

اثرات تزریق داخل بطن مغزی آنتاگونیست های H1 و H2 هیستامین بر اخذ غذای خرگوشهای با تغذیه آزاد و محروم از غذا

دکتر غلامرضا وفایی سیاح^۱ دکتر اسماعیل تمدنفر^{۲*} دکتر رسول شهروز^۲

دریافت مقاله: ۲۸ اردیبهشت ماه ۱۳۸۳
پذیرش نهایی: ۴ آذرماه ۱۳۸۳

Effect of intracerebroventricular injection of histamine H1 and H2 antagonists on food intake in freely feeding and food-deprived rabbits

Vafaeyesaiah, G.,¹ Tamaddonfard, E.,² Shahrooz, R.²

¹Department of Physiology, ²Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Urmia, Urmia-Iran.

Objective: To investigate the role of central histamine H1 and H2 receptors on food intake in freely feeding and food - deprived rabbits.

Design: Experimental study.

Animals: Forty - two male New Zealand white rabbits weighing between 2.5 - 3 Kg.

Procedure: A 23- gauge, 18mm long stainless steel guide cannula was surgically implanted into the lateral ventricle of brain. Intracerebroventricular injections of normal saline (control), promethazine and ranitidine at the same doses of 50, 100 and 200 µg /rabbit in a volume of 5 µl were performed using a 25 µl Hamilton's syringe. Cumulative food intake was measured in freely feeding and food - deprived rabbits at the 0.5, 1, 2, 3, 6 and 24h after injections.

Statistical analysis: Paired t-test, Factorial ANOVA and Duncan's test.

Results: Food deprivation for 16h increased 0.5, 1, 2, 3 and 6h cumulative food intake. In freely feeding rabbits, promethazine (50 µg) had no effect on food intake, and at the dose of 100 µg increased 1 and 2h feeding after injection, but at the dose of 200 µg increased 2 and 3h post-injection food intake. In the 16h food- deprived rabbits promethazine (50, 100 and 200 µg) had no effect. Ranitidine at the doses of 50, 100 and 200 µg produced no significant changes on food intake in both freely feeding and food- deprived rabbits. Promethazine did not exert any significant effects on the 6 and 24h post- injection food intake.

Conclusion: Based on the results of the present study it is concluded that the blockade of central H1 but not H2 receptors induce a short- lasting excitatory effect on food intake. Thus, central H1 receptor may have an important role in the central control of feeding behavior. *J.Fac.Vet.Med. Univ. Tehran. 60,3:277-282,2005.*

Keywords: brain, histamine, food intake, freely feeding, food deprivation, rabbits.

Corresponding author's email: e_tamaddonfard@yahoo.com

هدف: بررسی نقش مرکزی گیرنده های H1 و H2 هیستامین بر اخذ غذا در خرگوشهای با تغذیه آزاد و محروم از غذا.

طرح: مطالعه تجربی.

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

روش: قرار دادن کانول راهنما از جنس فلز زنگ نزن به شماره ۲۳ و بطول ۱۸ میلیمتر در داخل بطن جانبی مغز خرگوش، انجام دادن تزریقات داخل بطن مغزی سالیین نرمال (کنترل) و پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر ۵۰ و ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم به هر خرگوش به حجم ۵ میکرولیتر به وسیله سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری، ثبت کردن اخذ غذا در ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریقات در خرگوشهای با تغذیه آزاد و با محرومیت غذایی ۱۶ ساعته.

تجزیه و تحلیل آماری: آزمون تی - زوج، آنالیز واریانس عاملی و آزمون دانکن.

نتایج: محرومیت ۱۶ ساعته از غذا خوردن، موجب افزایش اخذ غذا در ۰/۵، ۱، ۲، ۳ و ۶ ساعت شد. در حیوانات با تغذیه آزاد، پرومتازین در مقدار ۵۰ میکروگرم، بر اخذ غذا اثر نگذاشت در حالی که در مقدار ۱۰۰ میکروگرم موجب افزایش اخذ غذای یک و دو ساعت پس از تزریق شد و در مقدار ۲۰۰ میکروگرم اخذ غذای دو و سه ساعت پس از تزریق را افزایش داد. در حیوانات محروم از غذا خوردن، پرومتازین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) اثری بر اخذ غذا نگذاشت. رانیتیدین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم در اخذ غذای هیچ کدام از دو گروه حیوانات با تغذیه آزاد و محروم از غذا تغییر معنی داری ایجاد نکرد. پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر اخذ غذای ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریقات اثر نگذاشتند.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر میتوان مطرح نمود که با مهار کردن گیرنده های H1 و نه H2 مرکزی هیستامین، اثر تحریکی کوتاه مدت بر اخذ غذا در خرگوشهای با تغذیه آزاد ایجاد می شود. بنابراین گیرنده های H1 مرکزی نقش مهمی در کنترل رفتار تغذیه ای توسط هیستامین دارند. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۱۳۸۴، دوره ۶۰، شماره ۳، ۲۸۲-۲۷۷.

واژه های کلیدی: هیستامین، مغز، اخذ غذا، تغذیه آزاد، محرومیت از غذا، خرگوش.

در قسمتهای مختلف سیستم عصبی مرکزی وجود و انتشار سه نوع گیرنده H1، H2 و H3 هیستامین مشخص شده است (۲۰). مهار و یا فعال کردن این گیرنده ها بسیاری از اعمال تنظیمی مغز از جمله خواب و بیداری، تحریک مغز، فعالیت های قلب و عروق (۶)، تنظیم درجه حرارت بدن (۵)، و رفتار (۴) را تحت تاثیر قرار می دهند. در سالهای اخیر مطرح شده است که با فعال و یا مهار شدن گیرنده های H1 هیستامین، اخذ غذا تحت تاثیر قرار می گیرد چون تزریق کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1)

۱) گروه فیزیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.

۲) گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.

* نویسنده مسؤول: e_tamaddonfard@yahoo.com



در داخل بطن بود. در اطراف کانول بر روی استخوان دو عدد پیچ ریز از جنس فولاد زنگ نزن بسته و روی پیچها و اطراف کانول با سیمان دندانپزشکی پوشانده شد و یک تکه سیم از جنس کانول به طول ۱۸/۵ میلیمتر برای جلوگیری از خروج مایع مغزی نخاعی در داخل کانول قرار داده شد. در پایان کانول گذاری، خرگوشها مقدار ۶۰۰۰۰ واحد پنی سیلین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به طریق داخل عضلانی دریافت کردند. در این تجربه پودر پرومتازین هیدروکلراید و یا رانیتیدین هیدروکلراید (مرک، آلمان) در سالیین نرمال حل و در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم به ازای هر خرگوش در حجم ۵ میکرولیتر و در مدت ۳۰ - ۲۰ ثانیه با سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری متصل به یک لوله پلی اتیلنی به طول ۶۰ سانتیمتر حاوی سر سوزن تزریق شماره ۲۸ در یک انتها، تزریق شدند. در حیوانات با تغذیه آزاد، ۱۵ دقیقه قبل از تزریق ظرف غذا از قفس برداشته شد و ۱۵ دقیقه پس از تزریق، غذای وزن شده در اختیار حیوانات قرار گرفت. در حیوانات با برنامه محرومیت غذایی، ظرف غذا و نه آب از ساعت ۱۶ تا ساعت ۸ روز بعد به مدت ۱۶ ساعت از قفس برداشته شد و ۱۵ دقیقه پس از تزریق ظرف غذا با غذای وزن شده به قفس متصل شد. پس از تزریق داخل بطن مغزی، اخذ غذای تجمعی در زمانهای ۵/۱، ۲، ۳، ۶ و ۲۴ ساعت به وسیله ترازوی دیجیتال تا حد ۰/۱ گرم اندازه گیری شد. تعداد خرگوش در هر گروه تیماری شش قطعه بود. هر کدام از خرگوشها، دوز روز پس از انجام آزمایش در برنامه با تغذیه آزاد، وارد برنامه محرومیت غذایی ۱۶ ساعته شد. چون هر خرگوش در برنامه تغذیه آزاد شاهد برنامه محرومیت غذایی بود داده‌ها ابتدا در هر تزریق بین حالت‌های تغذیه آزاد و محروم از غذا با آزمون تی-زوج (paired t-test)، سپس برای بررسی اختلافات بین محلول‌های تزریق شده در هر دو برنامه مذکور با آنالیز واریانس عاملی (factorial ANOVA) و آزمون دانکن (Duncan test) تجزیه و تحلیل شدند (۱۷). در نمودارها و جدول داده‌ها بصورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین (Mean \pm SEM) آورده شده‌اند و در سطح معنی دار $p < 0/05$ ارزیابی گردیده‌اند.

نتایج

محرومیت غذایی به مدت ۱۶ ساعت موجب افزایش معنی دار ($p < 0/05$) اخذ غذا در نیم ساعت پس از ارائه غذا به حیوانات شد. تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (۵۰ میکروگرم) تغییر معنی داری در اخذ غذای نیم ساعت متعاقب تزریق در هر دو گروه حیوانات با تغذیه آزاد و محروم از غذا ایجاد نکرد. تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (۲۰۰ و ۱۰۰ میکروگرم) اگر چه باعث کاهش اخذ غذای نیم ساعت پس از تزریق از هر دو گروه مذکور شدند ولی در مقایسه با گروه دریافت کننده سالیین نرمال (کنترل) و سایر گروهها اختلاف معنی دار نشان ندادند. تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین (۲۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰ میکروگرم) تغییر معنی داری در اخذ غذای نیم ساعت در حیوانات با برنامه غذایی آزاد و محروم از غذا ایجاد نکرد. بین دو گروه با تغذیه آزاد و محروم از غذا، متعاقب تزریق، اختلاف معنی دار ($p < 0/05$) در اخذ غذای نیم ساعت مشاهده شد (نمودار ۱).

محرومیت غذایی به مدت ۱۶ ساعت موجب افزایش معنی دار ($p < 0/05$) اخذ غذا در یک ساعت پس از ارائه غذا به حیوانات شد. در حیوانات با تغذیه آزاد، تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین در مقدار ۵۰ میکروگرم اثر نگذاشت و در مقدار ۱۰۰

همچنین تزریق داخل بطن مغزی میپرامین (آنتاگونیست گیرنده H1) اخذ غذا را در موشهای رت افزایش داده است در حالی که تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده H1.

۲-۳- تری فلونورومتیل فنیل هیستامین (FMPH) موجب کاهش اخذ غذا در موشهای رت شده است (۱۰). در یک مطالعه دیگر از کاهش اخذ غذا توسط متوپرین (افزایش دهنده هیستامین مغزی با مهار کردن آنزیم هیستامین - N-متیل ترانسفراز) با تزریق بعدی میپرامین جلوگیری شده است (۱۱). در خرگوش تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین باعث افزایش کوتاه مدت در اخذ غذا شده است (۲). در کنترل رفتار تغذیه ای برای گیرنده‌های H2 نقشی قائل نشده‌اند چون تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین و فاموتیدین (آنتاگونیست‌های گیرنده H2) تغییراتی در اخذ غذای موشهای رت ایجاد نکرده‌اند (۸). هم چنین تزریق لامیتیدین (آگونیست گیرنده H2) به داخل بطن جانی مغز موشهای رت تاثیری بر اخذ غذا نگذاشته است (۱۰). تزریق داخل بطن مغزی سایمتیدین (آنتاگونیست گیرنده H2) تغییر معنی داری در اخذ غذای خرگوش ایجاد نکرده است (۲) گیرنده‌های H3 که از نوع پیش سیناپسی بوده و بصورت اتوکرین آزاد شدن هیستامین را کنترل می‌کنند، مطرح کرده‌اند که در تنظیم اخذ غذا نقش دارند چون تزریق داخل بطن مغزی تیو پرامید (آنتاگونیست گیرنده H3 و افزایش دهنده هیستامین مغزی) اخذ غذا در موشهای رت را کاهش داده است در حالی که تزریق داخل بطن مغزی آر-آلفا-متیل هیستامین (RAMH، آگونیست گیرنده H3 و کاهش دهنده هیستامین مغزی) تغییر معنی داری در اخذ غذای موشهای رت ایجاد نکرده است (۱۰). با در نظر گرفتن یافته‌های مذکور، در این مطالعه اثرات تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (آنتاگونیست گیرنده H1) و رانیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H2) بر اخذ غذای خرگوشهای با تغذیه آزاد و محروم از غذا بررسی شده است.

مواد و روش کار

در این تجربه از تعداد ۴۲ سر خرگوش سفید نیوزیلندی نر با وزن بین ۳ - ۲/۵ کیلوگرم استفاده شد. حیوانات از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه و به طور انفرادی در قفسهای آلومینیومی در آزمایشگاه با درجه حرارت ۲۳ - ۲۱ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت نگهداری شدند. غذای پلتهی استاندارد وزن شده دو بار در روز در ساعات ۸ و ۱۶ در اختیار حیوانات قرار گرفت و آب به طور آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت.

پس از سپری شدن دوره سازگاری ۱۵ روزه، حیوانات با تزریق داخل عضلانی کتامین (۴۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و در دستگاه استریو تاکسی (شرکت استنولتینگ، امریکا) قرار داده شدند. شکافی در پوست فرق سر به منظور مشخص کردن برگماداده شد سپس توسط مته برقی سوراخی به قطر تقریبی یک میلیمتر در فاصله ۴ - ۳/۵ میلیمتری جانب خط وسط ایجاد و کانول فلزی زنگ نزن راهنما به شماره ۲۳ و به طول ۱۸ میلیمتر در عمق ۵/۵ - ۵ میلیمتر از سطح پشتی استخوان سر به آرامی در داخل بطن جانی مغز قرار داده شد. خروج مایع مغزی نخاعی از انتهای کانول دلیل بر صحت قرار گرفتن کانول



جدول ۱- مقادیر اخذ غذا در ۶ و ۲۴ ساعت پس از تزریقات داخل بطنی مغزی آنتی هیستامینها در خرگوشهای با تغذیه آزاد و محروم از غذا.

رانیتیدین (۲۰۰ میکروگرم)	رانیتیدین (۱۰۰ میکروگرم)	رانیتیدین (۵۰ میکروگرم)	پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم)	پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم)	پرومتازین (۵۰ میکروگرم)	سالمین نرمال		
۱۷/۹±۱/۷	۱۸/۵±۲/۵	۱۷±۲/۳	۱۶/۶±۱/۸	۱۵/۵±۱/۷	۱۸/۱±۲/۷	۱۷/۲±۲/۴	تغذیه آزاد	مقادیر اخذ غذا در ۶ ساعت پس از تزریق
۲۷/۸±۲/۲	۲۵/۱±۲/۸	۲۹±۲/۷	۲۴/۹±۲/۸	۲۳/۷±۲/۴	۲۶/۸±۲/۹	۲۸/۸±۳/۲	محروم از غذا	
۸۴/۵±۸/۹	۷۷/۴±۶/۶	۷۹/۶±۷/۵	۸۴/۴±۵/۷	۸۶±۷/۱	۷۳/۹±۶/۳	۸۱/۹±۷/۱	تغذیه آزاد	مقادیر اخذ غذا در ۲۴ ساعت پس از تزریق
۷۹/۹±۶/۱	۸۲/۲±۷/۱	۷۷±۵/۸	۸۸/۴±۸/۲	۸۲/۳±۷/۴	۷۸/۷±۷	۷۶/۳±۶/۵	محروم از غذا	

(* در مقایسه با خرگوشهای با تغذیه آزاد ($P < 0.05$)).

غذا در سه ساعت پس از ارائه غذا به حیوان شد. در حیوانات با تغذیه آزاد، تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم) تغییر معنی داری در اخذ غذای سه ساعت پس از تزریق ایجاد نکرد در حالی که پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) موجب افزایش معنی دار اخذ غذا در سه ساعت پس از تزریق شد. بین اثر پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم) و پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) اختلاف معنی دار در اخذ غذای سه ساعت مشاهده نشد. تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) تغییر معنی داری ایجاد نکرد. در حیوانات محروم از غذا، تزریقات داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر مساوی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم تغییر معنی داری در اخذ غذای سه ساعت پس از تزریق ایجاد نکردند. بین گروههای با تغذیه آزاد و محروم از غذا، متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالمین نرمال (کنترل)، پرومتازین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) و رانیتیدین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) در اخذ غذای سه ساعت پس از تزریق اختلافات معنی دار ($P > 0.05$) بروز کرد (نمودار ۴).

محرومیت از غذا به مدت ۱۶ ساعت باعث افزایش معنی دار ($P > 0.05$) اخذ غذا در مدت ۶ ساعت پس از ارائه غذا به حیوان شد ولی در اخذ غذای ۲۴ ساعت بین گروههای با تغذیه آزاد و محروم از غذا اختلاف معنی دار مشاهده نشد. در هر دو گروه مذکور تزریقات داخل بطن مغزی سالمین نرمال (کنترل)، پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، در اخذ غذای ۶ ساعت و ۲۴ ساعت پس از تزریقات، اختلافات معنی دار مشاهده نشد (جدول ۱).

بحث

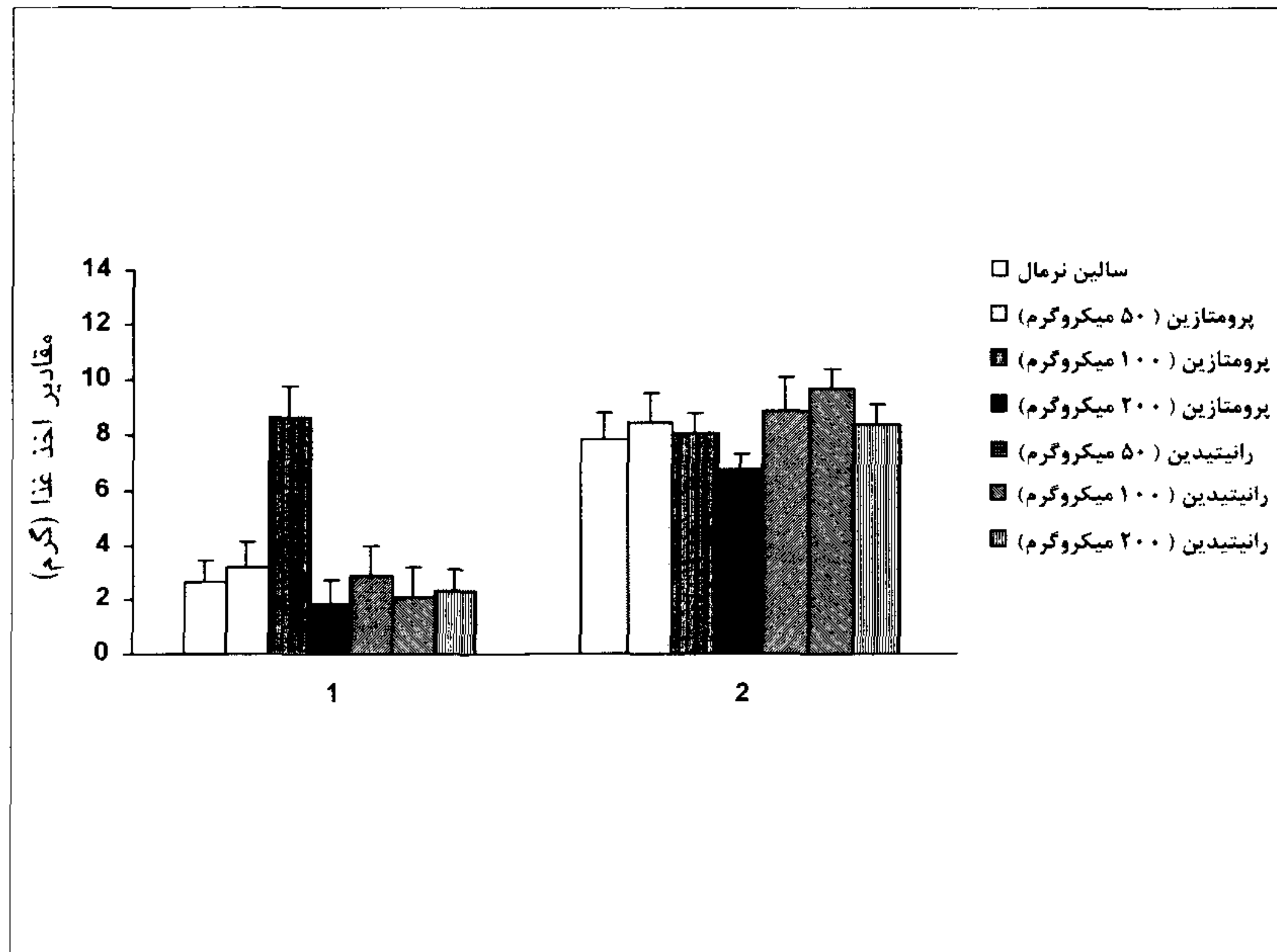
نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در خرگوش محرومیت غذایی به مدت ۱۶ ساعت موجب افزایش اخذ غذا پس از ارائه غذا به حیوان شد. محرومیت از غذا به عنوان یک عامل فیزیولوژیک محرک اشتها محسوب شده و در تحقیقات مربوط به تغییرات مغزی میانجی‌های عصبی دخیل در رفتار تغذیه‌ای به کار گرفته می‌شود. متعاقب محرومیت غذایی به علت فعال شدن محیطی عوامل تحریک‌کننده اشتها و انتقال آنها به مغز تغییرات میانجی‌های عصبی در مغز ایجاد می‌شود که می‌توانند اخذ غذای متعاقب محرومیت غذایی را تحت تاثیر قرار بدهند (۱۲). بعنوان مثال بدنال ۲۴ ساعت محرومیت غذایی در موشهای رت، میزان نوروپپتید Y در نورونهای مرکز گرسنگی افزایش یافته است و غذا خوردن متعاقب محرومیت غذایی موجب کاهش

میکروگرم موجب افزایش معنی دار ($p < 0.05$) اخذ غذا در یک ساعت پس از تزریق شد در حالی که پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) موجب کاهش غیر معنی دار در مقایسه با سالمین نرمال (کنترل) و کاهش معنی دار ($p < 0.05$) در مقایسه با مقدار ۱۰۰ میکروگرم از پرومتازین، در اخذ غذای یک ساعت پس از تزریقات شد. متعاقب تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم تغییر معنی داری در اخذ غذای یک ساعت پس از تزریق مشاهده نشد. در حیوانات با محرومیت غذایی تزریقات داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر مساوی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم تغییرات معنی داری در اخذ غذای یک ساعت پس از تزریق ایجاد نکردند اگر چه پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) موجب کاهش غیر معنی دار در اخذ غذای یک ساعت پس از تزریق شد. بین گروههای با تغذیه آزاد و محروم از غذا متعاقب تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم)، در اخذ غذای یک ساعت اختلاف معنی دار مشاهده نشد. در حالی که بین دو برنامه غذایی مذکور، متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالمین نرمال (کنترل)، پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) و رانیتیدین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم)، در اخذ غذای یک ساعت، اختلافات معنی دار ($p < 0.05$) بودند (نمودار ۲).

محرومیت از غذا به مدت ۱۶ ساعت، موجب افزایش معنی دار ($p < 0.05$) در اخذ غذای دو ساعت پس از ارائه غذا به حیوانات با تغذیه آزاد، پرومتازین (۵۰ میکروگرم) اثر معنی دار ایجاد نکرد در حالی که پرومتازین (۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) موجب افزایش معنی دار ($p < 0.05$) اخذ غذا در دو ساعت پس از تزریق شد. بین دو مقدار مذکور پرومتازین در جهت افزایش اخذ غذا اختلاف معنی دار مشاهده نشد. تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) در اخذ غذای دو ساعت پس از تزریق تغییر معنی داری ایجاد نکرد. در حیوانات محروم از غذا تزریقات داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین در مقادیر ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم، در اخذ غذای دو ساعت پس از تزریق اختلاف معنی دار مشاهده نشد. بین گروههای با تغذیه آزاد و محروم از غذا، متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی پرومتازین (۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) تغییرات اخذ غذا در دو ساعت پس از تزریق معنی دار نبود. در حالی که متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالمین نرمال (کنترل)، پرومتازین (۵۰ میکروگرم) و رانیتیدین (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم) اختلافات معنی دار بین دو گروه مذکور مشاهده شد (نمودار ۳).

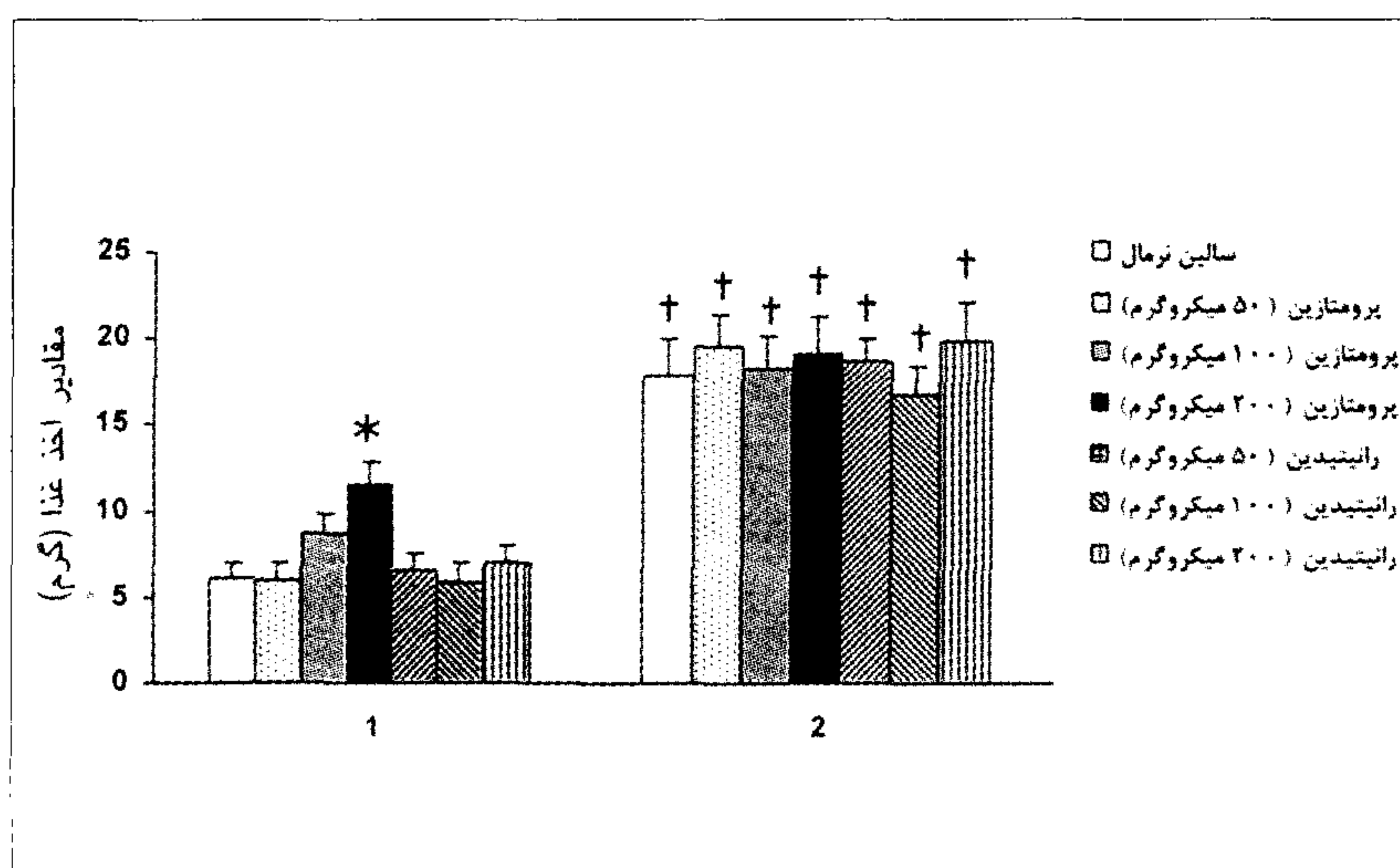
محرومیت از غذا به مدت ۱۶ ساعت موجب افزایش معنی دار ($p < 0.05$) اخذ



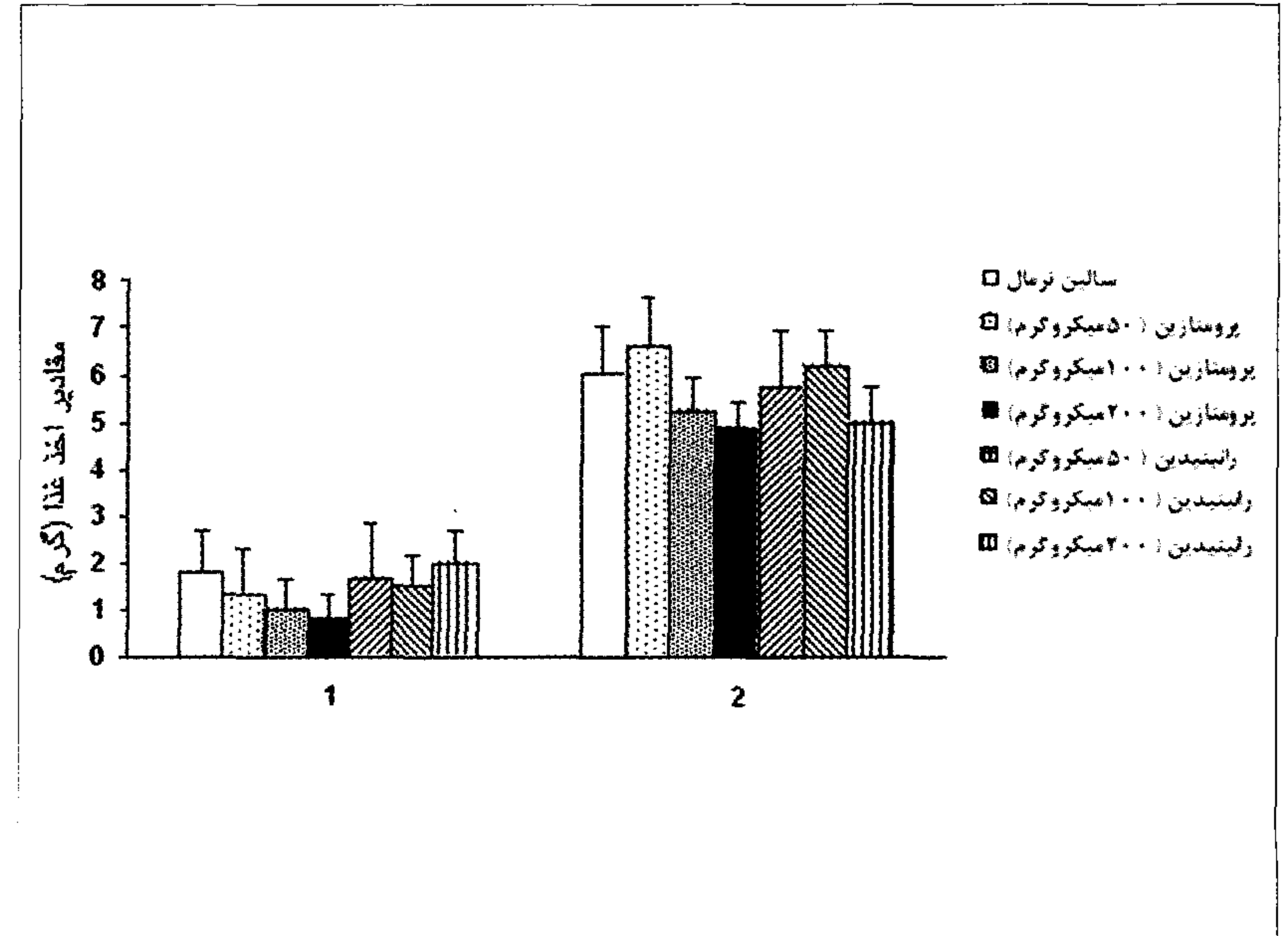


نمودار ۲- مقادیر اخذ غذا در یکساعت متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالیین نرمال، پرومتازین و رانیتیدین در خرگوشهای با تغذیه آزاد (۱) و محروم از غذا (۲).
* در مقایسه با بقیه گروهها در حیوانات با تغذیه آزاد ($P < 0.05$). † در مقایسه با خرگوشهای با تغذیه آزاد ($P < 0.05$).

کلرفنیرامین، میپیرامین و پرومتازین (آنتاگونیستهای H1) به داخل بطن سوم مغز موشهای رت، اخذ غذا به طور قوی با کلرفنیرامین و تا حدودی توسط میپیرامین و پرومتازین برای مدت کوتاهی تحریک شده است در حالی که از تزریق آنتاگونیستهای گیرنده H2 شامل سایمتیدین، رانیتیدین و فاموتیدین اثر معنی داری در اخذ غذا مشاهده نشده است (۸). اثرات مشابه متعاقب تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین و سایمتیدین در خرگوش نیز به دست آمده است (۲). متعاقب فعال نمودن گیرندههای H1 با تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده H1، ۲- تری فلونورومتیل فینیل هیستامین (FMPH)، کاهش اخذ غذا و با مهار کردن این گیرنده با تزریق داخل بطن مغزی میپیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1) افزایش اخذ غذا گزارش شده است (۱۰). مهار کردن گیرندههای H1 بوسیله میپیرامین از کاهش اخذ غذایی ناشی از تزریق متوپرین جلوگیری کرده است، متوپرین آنزیم هیستامین - N- متیل ترانسفراز را مهار کرده و موجب افزایش هیستامین مغزی می شود (۱۱). در تنظیم ۲۴ ساعته رفتار تغذیه ای نیز گیرندههای H1 نقش دارند چون تزریق کلرفنیرامین به داخل بطن سوم مغز موشهای رت موجب افزایش نسبت اخذ



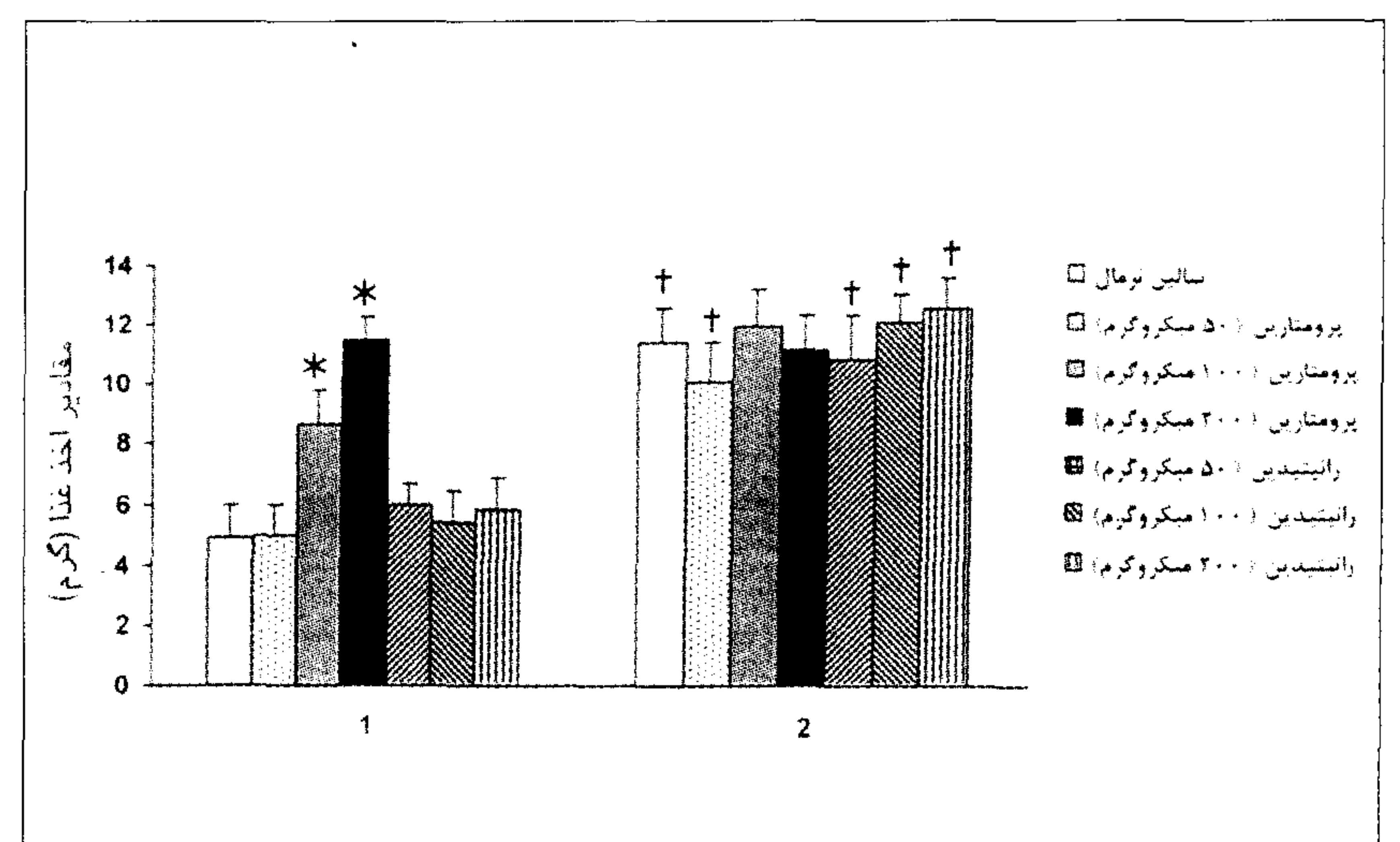
نمودار ۴- مقادیر اخذ غذا در سه ساعت متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالیین نرمال، پرومتازین و رانیتیدین در خرگوشهای با تغذیه آزاد (۱) و محروم از غذا (۲).
* در مقایسه با بقیه گروهها منهای پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم) در حیوانات با تغذیه آزاد ($P < 0.05$). † در مقایسه با خرگوشهای با تغذیه آزاد ($P < 0.05$).



نمودار ۱- مقادیر اخذ غذا در نیم ساعت متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالیین نرمال، پرومتازین و رانیتیدین در خرگوشهای با تغذیه آزاد (۱) و محروم از غذا (۲).
† در مقایسه با خرگوشهای با تغذیه آزاد ($P < 0.05$).

آن شده است (۱۸). مشخص شده است که متعاقب تزریق آنتی بادی نوروپپتید Y به داخل بطن سوم مغز اخذ غذا در موشهای رت گرسنه کاهش یافته است (۹). هم چنین با تزریق نوروپپتید Y به داخل هسته های درگیر در کنترل رفتار تغذیه ای، اخذ غذا در حیوانات سیر و گرسنه تحریک شده است (۲۱). به نظر می رسد که گرسنگی ناشی از ۱۶ ساعت محرومیت غذایی در مطالعه حاضر بعنوان یک فاکتور فیزیولوژیک با تغییرات میانجی های عصبی در مغز موجب تحریک اخذ غذا در خرگوش شده است که با یافته های سایر محققین در زمینه اثرات محرومیت غذایی بر رفتار تغذیه ای حیوانات مطابقت دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که با مهار کردن گیرنده های H1 مرکزی هیستامین یک اثر تحریکی کوتاه مدت بر اخذ غذای حیوانات با تغذیه آزاد و نه محروم از غذا ایجاد شده است در حالی که با مهار کردن گیرنده های H2 مرکزی هیستامین اثری بر اخذ غذا در هر دو گروه مذکور مشاهده نشد. بر اساس مطالعات فارماکولوژیک و با استفاده از آنتاگونیستها و آگونیستهای گیرنده های H1، H2 هیستامین مشخص کرده اند که گیرنده های H1 به طور عمده و گیرنده های H2 تا حدود بسیار کمی در کنترل جنبه های مختلف رفتار تغذیه ای دخالت می کنند. در تزریق



نمودار ۳- مقادیر اخذ غذا در دو ساعت متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی سالیین نرمال، پرومتازین و رانیتیدین در خرگوشهای با تغذیه آزاد (۱) و محروم از غذا (۲).
* در مقایسه با بقیه گروهها در حیوانات با تغذیه آزاد ($P < 0.05$). † در مقایسه با خرگوشهای با تغذیه آزاد ($P < 0.05$).

و تحریک شده بازی می کنند این اثر علیرغم وجود اثرات آنتی کولینرژیک و آنتی سروتونرژیک آنتاگونیست های H1، تا حدود زیادی ناشی از اثرات آنتی هیستامینی آن است چون در خرگوش های با سه ساعت محرومیت غذایی، تزریق به تنهایی کلرفنیرامین اخذ غذا را تحریک کرده و پیش تزریق کلرفنیرامین قبل از هیستامین، از بی اشتها بی ناشی از هیستامین جلوگیری کرده است (۱، ۲).

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از ریاست محترم دانشکده دامپزشکی در جهت تامین اعتبار مالی و از کمک های تکنیکی خانم صنونا سیدنژاد و آقای سیامک چراغیان تشکر و قدردانی می شود.

References

۱. تمدنفر، ا. (۱۳۷۸): اثرات تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین بر روی رفتار تغذیه ای در خرگوش، پایان نامه دکتری تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، شماره ۱۰۰، صفحه: ۶۳ - ۲۶.
۲. تمدنفر، ا. و باباپور، و. (۱۳۸۱): رفتار تغذیه ای در خرگوش متعاقب تزریقات داخل بطنی مغزی هیستامین و آنتاگونیست های H1 و H2 آن. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران. ۱۸: ۵۷ - ۱۳.
۳. تمدنفر، ا.، باباپور، و. و فرشید، ا. (۱۳۸۰): اثرات تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین بر روی نسبت اخذ غذا به اخذ آب در خرگوش. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران. ۵۶: ۱۱۲ - ۱۰۷.
۴. تمدنفر، ا.، حاجی اقراری، ن. و مرادی، ب. (۱۳۸۱): اثرات مرکزی هیستامین و آنتاگونیست های H1 و H2 آن بر رفتار در خرگوش. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران. ۵۴: ۵۷ - ۴۹.
۵. تمدنفر، ا. و سید نژاد، ص. (۱۳۸۱): تاثیر مرکزی هیستامین و آنتی هیستامینها بر درجه حرارت بدن در خرگوش. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران. ۱۲: ۵۷ - ۷.
6. Brown, R.E., Stevens, D.R. and Hass, H.L. (2001): The physiology of brain histamine. *Prog. Neurobiol.*, 63:637-672.
7. Doi, T., Sakata, T., Yoshimatsu, H., Machidori, H., Kurokawa, M. and Niki, N. (1994): Hypothalamic neuronal histamine regulates feeding circadian rhythm in rats. *Brain Res.*, 641:311-318.
8. Fukagawa K, Sakata T, Shiraishi T, Yoshimatsu H, Fujimato K, Ookuma K, and Wada H. (1989): Neuronal histamine modulates feeding behavior through H1-receptor in rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.*, 256:R605-R611.
9. Lamberti, P.D., Wilding, J.P.H., Comoy, E., Gilbey,

غذا در روز به کل اخذ غذا در ۲۴ ساعت شده است در حالی که فاموتیدین تاثیری نداشته است (۷). گیرنده های H1 و H2 در مورد ارتباط بین اخذ غذا و آب نقشی ندارند چون متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی کلرفنیرامین و سایمتیدین در موشهای رت و خرگوش ارتباط بین اخذ غذا و آب تغییری نکرده است (۳، ۸). حرکات مربوط به رفتار تغذیه ای مثل نزدیک شدن به ظرف غذا و حرکات در اطراف ظرف غذا نیز توسط گیرنده H1 تحت تاثیر قرار می گیرد چون تزریق داخل بطن مغزی کلرفنیرامین موجب افزایش فعالیت حرکتی در ارتباط با اخذ غذا در موشهای رت شده است در حالی که فاموتیدین اثری نگذاشته است (۷، ۸). با مطالعه در موشهای سوری (H1RKO) histamine H1 receptor knockout: حذف ژنتیکی گیرنده های H1 هیستامین) مشخص کرده اند که اثر برخی از هورمونهای دخالت کننده در کنترل اخذ غذا از طریق گیرنده های H1 به انجام می رسد چون اثری اشتها بی ناشی از آمیلین و لپتین در موشهای HIRKO مشاهده نشده است (۱۴، ۱۵). به هر حال در مطالعه حاضر، در خرگوشهای با تغذیه آزاد نقش گیرنده های H1 در کنترل اخذ غذا با سایر مطالعات هم خوانی دارد اما در خرگوشهای با محرومیت غذایی به نظر می رسد که تحریک اشتها بی ناشی از گرسنگی اثر برتر و پو شاننده نسبت به اثر تحریکی مهار گیرنده های H1 ایجاد می کند و برای بررسی بهتر نقش گیرنده های H1 در اخذ غذای متعاقب گرسنگی، تزریق داخل بطن مغزی هیستامین و یا آگونیست های گیرنده H1 ضروری است.

در مطالعه حاضر اثر تحریکی پرومتازین بر اخذ غذا در حیوانات با تغذیه آزاد با تاخیر صورت گرفته است به عبارت دیگر پرومتازین (۱۰۰ میکروگرم) بر اخذ غذای نیم ساعت اول و پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) بر اخذ غذای یک ساعت اول پس از تزریق اثر نگذاشته اند و در حیوانات با محرومیت غذایی پرومتازین (۲۰۰ میکروگرم) به طور غیر معنی دار موجب کاهش اخذ غذا در یک ساعت اول پس از تزریق شده است. اثر تاخیری پرومتازین در مقادیر بالا بر اخذ غذا احتمالاً از اثر ایجاد تسکین آنها پس از تزریق منشا می گیرد چون پس از تزریق پرومتازین و سپیروپتادین در مقادیر کم تحریک اخذ غذا و در مقادیر بالا اثر تسکینی را در موشهای رت مشاهده کرده اند (۱۶). البته در مطالعه حاضر پرومتازین در مقادیر کم تاثیری بر اخذ غذا نگذاشته است که شاید علت آن به نوع حیوان به کار برده شده مربوط می شود. اما در حیوانات محروم از غذا، گرسنگی ایجاد شده به احتمال زیاد اثر تسکینی پرومتازین را پوشانده است. در این مطالعه اثر تحریکی آنتاگونیست گیرنده H1 تا به حدی بود که در حیوانات با تغذیه آزاد، اخذ غذای یک و دو ساعت پس از تزریق را به حد اخذ غذای حیوانات محروم از غذا در همان ساعات رساند. که جدا از اثر تسکینی، خود می تواند دلیلی بر نقش گیرنده های H1 در کنترل اخذ غذا باشد.

مطالعه نتایج حاضر نشان میدهند که گیرنده های H2 نقشی در کنترل اخذ غذا ندارند اگر چه تزریق داخل بطن مغزی سایمتیدین قبل از هیستامین از کاهش اخذ غذای ناشی از هیستامین در جوجه های گوشتی و مرغهای تخمگذار جلوگیری کرده است (۱۳). بهر حال در سایر اعمال مرکزی هیستامین، مثل درد و رفتار شبه ترس نقشی را برای گیرنده های H2 مطرح کرده اند (۱۹، ۶).

به طور کلی از مطالعه حاضر می توان چنین نتیجه گیری نمود که گیرنده های H1 مرکزی هیستامین نقش بسیار بارزی در کنترل اخذ غذا در رفتار تغذیه ای خود بخودی



- S.G. and Bloom, S.R. (1993): A role for neuropeptide Y, dynorphin and noradrenaline in the central control of food intake after food deprivation. *Endocrinology*, 133:29-32.
10. Lecklin, A., Etu- Sepala, P., Stark, H., Tuomisto, L. (1998): Effects of intracerebroventricularly infused histamine and selective H1, H2 and H3 agonists on food and water intake and urine flow in wistar rats. *Brain Res.*, 793: 279-288.
11. Lecklin, A. and Tuomisto, L. (1998): The blockade of H1 receptors attenuates the suppression of feeding and diuresis induced by inhibition of histamine catabolism. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 59: 753-758.
12. Leibowitz, S.F. (1991): Brain neurochemical systems controlling appetite and body weight. In: *Obesity and cachexia*, Rothwell, N.J. and Stock, M.J. (Editors), Jhon Willey and Sons, Ltd, New York, USA, pp: 33-44.
13. Meade, S., and Denbow, D.M. (2001): Feeding, drinking and temperature responses of chicken to intracerebroventricular histamine. *Physiol. Behav.*, 73: 65-73.
14. Mollet, A., Lutz, T.A., Meier, S., Riediger, T., Rushing, P.A. and Scharrer, E. (2001): Histamine H1 receptors mediate the anorectic action of pancreatic hormone amylin. *Am. J. Physiol.*, 281: R1442-R1448.
15. Morimoto, T., Yamamoto. Y., Mobarakeh, J.I., Yanai, K., Watanabe, T. and Yamatodani, A. (1999): Involvement of the histaminergic system in leptin - induced suppression of food intake. *Physiol. Behav.*, 67: 679-683.
16. Orthen - Gambil, N. (1988): Antihistaminic drugs increase feeding, while histidine suppresses feeding in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 31: 81-86.
17. Philips, D.S. (1978): *Basic statistics for health sciences students*, W.H. Freeman and Company, New York, USA, pp: 98-103.
18. Sahu, A., Karla, P.S. and Karla, S.P. (1988): Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides*, 9: 83-86.
19. Santos, N.R., Huston, J.P. and Brando, M.L. (2003): Blockade of histamine H2 receptors of the periaqueductal grey and inferior colliculus induces fear-like behaviors. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75: 25-33.
20. Schwartz, J.C. Arrang, J.M., Garbarg, M., Pollard, H. and Ruat, M. (1991): Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol. Rev.*, 71: 1-51.
21. Stanley, B.G. and Leibowitz, S.F. (1985): Neuropeptide Y injected in the paraventricular hypothalamus : a powerful stimulant of feeding behavior. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 3940- 3943.