶، ۲، ۱). طی یک عمل جراحی استریوتاکسی مغز، کانول راهنما در بطن جانبی مغز قرار داده شد (۴۲، ۴۱، ۴۰، ۳۹، ۳۸، ۳۷، ۳، ۲، ۱).

خروج مایع مغزی نخاعی از نوک کانول دلیل بر صحت قرار گرفتن کانول در داخل بطن بود. پس از کانول گذاری ۶۰۰۰۰ واحد بر کیلوگرم وزن بدن پنی سیلین به داخل عضله ران تزریق (۷) و خرگوشها به قفس برگردانده شدند. در روزهای آزمایش، مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا به وسیله کرونومتر با دقت ۰/۱ ثانیه اندازه‌گیری، تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌های وعده اول غذا و سرعت غذاخوردن که از تقسیم تعداد پلت‌ها بر مدت زمان مصرف پلت‌ها محاسبه شد (۱۴)، مقادیر اخذ غذا در ساعات اول، دوم، سوم و چهارم و اخذ غذای جمعی در ۴ و ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل بطن مغزی سالین نرمال (کنترل، به حجم ۳ میکرولیتر)، هیستامین دی هیدروکلراید (مرک آلمان، ۷۵ میکروگرم به حجم ۳ میکرولیتر)، کلرفنیرامین مالئات (مرک آلمان، ۱۵۰ میکروگرم به حجم ۳ میکرولیتر) و سایمتیدین هیدروکلراید (مرک آلمان، ۱۵۰ میکروگرم به حجم ۳ میکرولیتر) با سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری متصل به سر سوزن شماره ۲۸، به وسیله ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱ گرم اندازه‌گیری شد. داده‌ها به روش آماری آنالیز واریانس یکطرفه، آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر و آزمون دانکن تجزیه و تحلیل شدند (۳۲). در جداول و نمودار داده‌ها به صورت خطای انحراف معیار ± میانگین آورده شده و در سطح معنی‌دار ($P<0/05$) ارزیابی شده‌اند.

نتایج

تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین موجب افزایش مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا شد. تزریق به تنهایی کلرفنیرامین مدت زمان مذکور را کاهش داد و پیش تزریق آن قبل از هیستامین از افزایش مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا جلوگیری کرد. تزریق به تنهایی سایمتیدین بر روی زمان مذکور اثری نگذاشت و پیش تزریق آن نیز از اثر افزایش دهنده هیستامین جلوگیری نکرد (جدول ۱). تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی در وعده اول غذا متعاقب تزریق داخل بطن مغزی هیستامین کاهش یافت ولی در سرعت غذا خوردن تغییر معنی‌داری ایجاد نشد. تزریق به تنهایی کلرفنیرامین موجب افزایش تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی در وعده اول غذا شد و پیش تزریق آن از کاهش شاخصهای مذکور توسط هیستامین جلوگیری کرد. تزریق به تنهایی و یا پیش تزریق کلرفنیرامین تغییر معنی‌داری در سرعت غذا خوردن ایجاد نکرد. تزریق بطن مغزی سایمتیدین به تنهایی بر تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی در وعده اول غذا تأثیری نگذاشت و پیش تزریق آن نیز از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری نکرد، همچنین سایمتیدین در هر دو روش تزریق به تنهایی و پیش تزریق آن بر روی سرعت غذا خوردن اثری نگذاشت (جدول ۱).

تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقایسه با تزریق داخل

بطن مغزی سالین نرمال موجب کاهش اخذ غذا در ساعات اول و دوم پس از تزریق شد و بر ساعات سوم و چهارم پس از تزریق اثری نگذاشت. در مقایسه بین ساعات پس از تزریق هیستامین، افزایش معنی‌دار در ساعات چهارم نسبت به ساعات اول و دوم و سوم مشاهده شد. تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین در مقایسه با سالین نرمال موجب افزایش معنی‌دار اخذ غذا در ساعت اول پس از تزریق شد و در ساعات دوم، سوم و چهارم پس از تزریق اثر نگذاشت. در مقایسه بین ساعات پس از تزریق کلرفنیرامین، اخذ غذا به طور معنی‌داری در ساعات اول افزایش را نشان داد. پیش تزریق کلرفنیرامین در ساعات اول پس از تزریق، از اثر کاهش دهنده هیستامین بر روی اخذ غذا جلوگیری کرد. تزریق به تنهایی سایمتیدین بر روی اخذ غذا در ساعات اول، دوم، سوم و چهارم اثر معنی داری نگذاشت و پیش تزریق آن در ساعات اول، دوم و سوم پس از تزریق از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری نکرد. در مقایسه بین ساعات یک اثر افزایش دهنده در ساعات چهارم نسبت به ساعات اول، دوم و سوم پس از پیش تزریق مشاهده شد (نمودار ۱).

تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب کاهش اخذ غذای جمعی در چهار ساعت پس از تزریق شد. تزریق به تنهایی کلرفنیرامین اگر چه آن را افزایش داد ولی در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود. پیش تزریق کلرفنیرامین نیز اثر معنی‌داری نداشت. تزریق به تنهایی سایمتیدین تأثیری بر روی اخذ غذا در چهار ساعت نگذاشت و پیش تزریق آن نیز از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری نکرد. تزریقات داخل بطن مغزی کلرفنیرامین و سایمتیدین به تنهایی و یا پیش تزریق آنها بر اخذ غذای ۲۴ ساعت اثری نگذاشتند. تزریق داخل بطن مغزی هیستامین اگر چه موجب افزایش اخذ غذای ۲۴ ساعت شد ولی در مقایسه با گروه کنترل (سالین نرمال) معنی‌دار نبود (جدول ۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با افزودن میزان فعالیت هیستامین مغزی در خرگوش با تزریق برونزاد آن به داخل بطن مغز یک اثر افزایش دهنده در مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا ایجاد می‌شود و در این اثر هیستامین گیرنده‌های H_1 و نه H_2 مرکزی آن نقش دارند. مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا پس از ارایه غذا به حیوان یکی از شاخصهای رفتار تغذیه‌ای تعیین کننده میزان سیری و گرسنگی حیوان است و به عبارت دیگر میزان تمایل به خوردن غذا (اشتها به غذا) را نشان می‌دهد و مطرح کرده‌اند که تحت تأثیر مرکزی عوامل ایجاد کننده سیری و گرسنگی قرار دارد چون تزریق نورآدرنالین و یا نوروپپتید Y به داخل هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس موجب کاهش مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا در حیوانات سیر شده است. در حالی که با تزریق دوپامین و سروتونین به داخل هسته مذکور مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا افزایش پیدا کرده است (۲۴ ، ۲۲). مشخص کرده‌اند که هیستامین نورونی مغز به عنوان یک عامل ایجاد کننده بی‌اشتهایی مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا را افزایش می‌دهد چون تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در موشهای رت و خرگوش مدت زمان مذکور را افزایش داده است (۳۷، ۱۰، ۱) و همچنین در موشهای رت، تزریق محیطی و داخل بطن مغزی آلفا فلوئورومتیل هیستیدین (مهار کننده آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز و در نتیجه کاهش دهنده هیستامین نورونی مغز) با کاهش دادن مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا، تمایل به خوردن غذا ایجاد کرده است (۳۳ ، ۱۴). معتقدند که اثر هیستامین بر روی مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا از طریق گیرنده‌های H_1 و نه H_2 مرکزی آن واسطه‌گری می‌شود چون تزریق کلرفنیرامین به داخل بطن سوم مغز موشهای رت (۳۳ ، ۱۴) و به داخل بطن جانبی خرگوش (۳۷ ، ۱) موجب کاهش مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا شده است. همچنین پیش تزریق کلرفنیرامین قبل از هیستامین از افزایش مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذای ناشی از هیستامین در خرگوش جلوگیری کرده است (۳۷ ، ۱). در همین رابطه تزریق سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین به داخل بطن سوم مغز موش رت و تزریق و یا پیش تزریق سایمتیدین به داخل بطن جانبی مغز خرگوش تغییر معنی‌داری در مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا ایجاد نکرده‌اند (۳۷، ۳۳، ۱۴، ۱). بدین ترتیب اثر مرکزی هیستامین

جدول ۱- اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین، کلرفنیرامین و سایمتیدین بر مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا، تعداد و مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی وعده اول غذا و سرعت غذا خوردن در خرگوش.

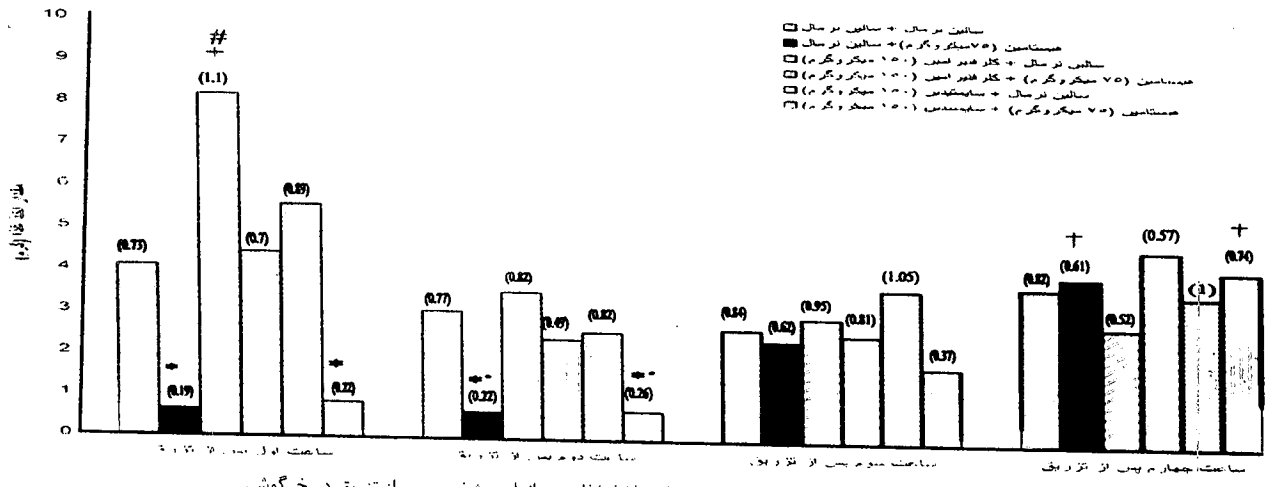
پارامتر	سالین نرمال + سالین نرمال	هیستامین (۷۵ میکروگرم) + سالین نرمال	کلرفنیرامین (۱۵۰ میکروگرم) + سالین نرمال	کلرفنیرامین (۱۵۰ میکروگرم) + هیستامین (۷۵ میکروگرم)	سایمتیدین (۱۵۰ میکروگرم) + سالین نرمال	سایمتیدین (۱۵۰ میکروگرم) + هیستامین (۷۵ میکروگرم)
مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا (دقیقه)	۳۰/۷±۲/۷	*۴۵/۹±۳/۶	**۱۶/۹±۲/۶	۳۳/۹±۴/۵	۲۵/۴±۳/۵	*۴۸/۸±۴/۶
تعداد پلتهای خورده شده در وعده اول غذا	۸±۱/۵۳	*۱/۷±۰/۳۳	**۱۵/۲±۲/۲	۹/۷±۱/۸	۱۱±۱/۷	*۱/۸۳±۰/۳۱
مدت زمان مصرف پلت‌های وعده اول غذا (دقیقه)	۵/۳۵±۰/۹۷	*۱/۱۲±۰/۵	**۱۱/۲۸±۲/۱	۶/۵±۱/۳	۷/۴±۱/۵	*۱/۲±۰/۲۴
سرعت غذا خوردن	۱/۴۸±۰/۱۴	۱/۵۸±۰/۱۱	۱/۴۲±۰/۱	۱/۵۵±۰/۱۲	۱/۵۸±۰/۱۱	۱/۶±۰/۱۲

*) در مقایسه با بقیه گروهها (P<۰/۰۵). **) در مقایسه با بقیه گروهها بغیر از سایمتیدین + سالین نرمال (P<۰/۰۵).

جدول ۲- اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین، کلرفنیرامین و سایمتیدین بر روی اخذ غذای جمعی در چهار و ۲۴ ساعت پس از تزریق.

پارامتر	سالین نرمال + سالین نرمال	هیستامین (۷۵ میکروگرم) + سالین نرمال	کلرفنیرامین (۱۵۰ میرکروگرم) + سالین نرمال	کلرفنیرامین (۱۵۰ میکروگرم) + هیستامین (۷۵ میکروگرم)	سایمتیدین (۱۵۰ میکروگرم) + سالین نرمال	سایمتیدین (۱۵۰ میکروگرم) + هیستامین (۷۵ میکروگرم)
مقدار اخذ غذا در چهار ساعت (گرم)	۱۳/۵۵±۱/۶۸	*۷/۶۸±۰/۷۹	۱۷/۶۳±۱/۵	۱۴/۲±۱/۵	۱۵/۳۷±۱/۸	*۷/۵۳±۰/۹۲
مقدار اخذ غذا در ۲۴ ساعت (گرم)	۴۵/۵±۴/۷	۶۰/۶±۶/۲	۵۲/۶±۵/۳	۵۷/۴±۶	۴۹/۲±۴/۵	۵۵/۱±۵/۷

*) در مقایسه با بقیه گروهها در چهار ساعت (P<۰/۰۵).



نمودار ۱- اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین، کلرفنیرامین و سایمتیدین بر مقادیر اخذ غذا در زمانهای مشخص پس از تزریق در خرگوش.

*) در مقایسه با بقیه گروهها (P< ۰/۰۵). +) در مقایسه با بقیه گروهها در ساعات اول پس از تزریق (P< ۰/۰۵). **) در مقایسه با سالین نرمال + سالین نرمال و پرومتازین + سالین نرمال در ساعت دوم پس از تزریق (P< ۰/۰۵). +) در مقایسه با ساعات اول، دوم و سوم پس از تزریق (P< ۰/۰۵). #) در مقایسه با ساعات دوم، سوم و چهارم پس از تزریق (P< ۰/۰۵). اعداد داخل پرانتزها SEM را نشان می‌دهند.

و نقش گیرنده‌های H_1 مرکزی آن بر مدت زمان نهفته تا شروع اخذ غذا در مطالعه حاضر با نتایج مطالعات دیگران مطابقت می‌کند.

نتایج مطالعه حاضر مبین این نکته است که فعال شدن هیستامین مغزی در خرگوش یک اثر مهاری بر روی تعدا و مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی در وعده اول غذا ایجاد می‌کند ولی بر روی سرعت غذا خوردن تأثیری نمی‌گذارد و در این اثر هیستامین گیرنده‌های H_1 و نه H_2 مرکزی آن دخالت می‌کنند. اخذ غذا در حیوانات در وعده‌های غذای با اندازه‌ها و زمانهای مشخص انجام می‌گیرد (۱۸ ، ۵). تعداد پلت‌های غذایی خورده شده نشان دهنده اندازه وعده غذایی است که با تقسیم کردن آن بر مدت زمان مصرف پلت‌های غذا در وعده‌های غذایی، سرعت غذا خوردن به دست می‌آید و سرعت غذا خوردن میزان فعالیت جوشی اخذ غذا را نشان می‌دهد (۳۴، ۱۴، ۱۳، ۱۲). مشخص کرده‌اند که هیستامین نورونی مغز در سرعت غذا خوردن نقش دارد چون با کاهش دادن میزان هیستامین از هسته سه قلو توسط آلفا - فلوئورومتیل هیستیدین، با افزایش مدت زمان خوردن وعده غذایی و بی‌اثر بودن بر اندازه وعده غذایی سرعت غذا خوردن کاهش یافته است. در حالی که با کاهش دادن میزان هیستامین از هسته بطنی - میانی هیپوتالاموس اندازه و طول مدت خوردن وعده غذایی افزایش یافته ولی سرعت غذا خوردن تغییر نکرده است و پیشنهاد کرده‌اند که هیستامین نورونی در هسته تری ژمینال و هسته بطنی - میانی به ترتیب اعمال جوشی بویژه سرعت غذا خوردن و حجم وعده‌های غذایی را کنترل می‌کنند (۳۴، ۱۳، ۱۲). از طرف دیگر تزریق داخل صفاقی آلفا - فلوئورومتیل هیستیدین در موشهای تغذیه شونده با پلت‌های غذایی سفت، سرعت غذا خوردن کاهش یافته است چون طول مدت زمان مصرف پلت‌های غذایی را بدون تغییر تعداد پلت‌های غذایی، افزایش داده است و در موشهای تغذیه شونده با پلت‌های نرم غذا، تعداد پلت‌ها و مدت مصرف آنها افزایش یافته است ولی سرعت غذا خوردن تغییری نکرده است و مطرح کرده‌اند که حس پروپریوسپتیو از حفره دهان ممکن است در تنظیم شاخصهای وعده غذایی از طریق نورونهای هیستامینرژیک مغز نقش داشته باشد (۳۴، ۱۲). نقش گیرنده‌های مرکزی هیستامینی مؤثر بر شاخصهای وعده غذایی به طور کامل مشخص نشده است به هر حال در طی مطالعه‌ای متعاقب تزریق کلرفنیرامین، پرومتازین و میرامین به داخل بطن سوم مغز فقط کلرفنیرامین موجب افزایش سرعت خوردن غذا به علت افزایش تعداد پلت‌های خورده شده در وعده اول غذا شده است و در تزریق سایمتیدین و فاموتیدین اثر معنی‌داری ایجاد نشده است (۱۴). علت بی‌اثر بودن هیستامین و آنتاگونیست‌های H_1 و H_2 آن بر سرعت غذا خوردن خرگوش در مطالعه حاضر می‌تواند احتمالاً از محل تزریق هیستامین و نوع حیوان به کار برده شده منشاء بگیرد. به هر حال تا کنون از اثر مستقیم هیستامین برونزاد در ارتباط با سرعت غذا خوردن گزارشی ارایه نشده است.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با افزایش دادن سطح فعالیت هیستامین مغزی در خرگوش یک اثر بی‌اشتهایی ایجاد می‌شود که از طریق گیرنده H_1 و نه H_2 مرکزی آن واسطه‌گری می‌شود. در ارتباط با اثر هیستامین نورونی مغز بر اخذ غذای حیوانات مختلف اثر تضعیفی آن به طور کامل مشخص شده است. چون تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در موشهای رت (۱۹،۱۰)، خرگوش (۳۷ ، ۱)، جوجه‌های گوشتی و مرغهای تخمگذار (۲۶ ، ۹)، گوسفند (۱۱) موجب کاهش اخذ غذا شده است. همچنین تزریق داخل صفاقی (۴۸ ، ۴۴) و تزریق داخل بطن مغزی (۴۸) هیستیدین (اسید آمینه پیش ساز هیستامین) اخذ غذا را در موشهای رت کاهش داده است. با مهار کردن آنزیم هیستامین N- متیل ترانسفراز توسط متوپرین، کاهش اخذ غذا در موشهای رت مشاهده شده است (۲۱، ۲۰). تزریق داخل صفاقی (۴۴) و داخل بطن مغزی (۴۳ ، ۱۴) آلفا - فلوئورومتیل هیستیدین موجب افزایش اخذ غذا در موشهای رت شده است. حتی تزریق زیر جلدی آلفا - فلوئورومتیل هیستیدین برای مدت دو هفته موجب افزایش غذا خوردن و افزایش وزن بدن در انتهای مدت زمان تجربه در موشهای رت شده است [illegible] معتقدند که اثر هیستامین مغزی بر اخذ غذا از طریق گیرنده‌های [illegible] به انجام می‌رسد چون تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین به تنهایی موجب افزایش اخذ غذا در خرگوش شده است و پیش تزریق آن از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری کرده است. در حالی که [illegible] یق داخل بطن مغزی سایمتیدین تأثیری نگذاشته و پیش تزریق آن اثر کاهش دهنده هیستامین را تضعیف نکرده است (۳۷ ، ۱). تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده H_1 هیستامین (۲ و ۳- تری فلوئورومتیل فنیل هیستامین) موجب کاهش اخذ غذا در رت شده است ولی تزریق آگونیست گیرنده H_2 (دیماپریت) تأثیری

نگذاشته است (۱۹). از تزریق کلرفنیرامین، پرومتازین، سایمتیدین و فاموتیدین به داخل بطن سوم مغز رت، فقط کلرفنیرامین موجب افزایش اخذ غذا شده است (۱۴،۳۳). و از طرف دیگر در جوجه‌های گوشتی و مرغهای تخمگذار پیش تزریق کلرفنیرامین و سایمتیدین از اثر کاهش دهنده هیستامین جلوگیری کرده‌اند (۹،۲۶). یافته‌های مطالعه حاضر در ارتباط با نقش گیرنده‌های H_1 مرکزی هیستامین در ایجاد بی‌اشتهایی هیستامینی، نتایج مطالعات دیگران را تأیید می‌کند. با در نظر گرفتن نتایج مطالعه حاضر می‌توان چنین اظهار نمود که با افزایش دادن میزان فعالیت هیستامین مغزی یک اثر مهاری از طریق گیرنده‌های H_1 مرکزی آن بر الگوهای مختلف رفتار تغذیه‌ای از جمله اشتها ایجاد می‌شود. بر این اساس می‌توان در درمان برخی از حالات بی‌اشتهایی از آنتی هیستامین‌های قابل عبور از سد خونی - مغزی استفاده کرد و یا با افزایش دادن میزان هیستامین مغز با به کارگیری محیطی هیستیدین و یا مهار کننده گیرنده H_3 هیستامین گیرنده پیش سیناپسی و مهار کننده آزاد شدن هیستامین (۳۵) راهی را برای پیشگیری و درمان چاقی پیدا نمود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از خانم صونا سیدنژاد کارشناس آزمایشگاه فیزیولوژی، خانم لادن واحدی مسؤل اینترنت و آقای محمد فرخی پور تشکر و قدردانی می‌شود.

References

۱. تمدنفرد، ا. (۱۳۷۸): اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین بر روی رفتار تغذیه‌ای در خرگوش، پایان نامه دکتری تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، شماره ۱۰۰، صفحه: ۶۳-۲۶.

۲. تمدنفرد، ا.، باباپور، و.، فرشید، ا.ع. (۱۳۸۰): اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین بر روی نسبت اخذ غذا به اخذ آب در خرگوش، مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۶ شماره ۲، صفحه: ۱۱۲-۱۰۷.

3. Babapour, V. and Tamaddonfard, E. (1999): The effect of ICV injection of histamine on water intake in the rabbit. In Proceeding of 26th world Veterinary congress, Lyon, France.
4. Bealer, S.L. (1999): Central neuronal histamine contributes to cardiovascular regulation. News Physiol. Sci., 14: 100-105.
5. Blundell, J.E. (1984): Serotonin and appetite. Neuropharmacol., 23: 1537-1552.
6. Brown, R.E., Stevens, D.R., and Hass, H.L. (2001): The physiology of brain histamine. Prog. Neurobiol. 63, 6: 637-672.
7. Carpenter, J.W., Mashima, T.Y., Gentz, E.J., and Harrenstein, L. (1995): Carring of rabbits: An overview and formulary. Vet. Med., 90, 4: 340-364.
8. Chen, Z., Sugimoto, Y., and Kamei, C. (1995): Effects of intracerebroventricular injection of histamine and its related compounds on rectal temperature in mice. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 17, 10: 664-675.
9. Denbow, D.M. (1997): ICV histamine decreases food intake in broilers and leghorns. In 86th annual meeting abstracts, Poult. Sci. 79, Suppl 11:176.
10. Doi, T., Sakata, T., Yashimatsu, H., Machidori, H., and Niki, N. (1994): Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats, Brain Res., 641: 311-318.
11. Driver, P.M., Forbes, J.M., and Scanes, C.G. (1979): Hormones, feeding and temperature in sheep follwing cerebroventricular injection of neurotransmitters and carbachol. J. Physiol. 290: 399-411.
12. Fujise, T., Yoshimatsu, H., Kurokawa, M. and Sakata, T. (1998): Satiation and masticatory function modulated by brain histamine in rats. Proc. Soc. Exp. Boil. Med, 217, 2: 228-234.
13. Fujise, T., Yoshimatsu, H., Kurokawa, M., and Sakata, T. (1998): Food consistency modulates eating volume and speed through brain histamine in rats. Brain Res. Bull. 32, 5: 555-559.
14. Fukagawa, K., Sakata, T., Shirashi, 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: R 605-R 611.
15. Hag, A., Bundrant, H. M., and Mercer, E.P. (1997): Histamine H_1 receptors found to exist in chicken brain. In 86th annual meeting abstracts, Poul. Sci. 76, Supp 11:181.
16. Iwase, M., Homma, I., Shioda, S., and Nakai, Y. (1993): Histamine immunoreactive neurons in the brain stem of the rabbit. Brain Res. Bull. 32, 3: 267-272.
17. Kanamura, M., Iwase, M., and Homma, I. (2001): Neuronal histamine release elicited by hyperthermina mediates tracheal dilation and pressor response. Am. J. Physiol. 280: R 1748-R 1754.
18. Krizova, E. (1996): Food intake and body weight in rats with daily food availability restrictions. Physiol. Behav. 60, 3: 791-794.
19. Lecklin, A., Etu-Seppala, P., Stark, H., and Tuomisto, L. (1998): Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H_1, H_2 and H_3 agonists on food and water intake and urine flow in wistar rats. Brain Res. 793: 279-288.
20. Lecklin, A., Tuomisto, L. (1998): The blockade of H_1 receptors attenuates the suppression of fooding and diuresis induced by inhibition of histamine catabolism. Pharmacol. Biochem. Behav. 59, 3: 753-758.
21. Lecklin, A., Tuomisto, L. and MacDonald, E. (1995): Metoprine, an inhibitor of histamine N-methyl-o-transferase but not catechol-methyl transferase, suppresses feeding in satiated and food deprived rats. Methods Find. Clin. Exp. Pharmacol. 17: 47-52.
22. Leibowitz, S.F., (1991): Brain neurochemical system controlling apperire and body weight. In: Obesity and cachexia. Edited by N.J., Rothwell and M.J. Stock. Jhon Willey and Sons, Ltd. New York, USA PP: 33-44.

23. Leibowitz, S.F. (1992): Neurochemical-neuroendocrine system in the brain controlling macronutrient intake and metabolism. Trends In Neurosci. 15, 12: 461-496.
24. Leibowitz, S.F., and Stanley, B.G. (1986): Neurochemical controls of appetite. In: Feeding behavior: Neural and humoral controls, Edited by R.C., Rittr, S., Ritter, and C.D., Barnes, Academic Pess, Inc, New york, USA, PP: 191-234.
25. Martin, R.J., Douglas –White, B., and Hulsey, M.J. (1991): The regulation of body weight. American Scientists, 79: 528-541.
26. Meade, S., and Denbow, D.M. (2001): Feeding, drinking and temperature responses of chicken to intracerebroventricular histamine Physiol. Behav., 73, 1-2: 65-73.
27. Monti, J.M. (1993): Involvement of histamine in the control of waking state. Life sci., 53: 1331-1338.
28. Morimoto, T., Yamamoto, Y., and Yamamodani, A. (2001): Brain histamine and feeding behavior. Behav. Brain Res., 124, 2: 145-150.
29. Nguyen, T., Shapiro, D.A., and O Dowd, B.F. (2001): Discovery of a novel member of the histamine receptor family. Mol. Pharmacol. 59, 3: 427-433.
30. Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., and Wada, H. (1994): Neuropharmacology of histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. Neurobiol. 42: 685-702.
31. Orthen-Gambill. N., Salomon, M. (1992): FMH-induced decrease in central histamine levels produces increased feeding and body weight in rats. Physiol. Behav., 51: 891-893.
32. Philips, D.S. (1978): Basic statistics for health students. W.H., Freeman and Company, New York, USA PP: 98-103.
33. Sakata, T. (1991): Feeding behavior. In: Histaminergic Neurons, Morphology and Function. Edited by T., Watanabe, and H. Wada, Boca Raton, FL: CRC, New York, USA, PP: 297-313.
34. Sakata, T., and Yoshimatsu, H. (1995): Homeostatic maintenance regulated by hypothalamic neuronal histamine. methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 17 C: 51-56.
35. Schwartz, J.C., Arrang, J.M., Garbary, M., Pollard, and Ruat, M. (1991): Histaminergic transmission in the mammalian brain. Physiol. Rev. 71, 1: 1-50.
36. Suckow, M.A., and Douglas, F.A. (1997): The Laboratory Rabbit. CRC Press, Boca Raton, New York, USA.
37. Tamaddonfard, E., Babapour, V. and Farshid, A.A. (1999): Effects of ICV injection of histamine on food intake in rabbits. In Proceeding of 26th world Veterinary Congress, Lyon, France.
38. Tamaddonfard, E., Hajieghrary, N. (2000): The effects of ICV injection of ranitidine – histamine on the some of behavior in rabbits. In Proceeding of First Iranian Congress of Veterinary Basic Sciences, Tehran, Iran, PP: 311.
39. Tamaddonfard, E., Morady, B. (2000): The effects of ICV injection of histamine on the some of behavior in rabbits. In Proceeding of First Iranian Congress of Veterinary Basic Sciences, Tehran, Iran, PP: 315.
40. Tamaddonfard, E., Parsa, A., and Behjat, B. (2000): The effects of ICV injection of cimetidine and histamine on pain response in the rabbits. In Procceeding of 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol. Shiraz, Iran, PP: 1-104.
41. Tamaddonfard, E., Reyhani, S., and Azimpouran, A. (2001): The central effects of chlopheniramine and histamine on pain behavior in the rabbits. In Proceeding 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol, P: 2-22, Shiraz, Iran.
42. Tamaddonfard, E., Seiedneghad, Y.s. (2001): The central effects of intracerebroventricular injection of histamine on body temperature in the rabbit. In Proceeding of 15th Iranian Congress of Physiol. Pharmacol, PP: 4-2, Shiraz, Iran.
43. Tuomisto, L., Yamatodani, A. and Airaksinen, M.M. (1994): Inhibition of brain histamine synthesis increases food intake and attenuates vassopressin response to salt loading in rats. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol., 16: 355-359.
44. 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): 1519-1520.
45. Wada, H., Inagaki, N., Yamatodani, A., and Watanbe, T. (1911): IS the histaminergic neuron system a regulatory center for whole – brain activity? Trends In Neurosci., 14: 4415-4418.
46. Woods, S.C., Seely, R.J., Porte, J.D., and Schwartz, M.W. (1998): Signals that regulate food intake and energy homeostasis. Science, 280: 1378-1383.
47. Wouterlood, F.C., and Steinbusch, H.W.M. (1991): Afferent and efferent fiber connections of histaminergic neurons in the rat brain. Histaminergic neurons, morphology and Function. Ebited by T., Watanabe, and H.Wada, Boca Raton, FL: CRC, New York, USA, PP: 145-161.
48. Yoshimatsu, H., Chiba, S., Tajima, D., Akehi, Y., and Sakata, T. (2002): Histidine suppresses food intake through its conversion into neuronal histamine. Exp. Biol. med. 227, 1: 63-68.