

## The interaction of GABA and glutamate on the cardiovascular responses of horizontal limb of diagonal band of Broca (hDB)

Ali Nasimi<sup>2</sup>, Masoumeh Hatam<sup>1\*</sup>

*1- Dept. of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.*

*2-Dept. of Physiology, Hormozgan University of Medical Sciences, Hormozgan, Iran.*

### Abstract

**Introduction:** We previously shown that microinjection of glutamate into the hDB of rat elicited cardiovascular depressive responses. Microinjection of AP5 (an NMDA receptor antagonist, 2.5 mM, 50 nl) and CNQX (an AMPA receptor antagonist, 1 mM, 50 nl) caused no significant changes in the blood pressure and heart rate. Microinjection of bicuculline (BMI: a GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, 1 mM, 50 nl) resulted in the increased blood pressure and heart rate. In this study we investigated the possible interaction of GABAergic and glutaminergic systems by coinjection of the antagonists of both systems.

**Methods:** Experiments were performed on 27 urethane anesthetized rats. Drugs were microinjected into the hDB using micropipettes. The arterial pressure and heart rate were continuously recorded and repeated measures ANOVA was used for data analysis.

**Results:** Our results showed that coinjection of 50 nl of BMI (1mM ) and AP5 (2.5 mM) significantly ( $P < 0.01$ ) decreased the presser effects of BMI. Also, coinjection of 50 nl of BMI (1 mM) and CNQX (1 mM) significantly ( $P < 0.01$ ) decreased the presser effects of BMI. Microinjection of the doses of BMI and two glutamate receptor antagonists produced the same results.

**Conclusion:** These findings suggest that the cardiovascular effects of the blockade of GABAergic system depend on the activation of local NMDA and AMPA receptors. A possible explanation for the results is that, GABAergic system tonically inhibits the glutaminergic neurons.

**Keywords:** Diagonal band of Broca, GABA, Glutamate, Blood Pressure

---

\* Corresponding Author Email: hatam\_m@yahoo.com

# بررسی تداخل اثر آنتاگونیست گابا و گلوتامیت بر پاسخهای قلبی عروقی بخش افقی دیاگونال باند بروکا

علی نسیمی<sup>۱</sup>، معصومه حاتم<sup>۲\*</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ۲- دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

دریافت: آبان ۸۴ بازبینی: اردیبهشت ۸۵ پذیرش: آذر ۸۵

## چکیده

**مقدمه:** قبلاً نشان داده شده که بخش افقی دیاگونال باند بروکا (hDB) Horizontal limb of diagonal of Broca یک بخش مهم از مسیر باروگیرنده‌های مرکزی برای کنترل عصبی قلب و گردش خون است. در این تحقیق به منظور شناخت چگونگی نقش hDB بر کنترل قلب و گردش خون تداخل عمل سیستم گلوتامینرژیک و گاباژژیک با تزریق توام آنتاگونیست‌های گیرنده آنها مورد بررسی قرار گرفت.

**روشها:** آزمایشات بر ۲۷ رت بیهوش با یورتان انجام شد. داروها توسط میکروپیپت و بصورت داخل هسته‌ای با حجم ۵۰ نانولیتتر تزریق گردید و فشار و ضربان قلب حیوان قبل و بعد از تزریق اندازه‌گیری می‌شد. میانگین تغییرات فشار خون و ضربان قلب در هر گروه و در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از آزمون ANOVA repeated measure مورد ارزیابی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تزریق توام یک میلی مول BMI و ۲/۵ میلی مول AP5 باعث تضعیف شدید اثر هیپرتانسیون و تاکی کاردی BMI شد (ANOVA, P<0.01). تزریق توام یک میلی مول BMI و یک میلی مول CNQX نیز باعث تضعیف شدید اثر هیپرتانسیون و تاکی کاردی BMI شد (ANOVA, P<0.01). تزریق توام یک میلی مول BMI و ۲/۵ میلی مول AP5 و یک میلی مول CNQX نیز همین اثر را ایجاد کرد.

**نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند در کنترل قلب و گردش خون مهار سیستم گابا آرژیک وابسته به فعال شدن گیرنده‌های NMDA و AMPA گلوتامینرژیک است یک توضیح احتمالی نتایج این است که سیستم گلوتامینرژیک موجب فعال شدن سیستم مهاری گاباژژیک در hDB میشود و این سیستم فشار خون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** دیاگونال باند بروکا، گابا، گلوتامیت، فشار خون.

## مقدمه

یک بخش مهم از مسیر باروگیرنده‌های مرکزی برای کنترل عصبی قلب و گردش خون است. تحریک شیمیایی این هسته توسط ال گلوتامیت موجب افت فشارخون و ضربان قلب در رتهای بیهوش با یورتان شد [۷ و ۱۳]. اما تحریک شیمیایی این هسته در رتهای هشیار موجب افزایش فشارخون و ضربان قلب

قبلاً نشان داده شده است که بخش افقی دیاگونال باند بروکا Horizontal limb of diagonal of Broca (hDB)

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:  
hatam\_m@yahoo.com

## مواد و روشها

### جراحی

آزمایشات بر ۲۷ موش سفید آزمایشگاهی بزرگ نر از نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انجام شد حیوانات به تعداد ۵ سر در حیوانخانه گروه فیزیولوژی تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و دمای  $22 \pm 2$  بدون محدودیت از نظر دسترسی به آب و غذا نگهداری گردیدند. حیوانات با یوروتان ( $1.4 \text{ g/kg}$ ) و دوز تکمیلی  $0.7 \text{ g/kg}$  هر ۲-۱ ساعت بصورت داخل صفاقی بیهوش گردیدند. عمق بیهوشی با فشار دم و رفلکس عقب کشیدن بررسی می شد. نای حیوان کانول گذاری شد. شریان رانی سمت چپ با قراردادن کاتتر پلی اتیلن PE.50 حاوی سالین هیپارین کانول گذاری گردید. و سپس حیوان در استریوتاکس (Stoelting USA) قرار داده شد و دو سوراخ کوچک توسط دریل در استخوان آهیانه ایجاد گردید.

دمای بدن حیوان توسط کنترل کننده دما (-Narco Bio. System, U.S.A) در محدوده  $37 \pm 1.0 \text{ C}$  حفظ می گردید

### تحریک شیمیائی

تحریک شیمیائی هسته hDB توسط یک میکروپیت شیشه‌ای با قطر داخلی ۴۵-۳۵ میکرومتر انجام گرفت. حجم تزریق ۵۰ نانولتر بود و با مشاهده مستقیم حباب مایع و هوا توسط یک میکروسکوپ مخصوص با عدسی چشمی مدرج کنترل گردید. مختصات hDB بکمک اطلس استریوتاکسی [۱۰] به اندازه ۱۰-۸/۵ میلیمتر جلو خط inter-aural و جانبی صفر تا ۲ میلیمتر از خط وسط و عمق ۸/۵-۵/۵ میلیمتر از سطح جمجمه تعیین گردید. میکروپیت به تدریج در فواصل ۳۰۰ میکرون پس از هر تزریق پائین برده می شد تا چند تزریق در هر حیوان انجام گیرد.

گردید [۱۳]. مطالعات قبلی در آزمایشگاه ما نشان داد که مهار گیرنده‌های گلوتامیت توسط AP5 (-DL-2-amino-5) phosphopentotanic acid آنتاگونیست رقابتی گیرنده NMDA (N-methyl-D-aspartate) و CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2-3-dione) آنتاگونیست رقابتی گیرنده AMPA (-alpha-amino-3) (hydroxy5-methyl-4-isoaxazolepropionate) اثرات ضعیف و غیر معنی داری بر پاسخهای قلبی عروقی ایجاد نمود [۹].

مطالعات دیگری در آزمایشگاه ما، نقش نوروترانسمیتر مهارتی گابا GABA را در هسته hDB بررسی نمود. تزریق داخل هسته‌ای بیوکولین (Bicuculline BMI، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده گابا A) موجب افزایش فشارخون و ضربان قلب شد، و برعکس تحریک گیرنده‌های GABA<sub>A</sub> توسط muscimole موجب کاهش فشار خون و کاهش ضربان گردید [۹].

با توجه به اینکه هر دو سیستم گلوتامینرژیک و گابا ارژیک در این هسته بر فشار خون و ضربان قلب اثر دارند این سؤال مطرح شد که آیا این سیستمها یکدیگر را تقویت می کنند و یا با یکدیگر تداخل دارند.

با در نظر گرفتن اینکه گابا مهمترین واسطه شیمیائی مهارتی و گلوتامیت مهمترین واسطه شیمیائی تحریکی در پستانداران هستند و مطالعات متعددی در بخشهای مختلف سیستم عصبی مرکزی تداخل بین دو سیستم گلوتامینرژیک و گابا ارژیک را در کنترل قلب و گردش خون نشان داده است [۱۱ و ۱۲] آزمایشاتی با هدف مطالعه تداخل این دو سیستم طراحی شده و بدین ترتیب تزریق توأم AP5 آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های NMDA گلوتامیت و یا تزریق CNQX آنتاگونیست اختصاصی گیرنده AMPA همراه با بیوکولین آنتاگونیست اختصاصی گیرنده GABA<sub>A</sub> انجام گرفت. و نتایج با تزریق انفرادی آنتاگونیستها مقایسه شد.

استفاده گردید. تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دقایق مختلف در هر گروه آزمایشی با فاکتور زمان بعنوان *within subject* و فاکتور *case-control* بعنوان *between subject* مورد مقایسه قرار گرفت. در صورت معنی دار بودن تفاوتها، میانگین زمانی که بیشترین تفاوت را نشان می داد با میانگین قبل؛ با استفاده از *pair t-test* مورد مقایسه قرار گرفت. آزمونهای آماری با استفاده از نرم افزار SPSS10 انجام گرفت.

### بافت شناسی

در پایان هر آزمایش با روش پرفیوژن داخل قلبی (Transcardial Perfusion) ۱۰۰ میلی لیتر محلول نرمال سالین هپارین و سپس ۱۰۰ میلی لیتر فرمالین ۱۰٪ مغز حیوان را در درون مجسمه فیکس کرده و پس از چند ساعت مغز خارج شد و پس از بریدن قسمتهای اضافی، منطقه موردنظر به مدت سه روز در فرمالین ۱۰٪ و ۲۴ ساعت در فیکساتور سوکروز قرار داده شد و برشهای پشت سرهم (serial) انجمادی توسط میکروتوم انجمادی (Crayo Cut 1800) با ضخامت ۶۰ میکرون تهیه و به کمک *Neutral red* رنگ شد پس از آن به کمک میکروسکوپ نوری محل تزریق مشاهده گردید. آزمایشات خارج از *hDB* از آنالیز آماری حذف شدند.

### یافته‌ها

برای اطمینان از اینکه پاسخهای قلبی عروقی متناسب به آسیبهای احتمالی مکانیکی ناشی از تزریق حلال و نباشد به یک گروه حلال (vehicle) با شرایط مشابه تزریق شد که تغییر معنی داری در فشار خون و ضربان قلب ایجاد نکرد.

کلیه داروها در نرمال سالین حل شدند بجز *CNQX* که ابتدا در *dimethyl sulfoxid* (*DSMO* (Merck) و سپس نرمال سالین اضافه شد. [۱۴]

آزمایشات در گروه *Vehicle* در سه حیوان و در بقیه در گروههای شش تایی انجام شد:

۱- تزریق *DSMO* حلال *CNQX* بعنوان گروه *Vehicle*

۲- تزریق دوز یک میلی مول *Bicuculline* (یک کولین)

(*methiodide* (*BMI*); *Sigma*) آنتاگونیست گابا *A*

۳- تزریق توام محلولهای ۲/۵ میلی مول (*AP5 DL-2-*)

*amino -5-phosphopentotanic acid*;

(*Sigma*) آنتاگونیست گیرنده *NMDA* و یک میلی مول

بیکوکولین.

۴- تزریق توام محلولهای یک میلی مول *CNQX*

(*cyano-7-nitroquinoxaline-2-3-dione*; *Sigma*)

آنتاگونیست گیرنده *AMPA* و یک میلی مول بیکوکولین

۵- تزریق توام محلولهای ۲/۵ میلی مول *AP5*، یک میلی

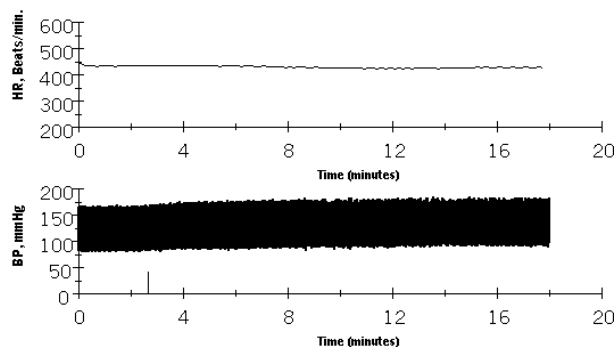
مول *CNQX* و یک میلی مول بیکوکولین

### جمع آوری و آنالیز داده‌ها

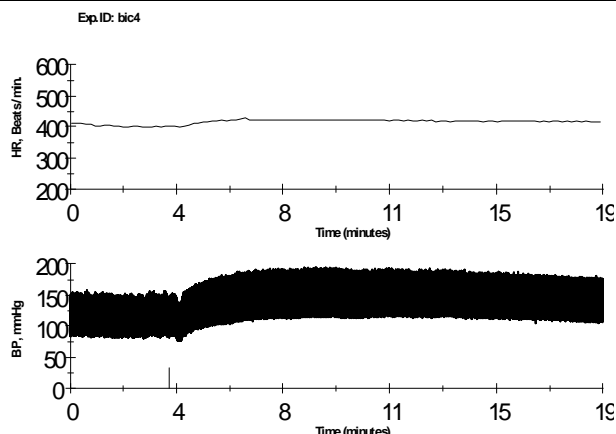
فشار خون توسط ترانسدیوسر فشار و اوسیلوگراف یونیورسال هاروارد و ضربان قلب توسط کاردیو تاکوگراف هاروارد بصورت پیوسته در تمام مدت آزمایش ثبت گردید. بطور همزمان فشار خون و ضربان قلب توسط یک نرم افزار، نمایش و در کامپیوتر ذخیره می گردید. ابتدا در تمام گروهها به مدت ۱۵ دقیقه فشار خون و ضربان قلب بدون هیچ تزریقی ثبت گردید تا از ثبات فشار خون اطمینان حاصل شود. سپس ثبت تا پایان هر آزمایش ادامه داشت. پس از آزمایش توسط برنامه کامپیوتری مقادیر فشار سیستول، فشار دیاستول و فشار متوسط شریانی و ضربان قلب از این برنامه به برنامه *Excel* انتقال داده شد و میانگین و خطای معیار داده‌ها در هر گروه بدست آمد.

برای مقایسه میانگینها در داخل هر گروه از آنالیز واریانس

با اندازه گیری مکرر (*ANOVA, repeated measures*)



شکل ۲- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر بیکوکلین یک میلی مول و ۲/۵ میلی مول AP5 آنتاگونیست گیرنده NMDA. خط عمودی زمان تزریق را نشان می دهد.



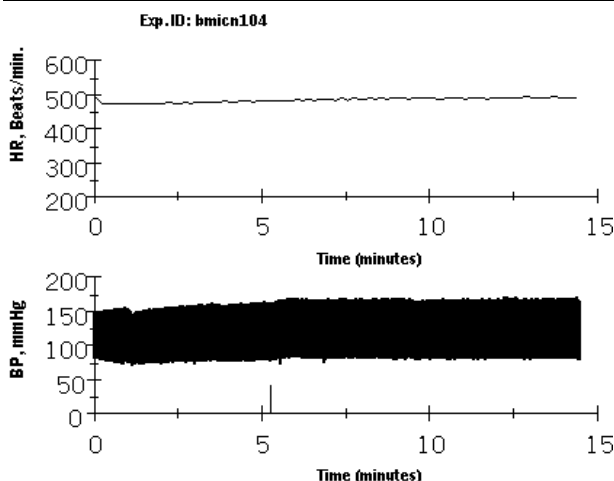
شکل ۱- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر بیکوکلین یک میلی مول. خط عمودی زمان تزریق را نشان می دهد.

## تزریق توام Ap5 آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامینرژیک و بیکوکلین آنتاگونیست گیرنده گاباA

یک نمونه از ثبت حاصل از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول سالین حاوی یک میلی مول بیکوکلین و ۲/۵ میلی مول AP5 (آنتاگونیست NMDA) در hDB (n=32) در شکل ۲ نشان داده شده است و در شکل ۳ نتایج آن با تزریق یک میلی مول بیکوکلین به تنهایی و ۲/۵ میلی مول AP5 به تنهایی (n=13) در طول زمان مقایسه شده است. تزریق توام AP5 و BMI موجب کاهش شدید معنی دار در اثر پرسور BMI شده است (MAP: 2.88±2.41 mmHg). بدین معنی که میزان افزایش فشار متوسط در گروه توام ناچیز است (ANOVA P<0.01). مشابه همین تأثیر در مورد ضربان قلب مشاهده میشود (HR: 1.33±2.19 bpm) تزریق توام اثر افزایشی BMI بر ضربان قلب را بشدت تضعیف نموده است (ANOVA P<0.01) یعنی اضافه شدن AP5 اثر پرسوری BMI را تقریباً محو کرده است.

## تزریق بیکوکلین آنتاگونیست گیرنده گاباA

یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب با تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول سالین حاوی یک میلی مول بیکوکلین در شکل ۱ مشاهده میشود و میانگین و انحراف معیار تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در طول زمان در گروه بیکوکلین (n=21) در مقایسه با گروه کنترل در شکل ۳ نشان داده شده است. بیکوکلین موجب حداکثر افزایش فشار معنی داری به میزان (ANOVA, P < 0.01) 20.3±6.3 و ضربان قلب به میزان (ANOVA, P < 0.01) 26.7±10.4 شده است. به منظور مطالعه تداخل عمل بین سیستمهای گلوتامینرژیک و گاباAرژیک بر پاسخهای قلبی عروقی در هسته hDB از تزریق توام آنتاگونیستهای گابا و گلوتامیت استفاده شده و نتایج با اثر منفرد هر آنتاگونیست مقایسه شد. بر این اساس اگر تداخلی بین اثر دو نوروترانسمیتر وجود نداشته باشد تنها جمع ساده اثر آنتاگونیستها مورد انتظار است. اما اگر تداخلی وجود داشته باشد نتیجهای متفاوت با جمع اثرات آنتاگونیستها بدست می آید.

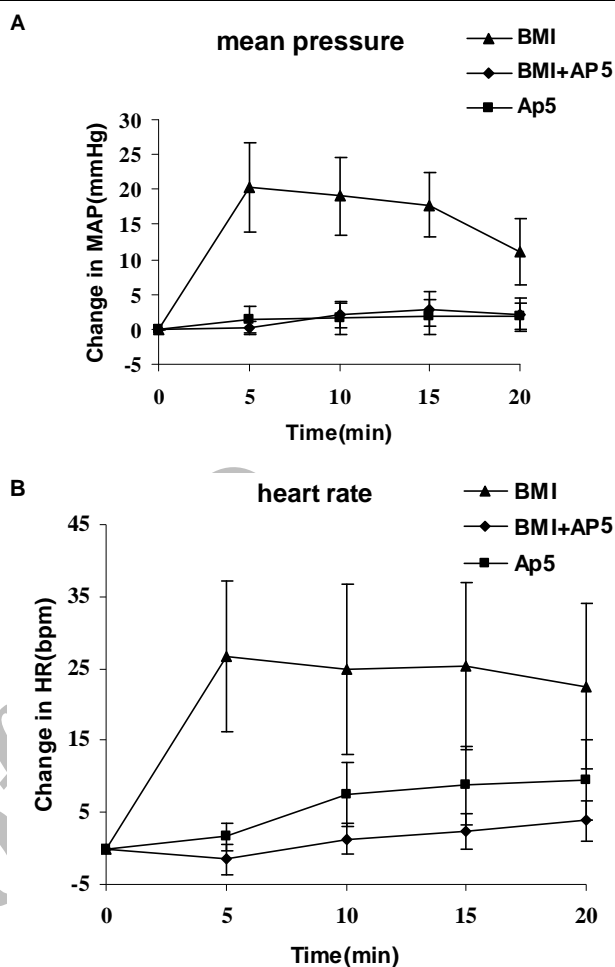


شکل ۴- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر بیکوکلین یک میلی مول و یک میلی مول CNQX آنتاگونیست گیرنده AMPA. خط عمودی زمان تزریق را نشان می دهد.

با تزریق یک میلی مول بیکوکلین به تنهایی و یک میلی مول CNQX (n=۱۱) به تنهایی مقایسه شده است.

### تزریق توام CNQX آنتاگونیست گیرنده AMPA و Ap5 آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامینرژیک و بیکوکلین آنتاگونیست گیرنده گابا A

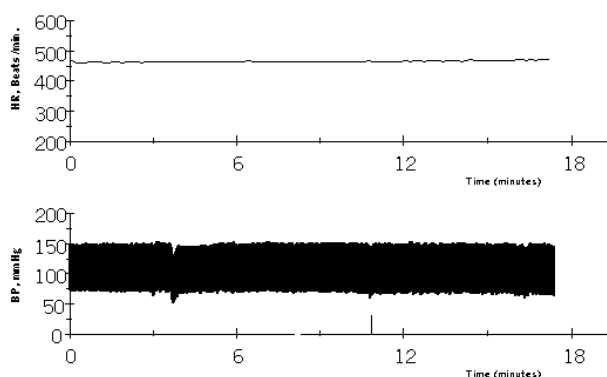
در آزمایشات دیگری ۵۰ نانولیتزر سالین حاوی ۲/۵ میلی مول AP5 و یک میلی مول CNQX و یک میلی مول BMI در hDB تزریق شد (n=26). اضافه شدن CNQX و AP5 موجب کاهش شدید معنی داری در اثر پرسوری و تاکی کاردی BMI شد (MAP:  $-1.79 \pm 1.48$  mmHg, HR:  $2.49 \pm 1.28$  bpm, ANOVA,  $P < 0.01$ ). یک نمونه از ثبت در شکل ۶ بدست آمده است. و میانگین تغییرات در طول زمان در شکل ۷ آمده است و نتایج آن با تزریق یک میلی مول بیکوکلین به تنهایی و یک میلی مول CNQX به تنهایی و ۲/۵ میلی مول AP5 به تنهایی مقایسه شده است.



شکل ۳- میانگین تغییرات و SE فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B در سه گروه بیکوکلین یک میلی مول، گروه ۲/۵ میلی مول Ap5 و گروه BMI + AP5. مقایسه تغییرات بین گروهها تفاوت معنی دار نشان می دهد (ANOVA, \*BP:p<0.01, \*HR:p<0.01)

### تزریق توام CNQX آنتاگونیست گیرنده AMPA گلوتامینرژیک و بیکوکلین آنتاگونیست گیرنده گابا A

در تزریق توام ۵۰ نانولیتزر سالین حاوی یک میلی مول CNQX آنتاگونیست گیرنده AMPA و یک میلی مول BMI در hDB (n=34) اضافه شدن CNQX موجب کاهش معنی داری در اثر پرسوری و تاکی کاردی BMI شد (MAP:  $2.1 \pm 2.84$  mmHg, HR:  $4.26 \pm 3.25$  bpm), (ANOVA,  $P < 0.01$ ) یک نمونه از ثبت در شکل 4 و میانگین تغییرات در طول زمان در شکل 5 آمده است و نتایج آن

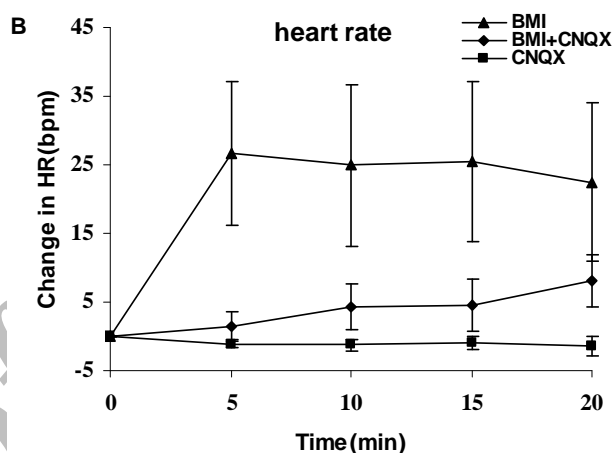
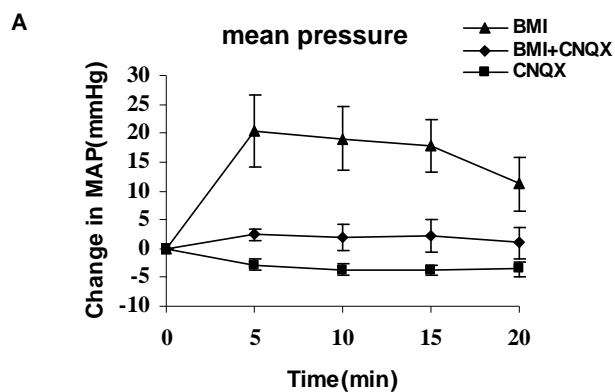


**شکل ۶-** یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتربیکوکولین و ۲/۵ میلی مول AP5 آنتاگونیست گیرنده NMDA و یک میلی مول CNQX آنتاگونیست گیرنده AMPA. خط عمودی زمان تزریق را نشان می دهد.

استفاده گردید. اگر این دو سیستم مستقل از هم عمل نمایند باید پاسخهای این تزریق توأم مانند جمع پاسخهای تزریق انفرادی باشد اما اگر بین این دو سیستم تداخل عمل وجود داشته باشد پاسخهای تزریق توأم متفاوت با جمع پاسخهای تزریق انفرادی خواهد بود.

نتایج نشان داد که تزریق همزمان BMI آنتاگونیست گیرنده گابا و AP5 آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامیت، افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون ناشی از تزریق BMI را بشدت تضعیف کرد (شکل ۳ و ۴). در حالیکه اگر دو سیستم مستقل بودند چون AP5 بتنهائی بر فشار خون و ضربان قلب اثر افزایشی ناچیز غیر معنی داری دارد باید اثر تزریق توأم، مشابه تزریق گابا بتنهائی و یا حتی تقویت اثر گابا شود. بنابراین این یافته نشانگر عدم استقلال دو سیستم است.

همچنین تزریق توأم BMI و CNQX آنتاگونیست AMPA گلوتامیت، افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون ناشی از تزریق BMI را بشدت تضعیف کرد (شکل ۵ و ۴). در حالیکه CNQX بتنهائی نیز بر فشار خون و ضربان قلب اثر افزایشی ناچیز غیر معنی داری داشت. در صورت استقلال عمل دو سیستم باید اثر تزریق توأم، مشابه تزریق گابا بتنهائی و یا حتی تقویت اثر گابا باشد بنابراین این یافته نیز نشانگر عدم استقلال دو سیستم است.

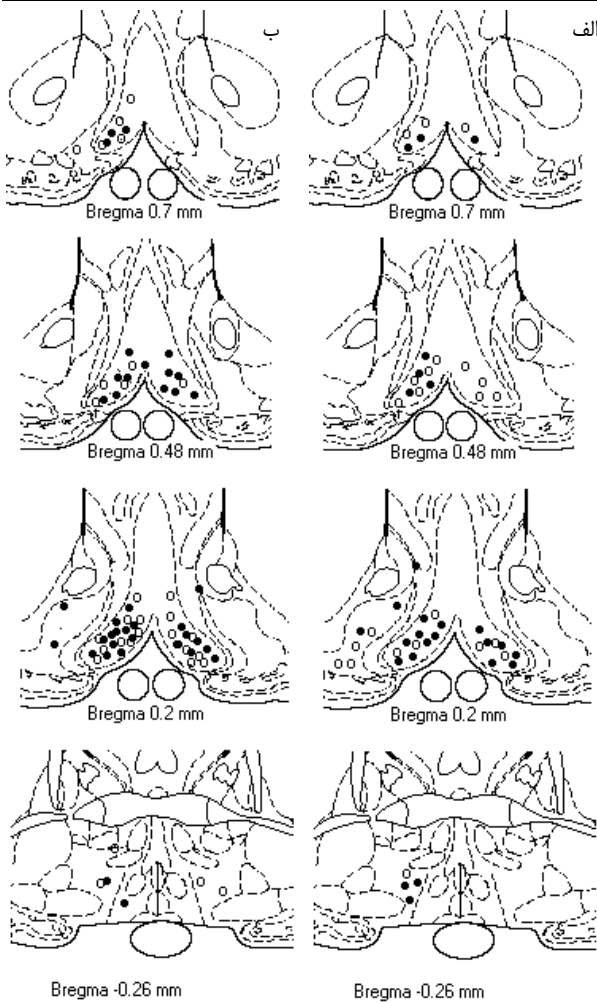


**شکل ۵-** میانگین تغییرات و SE فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B در دو گروه بیکوکولین یک میلی مول و گروه آزمایشی یک میلی مول CNQX و یک میلی مول بیکوکولین. مقایسه تغییرات بین این گروه و گروه بیکوکولین تفاوت معنی داری را نشان داد ANOVA  $*BP:p<0.01$   $*HR:p<0.01$

نتیجه بافت شناسی در شکل ۸ نشان داده شده است. نقاط تزریقی که در اطراف hDB بودند پاسخ معنی داری ایجاد نکردند.

## بحث

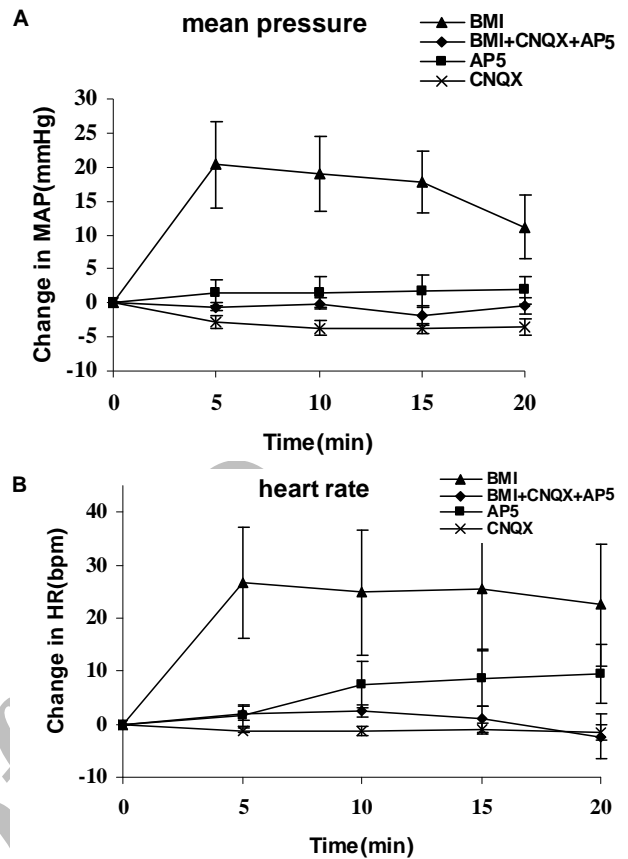
وجود دو سیستم گلوتامینرژیک و گابارژیک در hDB احتمال تداخل دو سیستم را مطرح می کند این مجموعه آزمایش برای اثبات تداخل عمل احتمالی بین این دو سیستم طراحی شد. بدین منظور از تزریق توأم آنتاگونیست گابا یعنی بیکوکولین و آنتاگونیستهای گیرندههای گلوتامیت یعنی AP5 و CNQX



**شکل ۸- الف:** نقاط تزریق BMI (دایره تو پر) و BMI + AP5 (دایره تو خالی). **ب:** نقاط تزریق BMI + CNQX (دایره تو پر) و BMI + AP5 + CNQX (دایره تو خالی).

اینکه خروجیهای hDB مستقیماً موجب مهار مراکز کنترل کننده قلب و گردش خون در بصل النخاع و یا hDB از طریق فعال نمودن مراکز مهاری دیگر عمل می نماید معلوم نیست. شواهدی وجود دارد که خروجیهای از hDB مستقیماً به ناحیه لترال هیپوتالاموس [۶]، نواحی پری لیمبیک و infralimbic و کرتکس پری فرونتال میانی [۴] و آکسونهای زیادی بطور غیر مستقیم به هسته Bed nucleus of stria terminalis [۸، ۲] میروند و تحریک همه مرکز فوق موجب کاهش فشار خون و ضربان قلب میشود [۶، ۴، ۸، ۲].

در مطالعات قبلی نیز تداخل عمل بین گیرندههای گابا و گلوتامیت نشان داده شده است. تزریق آنتاگونیست گابا به هسته



**شکل ۷- میانگین تغییرات و SE فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B در دو گروه بیبکوکولین یک میلی مول گروه آزمایشی AP5, CNQX و بیبکوکولین. مقایسه تغییرات بین دو گروه تفاوت معنی داری را نشان می دهد. ANOVA, \*BP: P<0.01, \*HR: P<0.01.**

تزریق توأم هر دو آنتاگونیست گیرندههای گلوتامیت همراه BMI هم باعث تضعیف بیشتر اثر BMI گردید (شکل ۶ و ۷). بنابراین این آزمایشات نشان داد که دو سیستم گابا و گلوتامیت برای کنترل قلب و گردش خون در hDB تداخل عمل دارند. با توجه بر اینکه تزریق داخل هسته ای Ap5 و CNQX تاثیر معنی داری بر ضربان و فشار خون ایجاد نمود بنظر می آید در شرایطی که فشار در محدوده طبیعی است ترشح گلوتامیت ناچیز است و در عوض هنگام افزایش فشار خون پیامهایی از باروگیرندهها به هسته hDB وارد می شود و منجر به ترشح گلوتامیت می گردد. گلوتامیت گیرندههای NMDA و AMPA را فعال نموده و این سیستم موجب کاهش فشار خون و ضربان قلب می گردد.



- medial septum-diagonal band complex. *J Comp Neurol* 293 (1990) 103-124.
- [5] Jones RSG, Epileptiform events induced by GABA-antagonist in entorhinal cells in vitro are partly mediated by N-methyl-D-aspartate receptors. *Brain Res* 457 (1988) 113-121.
- [6] Kirouac G J and Ganguly PK, Topographical organization in the nucleus accumbens of afferents from the basolateral amygdala and efferents to the lateral hypothalamus. *Neuroscience* 67 (1995) 625-630.
- [7] Kirouac G J, and Ciriello J, Cardiovascular responses to glutamate stimulation of diagonal band of Broca. *Am J Physiol* 273 (1997) H540-H545.
- [8] Mathieson WB, Federico P, Veale WL, Pittman QJ, Single-unit activity in the bed nucleus of the stria terminalis during fever. *Brain Res* 486 (1989) 49-53.
- [9] Nasimi A and Hatam M, GABA and Glutamate receptors in the horizontal limb of diagonal band of Broca (hDB): effects on cardiovascular regulation. *Exp Brain Res* 21 (2005) 1-8.
- [10] Paxinos G, and Watson C, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate (3<sup>rd</sup> ed.). New York academic, 1997, p.15-17.
- [11] Soltis RP, Cook JC, Gregg AE, Sanders B J, Interaction of GABA and excitatory amino acids in the basolateral amygdala: role in cardiovascular regulation. *J Neurosci* 23 (1997) 9367-9374.
- [12] Soltis RP, and Dimicco JA, Interaction of hypothalamic GABA<sub>A</sub> and excitatory amino acid receptors controlling heart rate in rats. *Am J Physiol* 261 (1991) R427-R433.
- [13] Tavares RF and Aguiar Corrêa FMde, Pressor effects of L-glutamate injected into the diagonal band of Broca of unanesthetized rats. *Brain Res* 959 (2003) 312-319.
- [14] Zidichouski JA, Easaw JC, Jahammandas J H, Glutamate receptor subtypes mediate excitatory synaptic responses of rat lateral parabrachial neurons. *Am J Physiol* 270 (1996) H1557-H1567.

بازولترال آمیگدال مشابه تزریق آگونیستهای گلوتامیت باعث، افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون می‌شود و هیپرتانسیون ناشی از تزریق آنتاگونیست گابا توسط آنتاگونیست گلوتامیت تضعیف می‌شود [۶]. مشابه این موضوع [۱۲] در هسته دورسومدیال هیپوتالاموس دیده می‌شود که تاکی کاردی ناشی از تزریق بیکوکولین در این هسته توسط آنتاگونیستهای گیرنده گلوتامیت تضعیف می‌شود. میزان تحریک پذیری نورونها در سیناپسهای تحریکی از سوی سیناپسهای مهارتی تعیین می‌شود و تعادل بین این دو سیناپس عملکرد نورونها را در چند هسته منجمله هسته هیپوکامپ [۳] و کرتکس تحت تأثیر قرار می‌دهند [۵].

## تشکر و قدردانی

این تحقیق در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی هرمزگان انجام شد که بر خود لازم می‌دانم مراتب سپاس خود را از خانم شهین نامدار کارشناس گروه اعلام نمایم همچنین هزینه‌های انجام آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان پرداخت شد که بدینوسیله قدر دانی می‌شود.

## منابع

- [1] Blessing WW, Depressor neurons in rabbit caudal medulla act via GABA receptors in rostral medulla. *Am J Physiol-Heart C* 23 (1988) H686-H692.
- [2] Ciriello J and Janssen SA, Effect of glutamate stimulation of bed nucleus of stria terminalis on arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol-Heart C* 34 (1993) H1516-1522.
- [3] Collingridge GL, Herron CE, Lester RA J, Synaptic activation of N-methyl-D-aspartate receptors in the Schaffer collateral-commissural pathway of hippocampus. *J Physiol-London* 399 (1988) 283-300.
- [4] Gaykema RPA, Luiten PG, MNyakas C, Taber J, Cortical projection patterns of the