مقاله پژوهشی اصیل

رفتارهای شبه‌اضطرابی ایجادشده با هیستامین در موش‌های صحرایی حساس‌شده به مورفین

پروین خدارحمی[1]

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات

دکتر شهربانو عریان

گروه علوم جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات

دکتر آمنه رضایوف

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران

دکتر محمدرضا زرین‌دست

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تهران

هدف: در پژوهش حاضر، اثر تزریق درون هیپوکامپی هیستامین به صورت دوطرفه بر رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش‌های صحرایی حساس‌شده به مورفین بررسی شد. **روش:** ابتدا با تزریق مورفین به مدت سه روز و سپس دوره پنج‌روزه بدون دارو حساسیت ایجاد شد، و سپس با استفاده از ماز به‌علاوه‌ای شکل (+) حیوانات آزمایش شدند. **یافته‌ها:** تزریق درون هیپوکامپی هیستامین درصد زمان طی‌شده در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز را کاهش داد، اما بر فعالیت حرکتی تأثیری نداشت که این اثر اضطراب‌زایی هیستامین را نشان می‌دهد. اما تزریق هیستامین در حیوان حساس‌شده به مورفین، در مقایسه با گروه‌هایی که سالین دریافت کرده بودند، درصد زمان طی‌شده در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز را افزایش داد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب حیوان حساس‌شده است. **نتیجه‌گیری:** تزریق دوطرفه هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی، اثر اضطراب‌زایی بر جای می‌گذارد که این اضطراب ناشی از تزریق هیستامین در موش‌های حساس‌شده با مورفین کاهش می‌یابد. نالوکسان آثار مورفین را بر اضطراب‌زدایی آنتاگونیزه می‌کند.

کلید واژه‌ها: هیستامین، نالوکسان، مورفین، حساسیت، اضطراب، موش صحرایی

مقدمه

هیستامین یک آمین بیوژنیک و میانجی یا تعدیل‌کننده عصبی است که در بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک (مانند برانگیختگی، چرخه خواب و بیداری، کنترل اشتها، حالت‌های عصبی، حافظه و یادگیری، و رفتارهای تهاجمی و احساسی) دخالت دارد (براون[2]، استونز[3] و هاس[4]، ۲۰۰۱؛ انودرا[5]، یاماتودانی[6]، واتانابه[7] و ودا[8]، ۱۹۹۶؛ پرل[9]، گرین[10]، ۱۹۸۹؛ شوارتز[11]، ارانج[12]، گارابارگ[13]، پولارد[14] و روآت[15]، ۱۹۹۱). آثار اضطرابی وابسته به هیستامین و ترکیبات وابسته در بسیاری از نواحی مغزی مانند هسته‌های آکومبنس (اروفینو[16]، آلوارز[17] و روئرت[18]، ۱۹۹۹)، پایک‌های تحتانی هسته دورقناتی (سانتوس[19]، هیوستن[20] و براندائو[21]، ۲۰۰۳) بررسی شده است. بر اساس نتایج مطالعات قبلی تزریق یک‌طرفه هیستامین در هیپوکامپ شکمی اثر اضطرابی نیز داشته است (رستمی، حاجی‌زاده، مقدم و زرین‌دست، ۲۰۰۶).

از طرفی، به خوبی مشخص شده که تجویز تکراری اپیوئیدها با عملکرد آگونیستی بر گیرنده‌های اپیوئیدی مو (μ) مانند مورفین افزایش اثر رفتاری ایجاد می‌کند (کوریبارا[22]، ۱۹۹۵؛ شیپنبرگ[23]، هیدبردر[24] و لفه‌وور[25]، ۱۹۹۶). این پدیده به عنوان حساسیت رفتاری شناخته شده و مشخص شده است که در گسترش اعتیاد و

۱- نشانی تماس: تهران، پونک، حصارک، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم تحقیقات، گروه زیست‌شناسی.

Email: khodarahmiparvin@yahoo.com

2- Brown
3- Stevens
4- Hass
5- Onodera
6- Yamatodani
7- Watanabe
8- Wada
9- Prell
10- Green
11- Schwarts
12- Arrang
13- Garabarg
14- Pollard
15- Ruat
16- Orofino
17- Alvarez
18- Ruarte
19- Santos
20- Huston
21- Brandao
22- Kuribara
23- Shippenberg
24- Heidbreder
25- Lefevour

Archive of SID

www.SID.ir

مخصوصاً به میزان زیادی در برگشت‌پذیری دارویی، حتی بعد از ترک طولانی‌مدت دارو نقش مهمی دارد (گایاردی[1] و همکاران، ۱۹۹۱؛ اسپاناگل[2]، ۱۹۹۵)، ضمن این که افزایش اثر رفتاری ناشی از تجویز تکراری داروهای محرک را توضیح می‌دهد (داونز[3] و ادی[4]، ۱۹۳۲؛ کالیواس[5] و وبر[6]، ۱۹۸۸؛ پست[7]، ۱۹۸۰). حساسیت حساسیت رفتاری در تحریکات حرکتی، رفتارهای پاداشی و تشخیصی مورفین نقش دارد (کوریبارا، ۱۹۹۷). نقش این فرآیند در حافظه و یادگیری نیز قبلاً مشخص شده است. به نظر می‌رسد حساسیت ناشی از مورفین روی تخریب حافظه ناشی از مورفین تأثیر می‌گذارد (زرین‌دست و رضایوف، ۲۰۰۴).

اگرچه حساسیت ناشی از مورفین در مورد چندین اثر رفتاری توضیح داده شده (کاریباریا، ۱۹۹۵؛ شگی[8] و همکاران، ۲۰۰۰؛ سرانو[9]، آگیلار[10]، مانزانیدو[11]، رودریگز- آریاس[12] و مینارو[13]، ۲۰۰۲؛ ملک‌محمدی، خلیل‌زاده، فضلی‌تبایی و زرین‌دست، ۱۳۸۵)، اما این پدیده در رابطه با رفتارهای اضطرابی بررسی نشده است. از طرفی، ممکن است مکانیسم‌های هیستامینی با سیستم‌های اپیوئیدی حافظه درگیر باشد (زرین‌دست، عیدی[14]، عیدی و عریان، ۲۰۰۲). براساس این یافته‌ها، هدف مطالعه اخیر ارزیابی رفتارهای شبه‌اضطرابی ناشی از تزریق داخل هیپوکامپی هیستامین در موش‌های صحرایی حساس‌شده به مورفین بود.

روش

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار[15] به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های جداگانه و در گروه‌های چهارتایی نگهداری می‌شدند و درجه حرارت اتاق پرورش حیوانات ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد بود. تنظیم نور بر اساس چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. به جز در زمان آزمون، آب و غذای کافی در دسترس حیوان قرار داشت. موش‌ها روزی سه دقیقه برای کاهش اضطراب احتمالی نوازش می‌شدند تا با آزمایشگر خو بگیرند. از هر حیوان فقط یک بار استفاده و پس از آزمایش حذف می‌شد.

حیوانات به وسیله تزریق درون‌صفاقی کتامین سولفات (۵۰mg/kg) و زایلازین (۴mg/kg) بیهوش و بعد از کوتاه کردن موهای سر در دستگاه استریوتاکسی[16] (مدل Stolting) کانول-گذاری شدند. کانول راهنما از بریدن سوزن‌های شماره ۲۲ تهیه و بر اساس اطلس پاکسینوس و وزن حیوان در ناحیه هیپوکامپ شکمی راست و چپ به مختصات ۴/۵-۳/۵ میلی‌متر به سمت عقب از برگما، ۵-۳/۹ میلی‌متر به سمت راست و چپ از خط وسط و ۸-۶/۲ میلی‌متر به عمق از سطح سخت‌شامه تعبیه شد. کانول به وسیله سیمان دندان‌پزشکی (مونومر و آکریل) ثابت شد و برای جلوگیری از گرفتگی درون کانول از سیم نازکی که از بریدن سوزن‌های ۲۷ دندان‌پزشکی تهیه شده بود، استفاده گردید.

داروها شامل هیستامین دی‌هیدروکلراید (تهیه‌شده از شرکت مرک، آلمان)، مورفین سولفات (تهیه‌شده از شرکت تماد، تهران، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید، آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی (شرکت تولیدارو، تهران، ایران) بود. تمام داروها در سالین استریل ۰/۹ درصد حل شدند. داروها پنج دقیقه قبل از انجام آزمون رفتاری داخل هیپوکامپ تزریق شدند، بدین ترتیب که هیستامین به حجم ۰/۵ میکرولیتر به وسیله سرنگ هامیلتون به صورت داخل هیپوکامپی دوطرفه، و مورفین و نالوکسان به مقدار ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت زیرپوستی، در سه روز متوالی و در ساعتی معین از روز تزریق شد. داروها پس از گذشت پنج روز از بهبود، تزریق شدند. تزریق دارو شامل مراحل زیر بود:

۱) تهیه منحنی اثر دوز مؤثر: بدین منظور ۰/۵ میکرولیتر هیستامین در مدت یک دقیقه به وسیله سرنگ هامیلتون با واسطه یک لوله پلی‌اتیلنی و کانول شماره ۲۷ (که درون کانول راهنما قرار می‌گرفت) در هر طرف تزریق می‌شد.

۲) ایجاد حساسیت: برای ایجاد حساسیت سه روز متوالی مورفین سولفات (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و پس از پنج روز

1- Gaiardi
2- Spanagel
3- Downs
4- Eddy
5- Kalivas
6- Weber
7- Post
8- Scheggi
9- Serrano
10- Aguilar
11- Manzanedo
12- Rodriguez-Arias
13- Minarro
14- Eidi
15- Wistar
16- Sterotaxis

Archive of SID

www.SID.ir

استراحت در آخرین مرحله ۰/۵ میکرولیتر هیستامین در مدت یک دقیقه به وسیله سرنگ هامیلتون با واسطه یک لوله پلی‌اتیلنی و کانول شماره ۲۷ (که درون کانول راهنما قرار می‌گرفت)، در هر طرف تزریق شد. برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌ای شکل[1] استفاده شد. اساس این ارزیابی مدل پلو[2] و فایل[3] فایل[3] (۱۹۸۶) است که بر پایه دو غریزه طراحی شده است: یکی حس جستجوگرانه جوندگان، و دیگری احتراز از محیط‌های باز و روشن. در این روش حیوان بیشتر تمایل دارد وقت خود را در بازوهای باز بگذراند.

این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) است. ابعاد بازوی باز و بسته ۱۰×۵۰ است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰ سانتی‌متر قرار دارد. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوی باز لبه‌هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده است. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی‌متر منتهی می‌شود. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد.

موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. نور مناسب به وسیله یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین می‌شد. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، پارامترهای زیر به روش مشاهده اندازه‌گیری می‌شد:

۱- تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز شد.
۲- تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته شد.
۳- مدت زمانی که حیوان در بازوی باز ماند.
۴- مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته ماند.

منظور از ورود به بازو (باز یا بسته) قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شده است. برای هر حیوان درصد ورود به بازوی باز[4] و درصد زمان ماندن در بازوی باز[5] به طریق زیر محاسبه محاسبه شد.

$$\text{درصد ورود به بازوی باز} = \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی باز + تعداد ورود به بازوی بسته}} \times ۱۰۰$$

$$\text{درصد زمان ماندن در بازوی باز} = \frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت زمان طی‌شده در بازوی باز + مدت زمان طی‌شده در بازوی بسته}} \times ۱۰۰$$

افزایش معنادار این دو پارامتر نشان‌دهنده کاهش اضطراب در این تست است (پلو و فایل، ۱۹۸۶). البته عامل OAE٪ نسبت به فاکتور OAT٪ در ثبت رفتارهای اضطرابی و ضداضطرابی حیوان دارای حساسیت کمتری است.

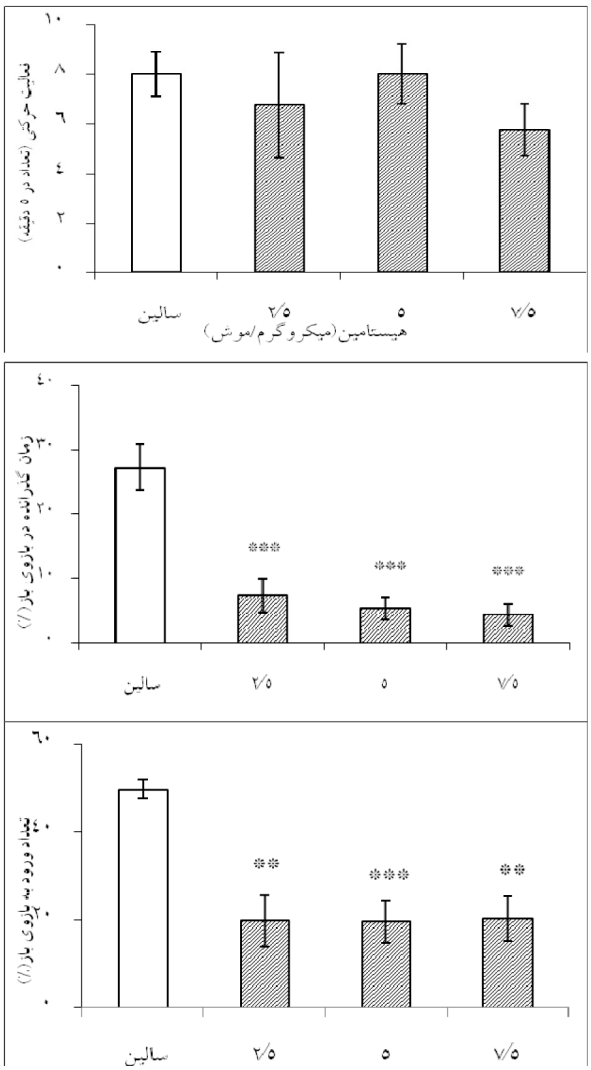
آزمایش ۱: بررسی اثر تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی[6] بر رفتار اضطرابی موش‌های صحرایی: در این تجربه یک گروه از حیوانات سالین و سه گروه از آنها سه دوز ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم بر موش هیستامین دریافت کردند.

آزمایش ۲: بررسی اثر تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی بر رفتار اضطرابی موش‌های صحرایی حساس‌شده با مورفین: در این تجربه چهار گروه از حیوانات بعد از گذشت پنج روز از بهبودی، به مدت سه روز سالین و چهار گروه دیگر ۷/۵ میلی‌گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن دریافت کردند. بعد از پنج روز که دارویی دریافت نشد، تمام گروه‌ها پنج دقیقه قبل از آزمون رفتاری، سالین یا سه دوز (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم بر موش) هیستامین دریافت کردند.

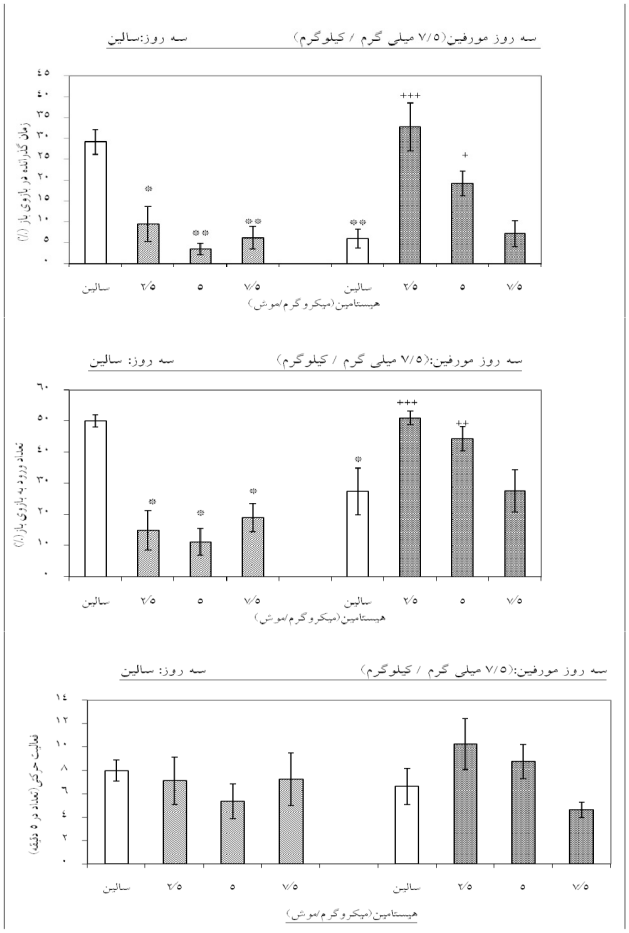
آزمایش ۳: بررسی اثر نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی) بر حساسیت ناشی از مورفین در وضعیت وابسته به هیستامین: در این تجربه یک گروه از حیوانات بعد از گذشت پنج روز بهبودی به مدت سه روز و به ازای هر کیلوگرم وزن ۷/۵ میلی‌گرم مورفین دریافت کردند، و سه گروه دیگر پنج دقیقه قبل از تزریق ۷/۵ میلی‌گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن، سه دوز متفاوت نالوکسان (۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) گرفتند. بعد

1- elevated plus-maze
2- Pellow
3- File
4- Open Arm Entries (%OAE)
5- Open Arm Times (%OAT)
6- ventral hippocampus

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- تأثیر مقادیر متفاوت هیستامین درون‌هیپوکامپی بر اضطراب. تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی در دوزهای ۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم و به میزان ۱ میکروگرم بر موش باعث کاهش درصد زمان ماندن در بازوی باز و کاهش درصد تعداد ورود به بازوی باز شد، ولی بر تعداد فعالیت حرکتی اثری نداشت که نشان‌دهنده افزایش اضطراب در گروه‌های مورد مطالعه است. $p<0/05^{*}$، $p<0/01^{**}$ و $p<0/001^{***}$ اختلاف با گروه کنترل را نشان می‌دهد. برای هر دوز هشت موش مورد آزمایش قرار گرفتند.



شکل ۲- اثر تزریق هیستامین درون‌هیپوکامپ شکمی بر رفتار اضطرابی موش‌های صحرایی حساس‌شده. تزریق مقادیر مختلف (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم) هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی موش‌های حساس‌شده با ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورفین باعث افزایش زمان ماندن در بازوی باز و افزایش تعداد ورود به بازوی باز شد، ولی بر فعالیت حرکتی اثری نداشت که نشان‌دهنده کاهش اضطراب گروه‌های مورد مطالعه است. $p<0/05^{*}$، $p<0/01^{**}$ و $p<0/001^{***}$ اختلاف با گروه کنترل را نشان می‌دهد. برای هر دوز هشت موش مورد آزمایش قرار گرفتند.

از پنج روز که دارویی دریافت نشد، همه گروه‌ها پنج دقیقه قبل از آزمون رفتاری هیستامین (۲/۵ کیلوگرم بر موش) به صورت درون هیپوکامپی دریافت کردند.

تجزیه و تحلیل آماری:

محاسبات از طریق تحلیل واریانس یک‌طرفه برای مقایسه گروه‌ها با گروه شاهد، و تحلیل دوطرفه برای مقایسه گروه‌های شاهد با گروه‌های حساس‌شده با مورفین انجام شد. سپس بعد از

www.SID.ir

یک آزمون F معنادار، به کمک آزمون متعاقب[1] ادامه یافت. از لحاظ آماری p کمتر از ۰/۰۵ معنادار فرض شد. برای رسم نمودارها از بسته نرم‌افزاری Excel استفاده شد.

یافته‌ها

تأثیر تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی بر رفتار اضطرابی موش‌های صحرایی

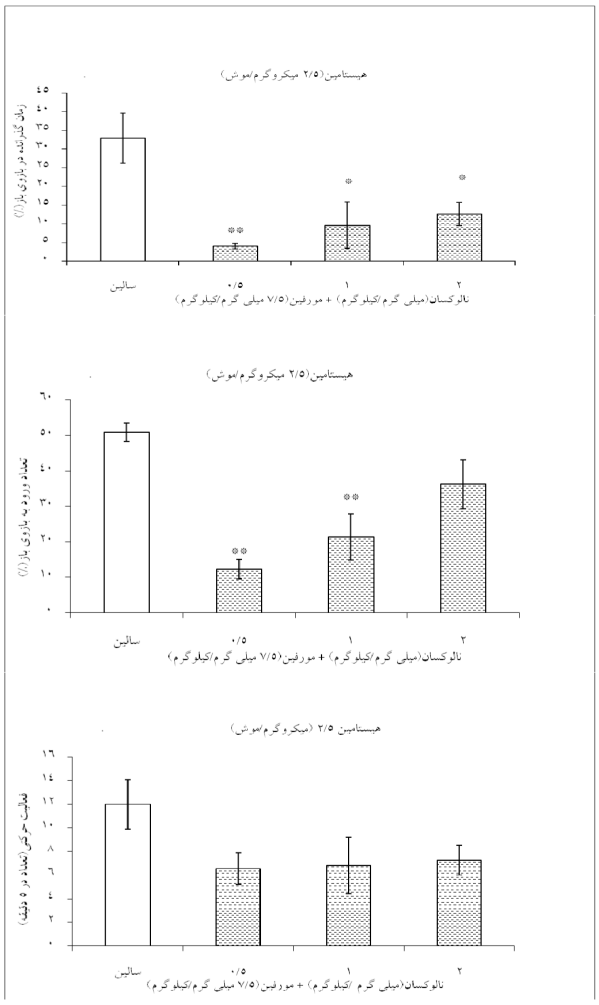
در شکل ۱ اثر هیستامین بر اضطراب نشان داده شده است. بین پاسخ‌های ایجادشده به وسیله سالین با آنچه هیستامین ایجاد کرد، تفاوت چشمگیری وجود داشت. تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی با مقادیر ۲/۵، ۵ و ۷/۵ و به میزان ۱ میکروگرم در هر موش، درصد زمان ماندن در بازوی باز [$p<۰/۰۰۱$، $F(۳و۲۸)=۱۸/۶۴$] و درصد تعداد ورود به بازوی باز [$p<۰/۰۰۱$، $F(۳و۲۸)=۱۰/۲۹$] را کم کرد، ولی بر تعداد فعالیت حرکتی اثری نداشت [$p>۰/۰۵$، $F(۳و۲۸)=۶۰۰$]. این یافته نشان‌دهنده افزایش اضطراب در گروه‌های مورد مطالعه است.

تأثیر تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی بر رفتار اضطرابی موش‌های صحرایی حساس شده با مورفین

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، اضطراب ناشی از تجویز هیستامین در موش صحرایی حساس‌شده به مورفین در مقایسه با موشی که سالین دریافت کرده است (غیرحساس به مورفین) به‌طور چشمگیری کاهش یافت. نتایج تجزیه و تحلیل آماری در مورد زمان ماندن در بازوی باز [$p<۰/۰۰۱$، $F(۳و۵۶)=۱۷/۹۳$]، تعداد ورود به بازوی باز [$p<۰/۰۰۱$، $F(۳و۵۶)=۱۴/۳۶$]، و فعالیت حرکتی [$p>۰/۰۵$، $F(۳و۵۶)=۱/۱۷$] بود.

تأثیر نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی) بر حساسیت ناشی از مورفین در وضعیت وابسته به هیستامین

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، اضطراب موش‌های صحرایی که پنج دقیقه قبل از حساسیت به مورفین (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سه دوز ۰/۵، ۱ و ۲ نالوکسان دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروهی که سالین گرفته بودند، به وسیله تزریق درون‌هیپوکامپی ۲/۵ میکروگرم هیستامین افزایش یافت. درصد زمان طی‌شده در بازوی باز [$p<۰/۰۱$، $F(۳و۲۴)=۶/۸۲$] و درصد



شکل ۳- اثر تزریق درون هیپوکامپی هیستامین بر اضطراب در موش‌های صحرایی حساس‌شده به مورفین در حضور یا غیاب نالوکسان. حیوانات پنج دقیقه قبل از تزریق مورفین (۷/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به مدت سه روز) به صورت روزانه سالین یا مقادیر متفاوت آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی، نالوکسان (۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. بعد از پنج روز بدون دارو، همه گروه‌ها هیستامین (۲/۵ میکروگرم بر موش) به صورت درون-هیپوکامپی دریافت کرده و سپس مورد آزمایش قرار گرفتند. $^{*}p<۰/۰۵$، $^{**}p<۰/۰۱$ و $^{***}p<۰/۰۰۱$ اختلاف با گروه کنترل را نشان می‌دهد. برای هر دوز هفت موش مورد آزمایش قرار گرفتند.

1- Post hoc

www.SID.ir

تعداد ورود به بازوی باز [$F(۳و۲۴)=۱۱/۰۹$ ،$p<۰/۰۰۱$] کاهش یافت، ولی تعداد فعالیت حرکتی تغییر نکرد [$F(۳و۲۴)=۱/۹۶$ ،$p>۰/۰۵$]. این یافته نشان‌دهنده افزایش اضطراب گروه‌های مورد مطالعه است.

بحث

در این مطالعه اثر حساسیت به مورفین بر رفتارهای شبه-اضطرابی به وسیله تزریق هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی با استفاده از مدل ماز بعلاوه‌ای شکل بررسی شد. این ماز مدلی است برای شناسایی اثر داروهای اضطراب‌زا و ضداضطراب (پلو و فایل، ۱۹۸۶).

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق دوطرفه و داخل هیپوکامپ شکمی هیستامین (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم در هر موش)، درصد زمان ماندن در بازوی باز و درصد تعداد ورود به بازوی باز را بدون تأثیر بر فعالیت حرکتی کاهش می‌دهد. این نتایج بیان‌کننده این است که تزریق دوطرفه دوزهای یادشده هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی نوعی اثر اضطراب‌زا ایجاد می‌کند. رستمی و همکاران نیز اثر مشابهی را برای تزریق یک‌طرفه هیستامین به داخل هیپوکامپ شکمی مشاهده کرده بودند (رستمی، حاجی‌زاده، مقدم، زرین‌دست، ۲۰۰۶). تجربیات قبلی مالمبرگ – ایلو[1] و همکارانش نیز نشان داده است که فعالیت گیرنده‌های هیستامینی نوع ۱ (H_1) می‌تواند آثار اضطراب‌زا داشته باشد (مالمبرگ – ایلو، ایپونی[2]، بارتولینی[3] و اسجاناک[4]، ۲۰۰۲)

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق دوطرفه هیستامین (۲/۵، ۵ و ۷/۵ میکروگرم در هر موش) در ناحیه هیپوکامپ شکمی موش‌های صحرایی حساس‌شده با مورفین (۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با موش‌های غیرحساس، درصد زمان طی‌شده در بازوی باز و درصد تعداد ورود به بازوی باز را بدون تأثیر بر فعالیت حرکتی کاهش می‌دهد. این نتایج نشان‌دهنده این است که اضطراب‌زایی ناشی از تزریق هیستامین در موش‌های حساس‌شده با مورفین کاهش می‌یابد. در گذشته نیز نشان داده شده که تجویز تکراری مورفین به دنبال یک دوره ترک دارو، اثر دارو را افزایش می‌دهد که این پدیده به عنوان حساسیت رفتاری شناخته شده است (استوارد[5] و بادیانی[6]، ۱۹۹۳؛ زرین‌دست، فرهمندفر، رستمی و رضایوف، ۲۰۰۶a). این پدیده قبلاً برای چندین اثر رفتاری مانند حافظه، پاداش و فعالیت حرکتی نشان داده شده است (کوریبارا، ۱۹۹۵؛ سرانو و همکاران، ۲۰۰۲). در تأیید نتایج ما، اخیراً نشان داده شده است که نقص حافظه ناشی از تجویز هیستامین در موش سوری حساس‌شده با مورفین کاهش می‌یابد و فراموشی ایجادشده با هیستامین در موش‌های سوری بر اثر حساسیت‌زایی با آپومورفین کاهش می‌یابد و حافظه موش‌ها تقویت می‌شود (زرین‌دست، خلیل‌زاده، ملک‌محمدی و فضلی تبایی، ۲۰۰۶b).

نشان داده شده است که مورفین فقط هیستامین را در مغز رها نمی‌کند، بلکه مقدار هیستامین در ارگانل‌ها را نیز تغییر می‌دهد (چونگ[7]، میاکه[8]، کامه[9] و تاساکا[10]، ۱۹۸۴). هیستامین مرکزی بر رهاسازی بتا-اندورفین اثر تحریکی دارد (کجایر[11]، نیگ[12]، باخ[13] و واربرگ[14]، ۱۹۹۳). تجویز همزمان دوزهای مختلف (۰/۵، ۱ و ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن × سه روز) نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی) همراه با دوز مورد استفاده مورفین (۷/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن × سه روز) باعث کاهش اثر اضطراب‌زایی ناشی از حساسیت در موش‌هایی شد که هیستامین (۲/۵ میکروگرم بر موش) دریافت کرده بودند. از آنجا که توقف فعالیت این گیرنده‌ها به وسیله نالوکسان مانع ایجاد این اثر گردید، برخی از محققان نشان داده‌اند که مهار گیرنده‌های اپیوئیدی به وسیله آنتاگونیست‌های اپیوئیدی μ در ناحیه هیپوکامپ شکمی مانع گسترش حساسیت ناشی از تزریق مورفین به صورت سیستمی می‌شود (جانسون[15]، ناپیر[16]، ۲۰۰۰). به علاوه بعضی از پژوهشگران نشان داده‌اند که تجویز همزمان نالوکسان به همراه دوز مؤثر مورفین جلو پاسخ به حساسیت‌زایی مورفین را می‌گیرد که

1- Malmberg-Aiello
2- Ipponi
3- Bartolini
4- Schunac
5- Stewart
6- Badiani
7- Chung
8- Miyake
9- Kamei
10- Tasaka
11- Kjaer
12- Knigge
13- Bach
14- Warberg
15- Johnson
16- Napier

Archive of SID

www.SID.ir

این امر به دلیل تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی است که در حساسیت‌زایی مورفین و تأثیر آن بر وضعیت وابسته به هیستامین نقش دارد (ملک‌محمدی، خلیل‌زاده، فضلی‌تبایی و زرین‌دست، ۱۳۸۵).

زرین‌دست و همکارانش نشان دادند که تضعیف حافظه ایجادشده به وسیله مورفین در حیواناتی که سه روز نالوکسان (آنتاگونیست اپیوئیدی) دریافت کرده‌اند، به‌طور چشمگیری مهار می‌شود. بنابراین حساسیت ایجادشده به وسیله مورفین از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی μ انجام می‌شود (زرین‌دست، فرج‌زاده، رستمی، رضایوف، نورجاه، ۲۰۰۵). مطالعات دیگر نیز مؤید آن است که بیان گیرنده‌های اپیوئیدی μ در القای حساسیت حرکتی ناشی از مورفین نقش دارد (یو[1]، یانگ[2]، لی[3]، لو[4]، هو[5] و جانگ[6]، ۲۰۰۳). بنابراین، این بررسی‌ها نشان می‌دهند که مورفین از طریق گیرنده‌های اپیوئیدی سیستم هیستامینی را فعال می‌کند.

بررسی‌ها و یافته‌ها حاکی از آن است که تزریق دوطرفه هیستامین در ناحیه هیپوکامپ شکمی اضطراب‌زاست و اضطراب ناشی از هیستامین در موش‌های حساس‌شده با مورفین کاهش می‌یابد. به علاوه نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی μ) تأثیرات مورفین را بر اضطراب‌زدایی آنتاگونیزه می‌کند. از جمله محدودیت‌های این روش می‌توان به کمبود حیوان و کمبود دستگاه استریوتاکسی اشاره کرد. پیشنهاد پژوهشگران این مطالعه بررسی برهم‌کنش سیستم هیستامینی با اپیوئیدی در آمیگدال، هیپوکامپ پشتی و سپتوم موش صحرایی در پژوهش‌های آینده است.

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۸/۲۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۷/۱/۲۸

1- Yoo
2- Yang
3- Lee
4- Loh
5- Ho
6- Jang

منابع

ملک محمدی، ن.، خلیل زاده، آ.، فضلی تبایی، س.، و زرین دست، م. (۱۳۸۵). اثر حساسیت‌زایی مورفین یا آپومورفین بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی، ۳۱*، ۱۰-۱.

Brown, R. E., Stevens, D. R., & Hass, H. L. (2001). The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology, 63*, 637–672.

Chung, Y. H., Miyake, H., Kamei, C., & Tasaka, K. (1984). Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Inflammation Research, 15*, 137–142.

Downs, A. W., & Eddy, N. B. (1932). The effect of repeated doses of cocaine on the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 46*, 199–200.

Gaiardi, M., Bartoletti, M., Bacchi, A., Gubellini, C., Costa, M., & Babbini, M. (1991). Role of repeated exposure to morphine in determining its affective properties: place and taste conditioning studies in rats. *Psychopharmacology, 103*, 183–186.

Johnson, P. I., & Napier, T. C., (2000). Ventral pallidal injections of a mu antagonist block the development of behavioral sensitization to systemic morphine. *Synapse, 38*, 61–70.

Kalivas, P. W., & Weber, B. (1988). Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripheral amphetamine and cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 245*, 1095-1102.

Kjaer, A., Knigge, U., Bach, F. W., & Warberg, J. (1993). Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and beta-endorphin response to histamine and restraint stress. *Neuroendocrinology, 58*, 588–596.

Kuribara, H. (1995). Modification of morphine sensitization by opioid and dopamine receptor antagonists: Evaluation by studying ambulation in mice. *European Journal of Pharmacology, 14*, 251–258.

Kuribara, H. (1997). Induction of sensitization to hyperactivity caused by morphine in mice: Effects of post-drug environments. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 57*, 341–346.

Archive of SID

www.SID.ir

Malmberg-Aiello, P., Ipponi, A., Bartolini, A., & Schunack, W. (2002). Mouse light/dark box test reveals anxiogenic-like effects by activation of histamine H1 receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 71*, 313–318.

Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., & Wada, H. (1994) Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. *Progress in Neurobiology, 42*, 685–702.

Orofino, A. G., Alvarez, E. O., & Ruarte, M. B. (1999). Exploratory behavior after intra-accumbens histamine and/or histamine antagonists injection in the rat. *Behavioural Brain Research, 102*, 171–180.

Pellow, S., & File, S. E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 24*, 525–529.

Post, R. M. (1980). Intermittent versus continuous stimulation: Effect of time interval on the development of sensitization or tolerance. *Life Sciences, 26*, 1275–1282.

Prell, G. D., & Green, J. P. (1986). Histamine as a neuroregulator. *Annual Review of Neuroscience, 9*, 209–254.

Rostami, P., Hajizadeh-Moghaddam, A., & Zarrindast, M. R. (2006). The effects of histaminergic agents in the ventral hippocampus of rats in the plus-maze test of anxiety-like behaviours. *Physiology & Behavior, 87*, 891–896.

Santos, N. R., Huston, J. P., & Brandao, M. L. (2003). Blockade of histamine H2 receptors of the periaqueductal gray and inferior colliculus induces fear-like behaviors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 75*, 25–33.

Serrano, A., Aguilar, M. A., Manzanedo, C., Rodriguez-Arias, M., & Minarro, J. (2002). Effects of DA D1 and D2 antagonists on the sensitisation to the motor effects of morphine in mice. *Progress in Neuro-Psycopharmacology & Biological Psychiatry, 26*, 1263–1271.

Schwarts, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., & Ruat, M. (1991). Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiological Reviews, 71*, 1–51.

Scheggi, S., Masi, F., Tagliamonte, A., Gambarana, C., Tolu, P., & De Montis, M. G. (2000). Rats sensitized to morphine are resistant to the behavioral effects of an unavoidable stress. *Brain Research, 853*, 290–298.

Shippenberg, T. S., Heidbreder, C. H., & Lefevour, A. (1996). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine: pharmacology and temporal characteristics. *European Journal of Pharmacology, 299*, 33–39.

Spanagel, R., (1995). Modulation of drug-induced sensitization processes by endogenous opioid systems. *Behavioural Brain Research, 70*, 37–49.

Stewart, J., & Badiani, A. (1993). Tolerance and sensitization to the behavioral effects of drugs. *Behavioural Pharmacology, 4*, 289–312.

Zarrindast, M. R., Eidi, M., Eidi, A., & Oryan, S. (2002). Effects of histamine and opioid systems on memory retention of passive avoidance learning in rats. European *Journal of Pharmacology, 452*, 193–197.

Zarrindast, M. R., & Rezayof, A. (2004). Morphine state-dependent learning: Sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology, 497*, 197–204.

Zarrindast, M. R., Farahmanfar, M., Rostami, P. & Rezayof, A. (2006a). The influence of central administration of dopaminergic and cholinergic agents on morphine-induced amnesia in morphine sensitized mice. *Journal of Neuropsychopharmacology, 20*, 59–66.

Zarrindast, M. R., Khalilzadeh, A., Malekmohammadi, N., & Fazli-Tabaei, S. (2006b). Influence of morphine- or apomorphine-induced sensitization on histamine state-dependent learning in the step-down passive avoidance test. *Behavioural Brain Research, 171*, 50–55.

Zarrindast, M. R., Farajzadeh, Z., Rostami, P., Rezayof, A., & Nourjah, P. (2005). Involvement of the ventral tegmental area (VTA) in morphine-induced memory retention in morphine-sensitized rats. *Behavioural Brain Research, 163*, 100–106.

Yoo, J. H., Yang, E. M., Lee, S. Y., Loh, H. H., Ho, I. K., & Jang, Ch. G. (2003). Differential effects of morphine and cocaine on locomotor activity and sensitization in mu-opioid receptor knockout mice. *Neuroscience letters, 344*, 37–40.

Archive of SID

www.SID.ir