Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۴، شماره ۱، بهار و تابستان ۷۹

نقش گیرنده‌های مرکزی هیستامین در مهار فعالیت سیستم ایمنی بدنبال استرس بی‌حرکتی (restraint) در موش صحرائی

تقی قفقازی [۱]، فاطمه زراعتی [۱]، مینو ادیب [۲]، عباس رضایی [۲]
۱- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی
۲- دانشکده علوم پزشکی دانشگاه اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

چکیده

آزاد شدن هیستامین در مغز بدنبال استرس و تنظیم فعالیت بعضی از سیستم‌های عصبی توسط آن در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است اما تاکنون نقش مرکزی هیستامین و گیرنده‌های آن در مهار فعالیت سیستم ایمنی بدنبال استرس مشخص نشده است.

در این مطالعه سیستم ایمنی هومورال و سلولی با تزریق گلبول قرمز گوسفند به موش صحرائی نر از نژاد Wistar تحریک گردید و اثر مهاری استرس بی‌حرکتی بر روی فعالیت سیستم ایمنی و همچنین تأثیر پیش درمانی از طریق ICV با کلرفنیرآمین و رانیتیدین به ترتیب بعنوان مهارکننده‌های انتخابی گیرنده H1 و H2 و آرآلفامتیل هیستامین بعنوان محرک انتخابی گیرندهٔ H3 به منظور ایجاد اثر مهاری در آزاد شدن هیستامین بر فعالیت تضعیف شده سیستم ایمنی متعاقب استرس بی‌حرکتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که فعالیت ایمنی هومورال و سلولی توسط استرس مهار گردید ($P<0/01$) و تزریق ICV هیستامین (۱۵۰ µg/rat) در غیاب استرس اثری مشابه با اثر مهاری استرس بی‌حرکتی ایجاد نمود ($P<0/01$). پیش درمانی با کلرفنیرآمین (۵۰ µg/rat) موجب کاهش اثر مهاری استرس گردید ($P<0/01$). این اثر کلرفنیرآمین با تزریق همزمان هیستامین (۵۰ µg/rat) برگشت داده شد. تزریق رانیتیدین (۱۰ µg/rat) بی تأثیر بود. دوزهای کم آر ـ آلفامتیل هیستامین (۵ µg/rat) مهار ایجاد شده توسط استرس را وقفه داد و دوز بیشتر (۱۰ µg/rat) این دارو عمل استرس را تشدید نمود.

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر یک نقش مرکزی برای هیستامین درکاهش فعالیت سیستم ایمنی متعاقب استرس بی‌حرکتی می‌باشد که از طریق گیرندهٔ H1 هیستامین انجام می‌شود و گیرندهٔ H3 هیستامین متناسب با دوز پاسخ‌های متضاد ایجاد می‌کند که احتمالاً بخاطر نقش این گیرنده بر روی سیستم عصبی غیر هیستامینرژیک می‌باشد.

واژه‌های کلیدی : استرس بی‌حرکتی، هیستامین، سیستم ایمنی، گیرنده‌های مرکزی هیستامین

مقدمه

امروزه درک جدیدی از تداخلات میان فرایندهای رفتاری، عصبی، اندوکرینی و ایمنی وجود دارد. سایکونوروایمونولوژی جهت کشف ارتباط بین این

www.SID.ir

Archive of SID

سیستم ها توسعه یافته است [۱] و از چگونگی تأثیر سیستم اعصاب مرکزی روی سیستم ایمنی و اینکه چگونه احساسات و محرکات سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند بحث می‌نماید [۳]. عوامل مختلف استرس زا قادرند تغییرات گوناگونی در بخش‌های مختلف سیستم عصبی و هورمونی از طریق مرکز و یا محیط از جمله سیستم ایمنی ایجاد کنند [۲]. چگونگی تأثیر استرس بر سیستم ایمنی بستگی به عوامل مختلف دارد از قبیل: نوع و طول مدت استرس اعمال شده، نوع ازمایش که مورد استفاده قرار گرفته است و همچنین جنس و گونه حیوانات مورد آزمایش و زمانی از روز که استرس بر حیوان مورد آزمایش القا می‌گردد [۱۴،۱۷]. استرس می‌تواند فعالیت اعصاب و ترشح هورمون‌های مختلف را در مغز و محیط تحت تأثیر قرار دهد و بواسطهٔ انها اثرات محسوسی بر فعالیت سیستم ایمنی اعمال نماید. از جمله سیستم‌های عصبی (سمپاتیک، دوپامینرژیک) و هورمون‌های رشد، پرولاکتین، اوپیوئیدهای اندوژن و کورتیکواستروئیدها می‌توانند تحت تأثیر استرس قرار گرفته و بدنبال آن فعالیت سیستم ایمنی را تغییر دهند. بعضی از آنها مانند پرولاکتین و هورمون رشد تقویت کنندهٔ سیستم ایمنی می‌باشند. اوپیوئیدها و کورتیکواستروئیدها تضعیف کننده و اعصاب سمپاتیک و دوپامینرژیک هم متناسب با نوع رسپتوری که تحریک می‌شود و اینکه در چه مرحله‌ای از فعالیت سیستم ایمنی عمل کنند می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی مثل تحریک یا تضعیف سیستم ایمنی را به همراه داشته باشند [۲،۶،۸،۱۴،۱۷،۱۹،۲۰،۲۱].

اعصاب هیستامینرژیک در مغز نیز بدنبال استرس فعال می‌شوند [۴] و هیستامین آزاد شده از طریق گیرنده H1 موجب افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک، سروتونرژیک و دوپامینرژیک بدنبال استرس می‌گردد [۱۰،۱۱،۱۲].

اثر مهاری هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی از طریق تحت تأثیر قراردادن سلول‌های ایمنی و بطور مستقیم مورد مطالعه قرار گرفته است و گیرندهٔ H2 هیستامین را در این امر دخیل دانسته اند. اما تاکنون مطالعه ای که نقش هیستامین آزاد شده بدنبال استرس را در تضعیف سیستم ایمنی ناشی از استرس بررسی کرده باشد، صورت نگرفته است. تعیین نقش هیستامین و گیرنده‌های آن در مغز که هدف از مطالعه انجام شده می‌باشد، می‌تواند گامی دیگر جهت تشخیص دقیق‌تر ارتباط موجود بین استرس و سیستم ایمنی باشد و می‌تواند ارتباط بین استرس و بیماری های مختلف را بهتر مشخص نماید.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش : در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن بین ۲۵۰g-۲۰۰ استفاده شد. حیوانات در درجه حرارت ۲۲°C و در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

داروها : آر ـ آلفا متیل هیستامین و هیستامین، رانیتیدین و کلرفنیرامین از شرکت سیگما، کتامین از شرکت Park Davis تهیه شد.

تهیه محلول‌های داروئی : کلیه داروهای مورد آزمایش بصورت محلول در آب تهیه شدند و به حجم ۵ µl/rat قبل از شروع استرس بصورت ICV تزریق شدند.

نحوهٔ کانول گذاری : جهت انجام تزریقات ICV، کانول گذاری در بطن راست موش صحرائی به روش زیر انجام شد. حیوان با تزریق کتامین (۱۵۰ µg/rat) بیهوش گردید و بر روی دستگاه استرئوتاکس ثابت شد طبق

www.SID.ir

Archive of SID

اطلس Paxinos, Watson [١٤] نقطهٔ برگما مشخص گردید وبا حرکت ٠/٨ میلی متر به سمت خلفی جمجمه و ١/٤ میلی متر به سمت جانبی و راست، نقطه‌ای که باید کانول‌گذاری شود مشخص گردید. کانول‌ها از سر سوزن ٢٣ تهیه شدند و اندازه میزان نفوذ کانول از سطح جمجمه ٣/٧ میلیمتر بود نقطه بدست آمده توسط متـه (شماره ٢) سوراخ شده و کانول آماده شده در سوراخ ایجاد شده قرار گرفت و توسط سمنت دندانپزشکی محکم شد.

روش انجام آزمایش

نحوهٔ انجام استرس : استرس بی‌حرکتی با استفاده از محفظه‌هایی از جنس Plexiglas انجام شد [١٨].

جهت تضعیف سیستم ایمنی در آزمایش ایمنی هومورال، استرس به مدت ٢٤ ساعت [١٧،١٩] و در آزمایش مربوط به ایمنی سلولی به مدت ٥ روز و روزی ١ ساعت [١٩] انجام گرفت.

بررسی ایمنی هومورال : موش‌های صحرایی با خون گوستفند سه بار شستشو داده شده توسط نرمال سالین به تعداد $0/5\times10^9$ cell/ml به ازاء هر ١٠٠ گرم وزن [١٩و١٧] در روز صفر از آزمایش ایمیونیزه شدند و چون سطح Ab پس از اولین برخورد با Ag قابل اندازه گیری نمی‌باشد و فعال شدن سیستم ایمنی برای ایجاد پاسخ هومورال به کندی انجام می‌گیرد. در روز هفتم آزمایش موش‌های صحرایی دوز مشابه با روز صفر از گلبول قرمز گوسفند (SRBC) بصورت داخل صفاقی دریافت کردند و پس از آن به مدت ٢٤ ساعت تحت استرس قرار گرفتند. بعداز ٢٤ ساعت نمونهٔ خون (به روش خونگیری از گوشهٔ چشم) تهیه و سرم آن جدا گردید. رقت‌های دو برابر از سرم تهیه و به میزان ٢٥ میکرولیتر از سرم با رقت‌های مختلف، با ٢٥ میکرولیتر از خون گوسفند یک درصد در پلیت‌های میکروتایتر (هماگلوتیناسیون) در مجاورت هم قرار گرفته و به مدت یک ساعت در انکوباتور با دمای ٣٧°C قرار گرفت.

بالاترین رقتی که هماگلوتیناسیون مشاهده گردید، بعنوان تیتر آنتی بادی درنظر گرفته شد. حداقل رقت ($1/2$) راکد ١ و متناسباً سایر رقت‌ها کدگذاری گردید. میانگین این کدها در هر گروه با گروه بعدی ازنظر آماری مقایسه گردید.

کلیه داروها در گروه تحت استرس و در روز هفتم و قبل از ورود به مرحلهٔ استرس تزریق شدند و در گروه بدون استرس در روز هفتم وزمان دریافت دوز دوم خون تزریق گردید.

بررسی ایمنی سلولی : موش‌های صحرایی با تزریق ٠/٥ میلی لیتر از خون سه بار شستشو داده شده گوسفند ($0/5\times10^9$ cell/ml) در پشت ایمیونیزه شدند. این تزریق در روز صفر از آزمایش انجام شد. از روز یکم تا روز پنجم روزی یک ساعت تحت استرس بی‌حرکتی قرار گرفتند. در روز پنجم ٠/١ میلی لیتر از خون ذکر شده در کف پای راست و ٠/١ میلی لیتر نرمال سالین در کف پای چپ تزریق گردید. پس از ٢٤ ساعت که بعنوان زمان پیک بدست آمده جهت التهاب در آزمایش مقدماتی محسوب گردید. اختلاف حجم پای رات و چپ توسط دستگاه پله تیزموگراف تعیین گردید. میانگین اختلاف حجم‌های بدست آمده پس از ٢٤ ساعت از تزریق خون در کف پا در گروه‌های مختلف مقایسه گردید.

تجزیه و تحلیل آماری : نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شد. جهت مقایسهٔ میانگین تیتر آنتی‌بادی از گروه‌های مختلف آزمایش با گروه کنترل و میانگین اختلاف حجم پای راست و چپ موش‌های صحرایی در هر گروه با گروه کنترل از Student's t-test و نرم‌افزار SPSS استفاده گردید. در آزمون ذکر شده

www.SID.ir

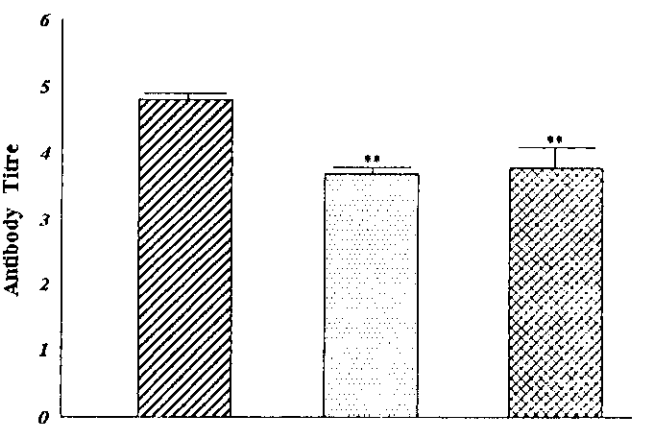
Archive of SID

حدود اطمینان P<۰/۰۵ بعنوان سطح اهمیت آماری درنظر گرفته شد.

نتایج

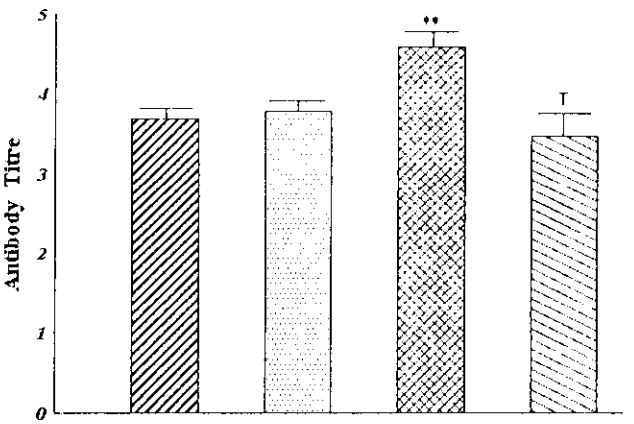
نتایج مربوط به آزمایش ایمنی هومورال : در موش‌های صحرایی که با تزریق گلبول قرمز گوسفند ایمیونیزه شده بودند تزریق دوز ثانویه خون موجب ایجاد پاسخ ایمنی هومورال گردید که از طریق تیتر آنتی بادی اندازه گیری شد.

همانگونه که در (شکل ۱) آمده است این پاسخ بوسیلهٔ استرس بی‌حرکتی شدیداً کاهش یافت (P<۰/۰۱).



شکل ۱- بررسی اثر مرکزی هستامین بر فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی
اثر استرس ( ) و تجویز ICV هیستامین (۱۵۰ µg/rat) در غیاب استرس ( ) با گروه کنترل بدون القائ استرس و با دریافت نرمال سالین ( ) بر میزان تیتر آنتی بادی در موش های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۲). در مقایسه با گروه کنترل P<۰/۰۱**

هیستامین (۱۵۰ µg/rat) نیز در غیاب استرس تیتر آنتی‌بادی را کاهش داد (P<۰/۰۵) و اثری مشابه با استرس نشان داد پیش درمانی با کلرفنیرآمین (۵۰ µg/rat) موجب افزایش تیتر آنتی بادی (P<۰/۰۱) و کاهش اثر استرس بر میزان تیتر آنتی‌بادی گردید (شکل ۲) و این اثر کلرفنیرآمین با تزریق همزمان هیستامین (۱۵۰ µg/rat) برگشت داده شد (شکل ۲). پیش درمانی با رانیتیدین (۱۰ µg/rat) تغییری در کاهش تیتر آنتی بادی ایجاد شده توسط استرس نشان نداد (شکل ۲).

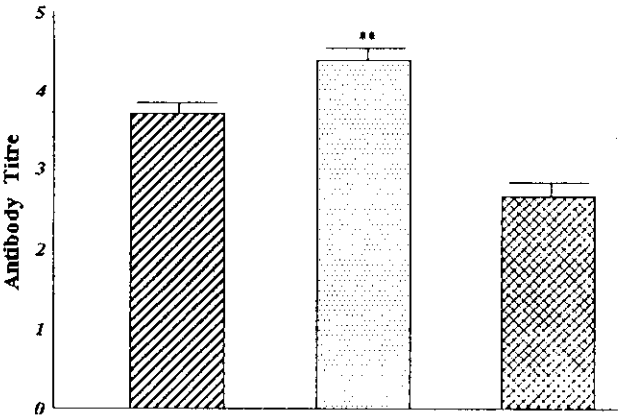


شکل ۲- بررسی نقش گیرنده‌های H1 و H2 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV رانیتیدین (۱۰ µg/rat) ( )، کلرفنیرآمین (۵۰µg/rat) ( ) و تجویز همزمان کلرفنیرامین با هیستامین ( ) با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر میزان تیتر آنتی‌بادی درموش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان‌دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰). و کلیه داروها ۱۵ دقیقه قبل از استرس تزریق شده اند. در مقایسه با گروه کنترل P<۰/۰۱** در مقایسه با گروه دریافت کننده کلرفنیرآمین بدون هیستامین T P<۰/۰۱

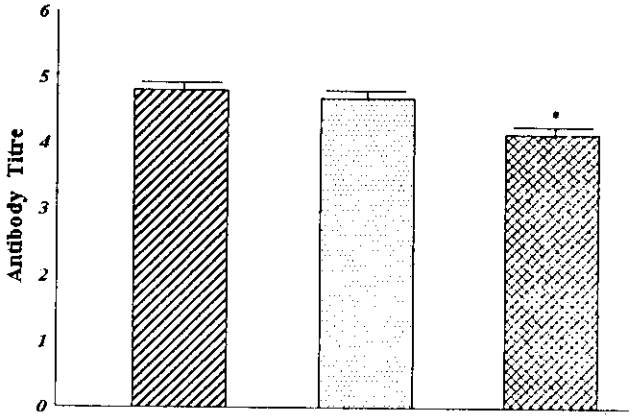
آر- آلفامتیل هیستامین اثری متضاد در دوزهای مختلف نشان داد. این دارو با دوز (۵ µg/rat) موجب برگشت اثر مهاری ناشی از استرس بر میزان تیتر آنتی‌بادی گردید و تیتر آنتی‌بادی افزایش یافت (P<۰/۰۱) و با دوز (۱۰ µg/rat) اثر مهاری استرس شدیداً تشدید گردید (P<۰/۰۱) (شکل ۳).

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ٣- بررسی اثر مرکزی آگونیست H3 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV آر- آلفا ـ متیل هیستامین (μg/rat ٥) ( ) و (μg/rat١٠) ( ) ١٥ دقیقه قبل از استرس با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر میزان تیتر آنتی بادی درموش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (١٠-٦=n). در مقایسه با گروه کنترل **P<٠/٠١



شکل ٤- بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی هومورال در غیاب استرس درموش صحرائی.
اثر تجویز ICV آر ـ آلفا ـ متیل هیستامین (μg/rat ٥) ( ) و (μg/rat ١٠) ( ) با گروه دریافت کننده نرمال سالین بعنوان کنترل ( ) در غیاب استرس بر میزان تیتر آنتی بادی در موش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند.
هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (١٠-٦=n). در مقایسه با گروه کنترل *P< ٠/٠٥

اثر مهاری آر ـ آلفامتیل هیستامین (μg/rat ١٠) در غیاب استرس نیز مشاهده گردید (P<٠/٠٥) (شکل ٤) در حالی که با دوز (μg/rat ٥) در غیاب استرس تأثیری بر میزان آنتی بادی نشان نداد (شکل ٤).

نتایج مربوط به آزمایش ایمنی سلولی : تزریق گلبول قرمز گوسفند در کف پای موش‌های صحرایی ایمیونیزه شده با آن موجب پاسخ ایمنی سلولی بصورت التهاب در پای موش صحرایی شد. این پاسخ التهابی شدیداً توسط استرس بی‌حرکتی کاهش یافت (P<٠/٠١) (شکل ٥). تزریق ICV هیستامین (μg/rat ١٥٠) در غیاب استرس موجب کاهش التهاب ایجاد شده در پای موش صحرایی گردید (P<٠/٠١). این آزمایش در حضور استرس تکرار گردید و تفاوت معنی داری بین پاسخ ایمنی سلولی به استرس بی‌حرکتی و تزریق ICV هیستامین در حضور و غیاب استرس دیده نشد (شکل ٥).

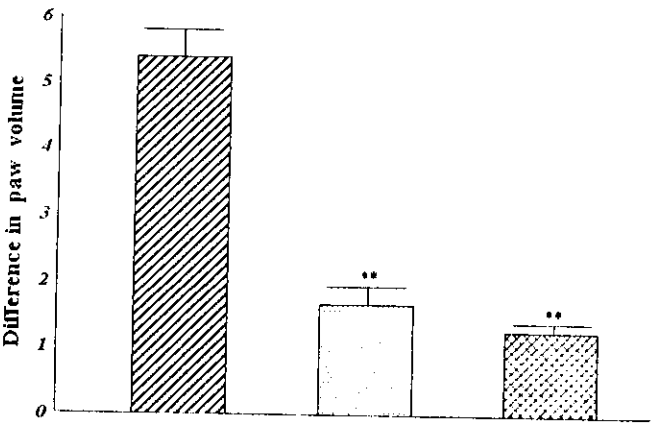
پیش درمانی با کلرفنیرآمین (μg/rat ٥٠) از طریق ICV باعث برگشت اثر مهاری استرس گردید و التهاب ایجاد شده در پای موش صحرایی را افزایش داد (P<٠/٠١) (شکل ٦). تجویز هیستامین (μg/rat ١٥٠) متعاقب تزریق کلرفنیرآمین موجب مهار اثر کلرفنیرآمین گردید (P<٠/٠٥) (شکل ٦).

رانیتیدین (μg/rat ١٠) تغییر معنی‌داری را در کاهش فعالیت ایمنی سلولی ایجاد شده توسط استرس بی‌حرکتی موجب نگردید (شکل ٦).

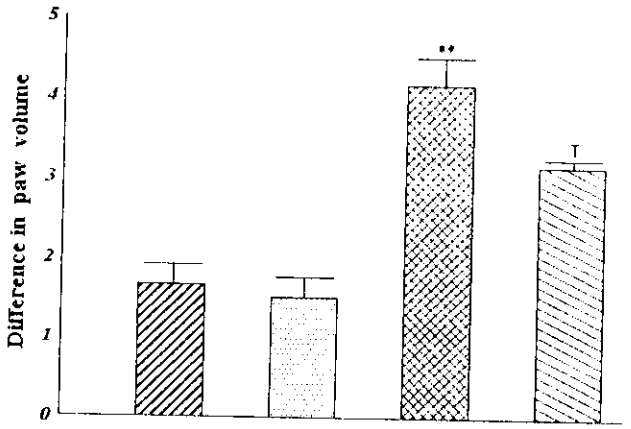
پیش درمانی با آر ـ آلفا متیل هیستامین از طریق ICV با افزایش دوز اثری متضاد نشان داد. این دارو با دوز (μg/rat ٥) اثر مهاری استرس را روی ایمنی سلولی

www.SID.ir

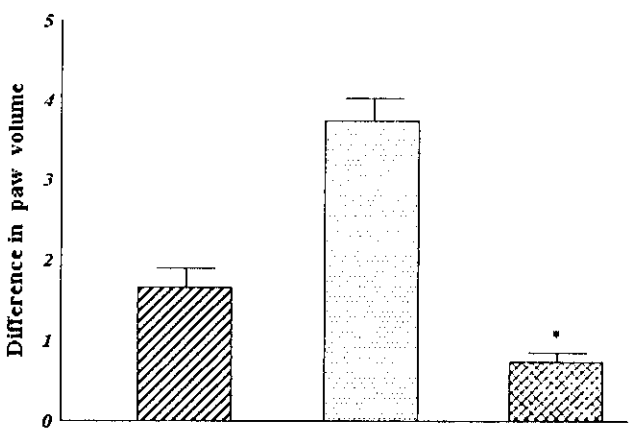
Archive of SID



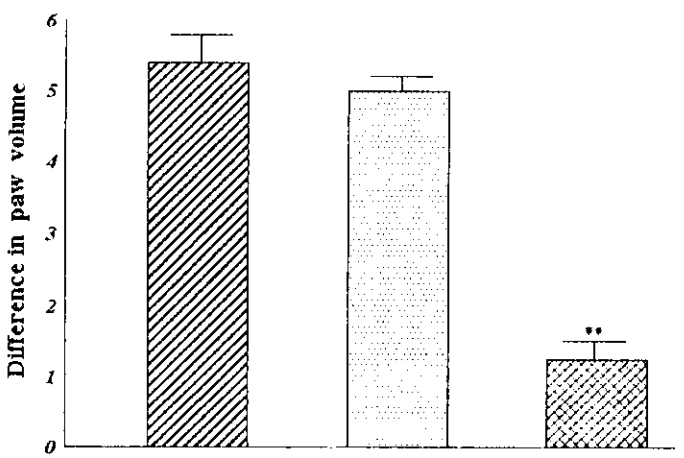
شکل ۵- بررسی اثر مرکزی هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی.
اثر استرس ( ) و تجویز ICV هیستامین (۱۵۰ µg/rat) در غیاب استرس ( ) با گروه کنترل بدون القاء استرس و با دریافت نرمال سالین ( ) بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرم گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۲). در مقایسه با گروه کنترل **P<۰/۰۱



شکل ۶- بررسی نقش گیرنده‌های H1 و H2 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV رانیتیدین (۱۰ µg/rat) ( ) کلرفنیرآمین (۱۰µg/rat) ( ) و تجویز همزمان کلرفنیرآمین با هیستامین( )با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰). درمقایسه با گروه کنترل **P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه دریافت کننده کلرفنیرآمین بدون هیستامین T P<۰/۰۱



شکل ۷- بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی. **اثر تجویز ICV** آر - آلفا ـ متیل هیستامین (۵ µg/rat) ( ) و (۱۰ µg/rat) ( ) ۱۵ دقیقه قبل از استرس با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش‌های صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰) در مقایسه با گروه کنترل *P<۰/۰۵



شکل ۸- بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی در غیاب استرس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV آر ـ آلفا ـ متیل هیستامین (۵ µg/rat) ( ) و (۱۰ µg/rat) ( ) با گروه دریافت کننده نرمال سالین بعنوان کنترل ( ) در غیاب استرس بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش صحرائی ایمیونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰). در مقایسه با گروه کنترل **P<۰/۰۱

www.SID.ir

Archive of SID

کاهش داد (P<٠/٠١). در حالیکه بطور کاملاً متناقض با دوز (١٠ µg/rat) اثر مهاری استرس را روی سیستم ایمنی تشدید کرد (P<٠/٠١) (شکل ٧). این دارو با این دوز در غیاب استرس نیز موجب مهار فعالیت سیستم ایمنی گردید (P<٠/٠١) (شکل ٨). در غیاب استرس دوز (٥ µg/rat) این دارو بی‌تأثیر بود (شکل ٨).

بحث

استرس می‌تواند تحت شرایط خاصی موجب کاهش فعالیت سیستم ایمنی گردد. طبق مطالعات قبلی ٢٤ ساعت استرس بی‌حرکتی می‌تواند موجب کاهش تیتر آنتی بادی گردد [١٧،١٩] و همچنین استرس به مدت ٥ روز و روزی یک‌ساعت موجب کاهش پاسخ ایمنی سلولی می‌شود [١٩]. در این مطالعه نیز استرس بی‌حرکتی توانست کاهش قابل ملاحظه‌ای در فعالیت ایمنی هومورال و سلولی ایجاد کند. آزادشدن هیستامین بدنبال استرس و تنظیم فعالیت بعضی از سیستم‌های عصبی توسط هیستامین قبلاً به اثبات رسیده است [٢،١٠،١١،١٢].

تزریق ICV هیستامین در غیاب استرس پاسخی مشابه با القاء استرس بر فعالیت ایمنی هومورال و سلولی نشان داد و پاسخ ایمنی را در هر دو قسمت کاهش داد. نتیجهٔ بدست آمده تا حدود زیادی تأکید بر حضور هیستامین در بین واسطه‌های آزادشده بدنبال استرس و وجود یک نقش مؤثر برای آن می‌باشد. اثر تضعیف‌کنندهٔ استرس بر روی فعالیت ایمنی سلولی و هومورال توسط پیش‌درمانی با کلرفنیرآمین مهار گردید در حالی که پیش‌درمانی با رانیتیدین اثری بر تضعیف سیستم ایمنی توسط استرس نداشت. این نتیجه نشان‌گر نقش گیرندهٔ H1 هیستامین در مغز در تنظیم آثار هیستامین بدنبال استرس می‌باشد. از آنجائی که آنتاگونیست‌های گیرنده H1 علاوه بر مهار این گیرنده دارای آثاری از قبیل ایجاد آرامش، اثرات آنتی‌کلی‌نرژیک و ضد سروتونینرژیک می‌باشند که مربوط به مهار گیرنده H1 نیست، بنابراین ممکن است اثر دیده شده از کلرفنیرآمین مربوط به آثار غیر مرتبط با گیرنده H1 باشد. بنابراین از آزمایش تزریق همزمان کلرفنیرآمین و هیستامین قبل از استرس استفاده گردید و برگشت اثر کلرفنیرآمین مربوط به آثار غیر مرتبط با گیرندهٔ H1 باشد. بنابراین از آزمایش تزریق همزمان کلرفنیرآمین و هیستامین قبل از استرس استفاده گردید و برگشت اثر کلرفنیرآمین توسط تزریق همزمان هیستامین که در اتصال با گیرندهٔ H1 با هم رقابت می‌کنند، نشان دهندهٔ این مطلب است که اثر مشاهده شده از کلرفنیرآمین ناشی از مهار گیرندهٔ H1 بوده است.

گیرنده H3 هیستامین بعنوان یک گیرندهٔ پیش سیناپسی مطرح می‌باشد که ترشح و سنتز هیستامین را مهار می‌کند [١٣]. اما طبق تحقیقات موجود حضور این گیرنده محدود به اعصاب هیستامینرژیک نمی‌باشد. تحریک این گیرنده می‌تواند باعث کاهش ترشح استیل کولین، دوپامین، گلوتامات، گابا، نورآدرنالین و سروتونین از اعصاب مربوطه گردد [١٣]. اثر کاهش دهندهٔ مقادیر کم آر ـ آلفا ـ متیل هیستامین بر مهار فعالیت سیستم ایمنی توسط استرس می‌تواند با مهار ترشح هیستامین توسط این گیرنده توجیه گردد. اثر ایجاد شده با دوز بالا در غیاب استرس نیز به صورت معنی‌دار مشاهده گردید و مشخص کرد که این اثر بدون دخالت استرس ارتباط مستقیم با تحریک گیرنده H3 دارد. این اثر متضاد با دوز بالا احتمالاً مرتبط با تغییراتی است که در یکی یا چند تا از واسطه‌های شیمیایی دیگر ایجاد می‌کند که نیازمند بررسی بیشتر می‌باشد و این سئوال مطرح می‌شود که آیا

www.SID.ir

Archive of SID

زیرگروه‌هایی از H3 در مغز وجود دارنـد کـه در مقـادیر مختلف اگونیست پاسخ‌های متفاوتی دیده می‌شود؟

بطور خلاصه نتایج حـاصل از ایـن مطالعـه بیـانگر نقش مرکزی هیسـتامین در مـهار فعـالیت سیسـتم ایمنـی متعاقب استرس بی‌حرکتی می‌باشد که از طریق گیرنده H1 اعمال می‌گردد. گیرنده H2 در اعمال اثر هیستامین بر روی سیستم ایمنی بدنبال استرس نقش ندارد. گـیرنده H3 نیز متناسب با دوز اگونیست آثاری متضـاد ایجـاد می‌کنـد. احتمال اینکه آیا حضور زیرگروه‌هـای مختلـف از گـیرنده H3 موجب این تضاد در پاسخ‌گویـی شـده‌اند؟ و نقـش فیزیولوژیـک ایـن گـیرنده در طـی پروسـه اسـترس چـه می‌باشد؟ نیاز به بررسی بیشتری وجود دارد.

منابع

[1] Ader, R., Cohen, N. Felton, D., Interaction betweem the nervous system and the immune system, ***Lancet.,*** 315 (1995) 99-103.

[2] Adoms, W.J., Morris, D.L., Pilot study-Cimetidine enhance lymphocyte infiltration on human colorectal carcinoma results of a small randomized control trial, ***Cancer.,*** 80 (1997) 15-21.

[3] Black, P.H., Central nervous system-immune system interaction, ***Antimicrobial agents and chemotherapy.,*** 38 (1994) 1-6.

[4] Bugajski, A.J., Chlop, Z., Gaded, M., Bugajski, J., Effect of isolation stress on brain mast cells and brain histamine levels in rats ***Agents Actions.,*** 41 (1994) 75-76.

[5] Brybe, M., Hansson, M., Melgovist, V.H., Hermodson, S., Hellstrand, K., NK cell-mediated killing of Aml Blasts : role of histamine, monocytes and reactive oxygen metabolits, ***Eur. J. Hematol.,*** 57 (1996) 312-319.

[6] Cacioppo, J.T., Social neuroscience: Autonomic, neuroendocrine, and immune response to stress, ***Psychophysiology.,*** 31 (1994) 113-128.

[7] clapham, J., Kilaptick, G.J., Histamine H_3 receptors modulate the release of acetylcholine from slices of at entrorhinal cortex: Evidence for the possible existence of H_3 receptor subtypes ***Br. J. Pharmacol.,*** 107 (1997) 919-923.

[8] Dardenne. M.,Moraes, C.L., Kelly, P.A., Cagneroult, M.C., Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analysed by flow cytofluorometry, ***Endocrinology.,*** 134 (1994) 2108-2113.

[9] Drabick, J.J., Tong, D.B., Moran, E.E., Trofa, A.F., Foster, J.S., Zollinger, W.D., A randomized, placebo-controlled study of oral cimetidine as an immunopotentiator of parentral immunizition with a group B meningococcal ***Vaccine.,*** 15 (1997) 1144-1148.

[10] Fleckensein, A.E., Lookingland, K.J., Moore, K.E., Histaminergic neurons mediate restrain stress-induced activation of central 5-hyroxytryptaminergic neurons in the rat, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 264 (1994) 163-167.

[11] Lleckentein, E., Lookingland, K.J., Moore, D., Histaminergic neurons mediate restraint stress-induced increases in the activity of noradrenergic neurons projeccting to the hypothalamus, ***Brain Res.,*** 653 (1994) 273-277.

[12] Govdreav, J.L., Manzan, R.J., Lookingland, K.J., Moore, K.J., $5HT_2$ receptors mediate the effects of stress on the activity of periventicular hypophysial dopaminergic neurons and the stimulation of alpha-melanocyt-stimulating hormone, ***J. Pharmacol. Exp. Ther.,*** 258 (1993) 303-307.

[13] Garbarg., M.,Trungtung, M.D., Cros, C. Scharts, J.C., Effects of histamine H_3-receptor ligands on various biochemical indices of histaminergic neuron activity in rat brain, ***Eur. J. Pharmacol.,*** 164 (1989) 1-11.

[14] Paxions, G. and Wastson, C., ***The rat brain in sterotaxic coordinates,*** Vol2, Academic Press, New York, (1986).

[15] Kusnecow, A.W., Rabin, B.S., Stress-induced alteration of immune function: mechanisms and issues, ***J. Arch Allergy Immunology.,*** 105 (1994) 107-121.

[16] katoh, J., Tuchiya, K., Osawa, K., Stato, W.,

www.SID.ir

Archive of SID

Matsumura, G., Lida, Y., Suzuki, S., Cimetidine reduce impairments of cellular immunity after cardiac operations with cardiopulmonary bypass, ***J. Therap. Cardiovas. Surg.,*** 116 (1993) 312-318.

[17] Leurs, F., Brandina, P., tedford, C., Timmorman, A., Theraputic potential of histamine H_3 receptor agonists and antagonists, ***Tips.,*** 19 (1998) 177-183.

[18] Millan, S., Conzales, M. T., Giordane, M., Ste, L., Martin, A.L., Lope, Z., Calderon, a., Short and long restraint differentially affect humoral and cellular immune function., ***Life science.,*** 59 (19960 1431-1442.

[19] Madden, K.S., Mouhan, J.A., Brenner, G.J., Felten, S.K., Felthen, D.L., Livant, S.Sympathetic nervous system modulation of the immune system. ***J. Neuroimmunol.,*** 49 (1994) 77-87.

[20] Puri, S., Ray, a., Chakravarti, A.K. Role of dopaminergic mechanisms in the regulation of stress responses in experimental animals, ***Pharmacol. Biochem. Behav.,*** 48 (1994) 53-56.

[21] Sudha, S. Pradhan, N. Stress-induced changes in regional monoamine metabolism and behavior in rat, ***Physiol. Behav.,*** 57 (1995) 1061-1066.

[22] Samtambrogio, L., Lipartiti, M., Bruni, A., Toso, R.D., Dopamine receptors on human T and B lymphocytes, ***J. Neuroimmunol.,*** 45 (1993) 113-120.

www.SID.ir