دوماهنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه- سال شانزدهم، شماره سوم، مرداد و شهریور ۱۳۹۱ (۲۱۱)

اثر گیرنده‌های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی بر رفتار اضطرابی القاء شده با هیستامین در موش کوچک آزمایشگاهی

مرتضی پیری[۱]*؛ الهام ایازی[۲]؛ مریم بنانج[۲]؛ مریم‌السادات شاهین[۳]

چکیده

زمینه: سطح بالایی از هیستامین و گیرنده‌های دوپامینی D2 در هیپوکامپ یافت می‌شود. به‌علاوه برهم‌کنش بین هیستامین و گیرنده‌های دوپامینی D2 در زمینه تعدیل برخی رفتارها اثبات شده است. در این مطالعه، برهم‌کنش بین گیرنده‌های هیستامین و گیرنده‌های دوپامینیD2 در زمینه رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پشتی مورد مطالعه قرار گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۲۲۰ موش سوری نر نژاد NMRI بی‌هوش شدند و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول در ناحیه هیپوکامپ پشتی قرار داده شد. تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع برای سنجش رفتارهای شبه اضطرابی مورد استفاده قرار گرفت. آنالیز واریانس دوطرفه و یکطرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست LSD برای آنالیز داده‌ها استفاده شد. تمامی آزمایشات مطابق با راهنمای اخلاقی نگه‌داری و کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

یافته‌ها: تزریق هیستامین و آگونیست (کینپیرول) و آنتاگونیست (سولپیراید) گیرنده دوپامینی D2 به داخل ناحیه CA1، باعث القاء اضطراب می‌شود. تزریق کینپیرول و سولپیراید دو دقیقه بعد از دوز مؤثر هیستامین، اثرات اضطراب‌زای هیستامین را مهار می‌نماید.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد هیستامین و گیرنده‌های دوپامینی D2 نه‌تنها در تعدیل اضطراب در هیپوکامپ پشتی موش سوری نقش دارند، بلکه بین آن‌ها یک برهم‌کنش پیچیده نیز وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: کینپیرول، سولپیراید، هیستامین، اضطراب

«دریافت: ۱۳۹۰/۳/۹ پذیرش: ۱۳۹۰/۸/۱۰»

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری

* **عهده‌دار مکاتبات:** اردبیل، میدان بسیج، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، تلفن: ۰۹۱۲۲۵۴۳۵۸۵

Email: biopiri@iauardabil.ac.ir

مقدمه

مطالعات فارماکولوژیکی نشان می‌دهند که سیستم هیستامینرژیک در یادگیری و حافظه دخیل است (۱) و می‌تواند رفتار اضطرابی و افسردگی را تحت تأثیر قرار دهد (۲). در پاسخ به استرس‌های حاد و مزمن، سطح هیستامین در هیپوتالاموس، هسته آکومبنس و بقیه بخش‌های دیانسفال افزایش می‌یابد (۳)، در حالی‌که تخریب قسمت خلفی هیپوتالاموس که از آن‌جا نورون‌های هیستامینی به نواحی مختلف مغز می‌روند، باعث کاهش اضطراب می‌شود (۴). این شواهد نشان می‌دهند که تقویت سیستم هیستامینی در مغز باعث القاء اضطراب و تضعیف این سیستم باعث مهار اضطراب می‌گردد (۴). مطالعات فارماکولوژیکی، ایمنوهیستوشیمی و ژنتیک مولکولی نشان می‌دهند که هیستامین دارای دو گیرنده پس‌سیناپسی H1 و H2 و یک گیرنده پیش‌سناپسی H3 می‌باشد که به‌عنوان اتورسپتور یا هترورسپتور عمل می‌نماید. تمامی این گیرنده‌ها از نوع متابوتروپیک جفت‌شده با G پروتئین‌ها می‌باشند، اما از نظر پراکنش در

مغز، ویژگی‌های فارماکولوژیکی و مسیر انتقال پیامی که در داخل سلول فعال می‌نمایند با یکدیگر متفاوت‌اند (۵).

در مطالعات مختلف، برهم‌کنش بین سیستم‌های هیستامینی و دوپامینی نشان داده شده است. به‌عنوان نمونه نشان داده شده است که تزریق سیستمیک آنتاگونیست‌های گیرنده H1 نظیر پیریلامین و کلرفنیرآمین، سطح دوپامین را در نئواستریاتوم و هسته آکومبنس افزایش داده و متابولیت‌های ناشی از تخریب دوپامین نظیر هموانیلیک اسید را کاهش می‌دهد (۶). سیستم هیستامینی می‌تواند به واسطه مهار مسیر دوپامینی مزولیمبیک، فرآیندهای پاداش و تقویت در مغز را مختل نماید (۷). در بیماری پارکینسون نیز علاوه بر مختل شدن عملکرد سیستم دوپامینی در جسم سیاه، عملکرد سیستم هیستامینی در این محل نیز دچار مشکل می‌گردد. مشخص شده است که در بیماران مبتلا به پارکینسون، عصب دهی جسم سیاه با نورون‌های هیستامینی افزایش می‌یابد (۸ و ۹). مطالعات ژنتیکی نیز نشان می‌دهد که در موش‌های فاقد گیرنده‌های هیستامینی H1، فرآیندهای هوشیاری، پاداش و تقویت در مغز مختل شده و عملکرد شناختی دچار مشکل می‌شود و حالتی شبه بیماری آلزایمر به‌وجود می‌آید (۱۰).

دوپامین نیز به مانند هیستامین، رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱). دوپامین، اثرات خود را از طریق دو دسته گیرنده D1 و D2 اعمال می‌نماید (۱۲). با وجود مشخص شدن اهمیت سیستم دوپامینی و گیرنده‌های دوپامینی در فرآیند اضطراب، مطالعات رفتاری انجام‌شده، اثرات اضطرابی متضادی را برای داروهای دوپامینی گزارش نموده‌اند، به‌گونه‌ای که برای آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های دوپامینی در مطالعات مختلف، اثرات اضطراب‌زا و ضداضطراب، هر دو گزارش شده‌اند (۱۳). مطالعات پیشین همچنین نشان می‌دهند که میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (۱۳). با توجه به این‌که اضطراب القاءشده با آپومورفین توسط سولپیراید که به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های D2 عمل می‌نماید، مهار می‌شود اما آنتاگونیست گیرنده D1 اثری بر پاسخ اضطرابی القاءشده با آپومورفین ندارد، پیشنهاد شده است که گیرنده‌های دوپامینی D2 در فرآیند ترس و اضطراب، اهمیت بیشتری دارند (۱۴). لذا در این مطالعه برای اولین‌بار، نقش احتمالی گیرنده‌های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی بر روی اثرات اضطراب‌زای هیستامین با استفاده از ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت، از موش‌های کوچک آزمایشگاهی به وزن تقریبی ۲۵-۲۲ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند استفاده گردید. حیوان‌ها به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شدند و در هر قفس، ۵ سر موش قرار داده شد. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یک‌بار قفس موش‌ها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد متغیر بود. قبل از جراحی به‌مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوانخانه تطبیق دهند. هر حیوان فقط یک‌بار استفاده شده و در گروه هشت‌تایی قرار داده می‌شد. همه آزمایش‌ها در طول روز انجام شد.

تست رفتاری و اضطراب

برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (elevated plus-maze) استفاده شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+)است. ابعاد بازوی باز و بسته ۴۰×۷ است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته، دیوارهایی به بلندی ۱۰ سانتی‌متر قرار دارند. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوهای باز، لبه‌هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده است. ماز

به‌وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد. موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، چهار پارامتر به روش مشاهده اندازه‌گیری می‌شد (تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شد، مدت‌زمانی که حیوان در بازوی باز می‌ماند و مدت‌زمانی که حیوان در بازوی بسته می‌ماند). منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت‌زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شد. بدین‌ترتیب که تعداد دفعاتی که حیوان در مدت پنج دقیقه وارد بازوهای باز یا بسته می‌شد به‌عنوان تعداد ورود به بازوی باز و بسته در نظر گرفته شد و مجموع زمان‌هایی که در مدت این پنج دقیقه در بازوی باز یا بسته باقی مانده به‌عنوان مدت‌زمان حضور در بازوی باز یا بسته در نظر گرفته شد. مجموع ورود حیوان به بازوهای باز و بسته در مدت پنج دقیقه، نشانگر فعالیت حرکتی حیوان بود. برای هر حیوان، درصد ورود به بازوی باز ((Open Arm Entries (%OAE)) و درصد زمان ماندن در بازوی باز ((Open Arm Times (%OAT)) نیز به طریق ذیل محاسبه شد.

$$\text{درصد ورود به بازوی باز} = \left(\frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی بسته + تعداد ورود به بازوی باز}}\right) \times 100$$

$$\text{درصد ماندن در بازوی باز} = \left(\frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت ماندن در بازوی بسته + مدت ماندن در بازوی باز}}\right) \times 100$$

داروها:

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از هیستامین، کینپیرول و سولپیراید که از شرکت سیگما (آمریکا) تهیه گردیدند. هیستامین و کینپیرول در سرم فیزیولوژیک ۰/۹ درصد استریل حل شدند. سولپیراید در محلول حاملی حل شد که محتوی یک قطره اسید استیک گلاسیال در ۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ بود.

روش جراحی و کانول گذاری در ناحیه هیپوکامپ پشتی (CA1)

موش‌های کوچک آزمایشگاهی توسط تزریق کتامین هیدروکلرید (۱۰۰mg/kg) به‌علاوه زایلزین (۱۰ mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از بی‌هوشی، حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. کانول‌های راهنما (۲۳ G) به‌صورت دو طرفه یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق، بر اساس اطلس پاکسینوس (۲۰۰۱) قرار داده شدند. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی عبارت بود از: AP=-۲ ، ML=+۱/۶ و V=-۱/۵ (۱۵). بعد از قرار دادن کانول در مختصات موردنظر با استفاده از سیمان دندانپزشکی، کانول‌های راهنما در جای خود محکم شدند. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو، به حیوان اجازه داده شد ۷-۵ روز دوره بهبودی پس از جراحی را به‌منظور رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی توسط جراحی سپری کرده، به حالت عادی خود برگردد.

تزریق درون مغزی دارو

برای تزریق دارو پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۳۰G دندانپزشکی که ۹ میلی‌متر طول داشت و به کت دان تیوب نوزاد (شماره ۴) متصل بود، در داخل کانول راهنما ۲۳G قرار داده شده، در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق شد. در طول تزریق به حیوان اجازه داده شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

بافت‌شناسی

پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۴ درصد (۱ µl) به داخل هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ

جراحی در محل ورود کانول به درون مغز، برش‌هایی داده شده، محل ورود کانول به مغز به‌وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه‌شده، از اطلس پاکسینوس استفاده شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی موردنظر، اطلاعات حاصل از حیوان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

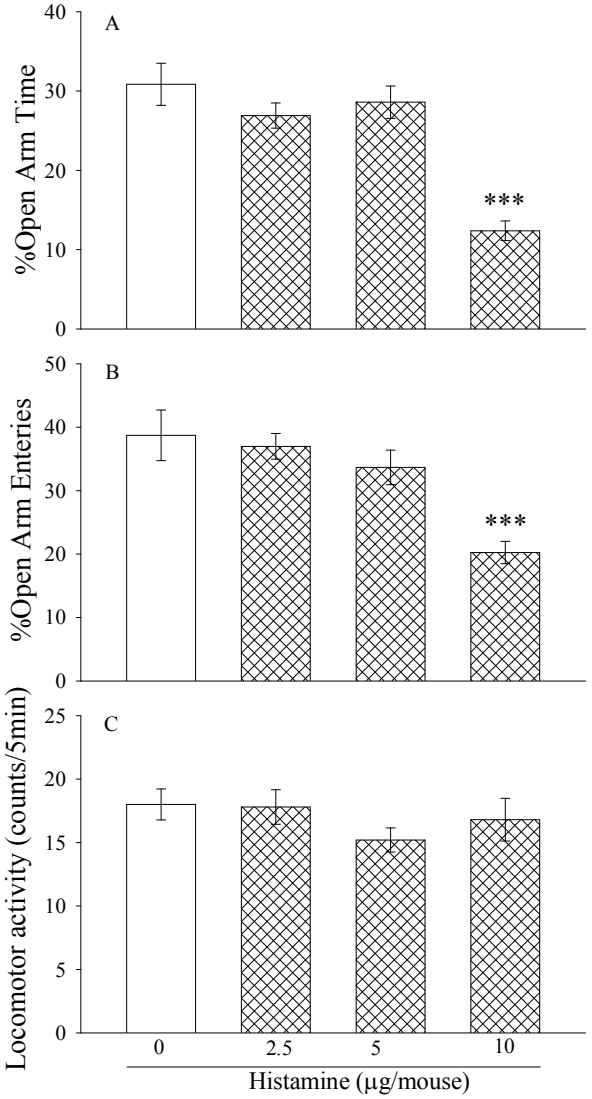
تجزیه و تحلیل آماری

در همه آزمایش‌ها درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز به‌عنوان ملاک رفتار اضطرابی اندازه‌گیری شد. همچنین میزان فعالیت حرکتی حیوان نیز به‌صورت همزمان اندازه‌گیری گردید. نمره هر گروه به‌صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± S.E.M) ثبت گردید. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس دوطرفه و یک‌طرفه به همراه آزمون مکمل LSD استفاده گردید. اختلاف در سطح P<۰/۰۵ به‌عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Sigma plot استفاده شد.

یافته‌ها

آزمایش اول: اثر هیستامین در هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی در موش کوچک آزمایشگاهی

نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل LSD مشخص نمود که تزریق هیستامین (۱۰ میکروگرم بر موش) به ناحیه هیپوکامپ پشتی موش کوچک آزمایشگاهی به‌صورت معناداری، درصد زمان حضور در بازوی باز [F(3,28)=۹/۶۱ ،P<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F(3,28)=۱۱/۲۷ ،P<۰/۰۰۱] را کاهش می‌دهد، اما بر روی فعالیت حرکتی حیوان، اثر معناداری ندارد [F(3,28)=۰/۸۵ ،P>۰/۰۵].



نمودار۱– اثر تزریق هیستامین به ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی درصد حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان. *** P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین می‌باشد.

آزمایش دوم: اثر تزریق کینپیرول به هیپوکامپ پشتی در حضور و غیاب هیستامین بر روی رفتار اضطرابی

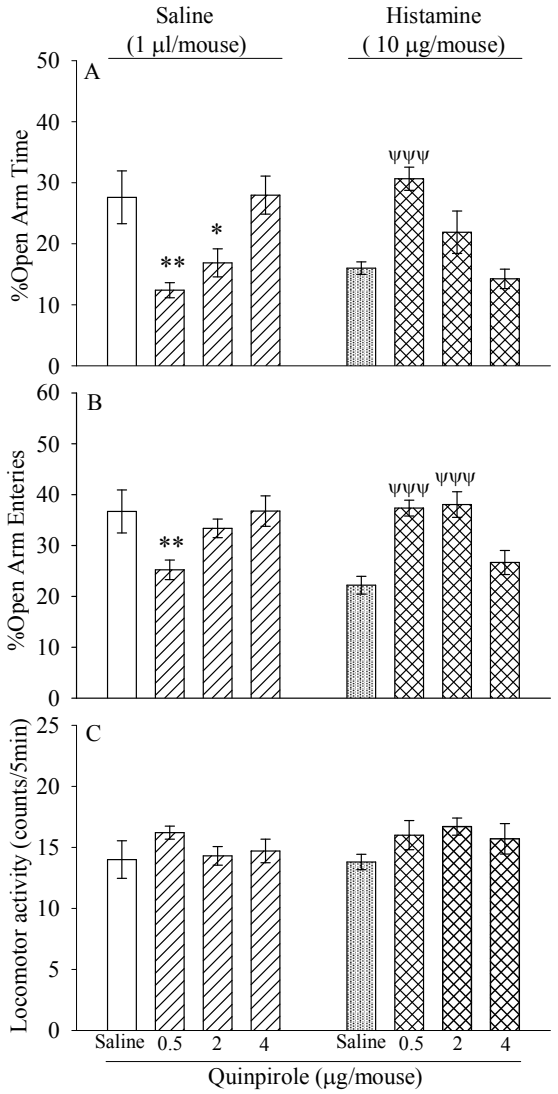
نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که فاکتور اول (هیستامین)، اثر معناداری بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز [F(1,72)=۰/۰۷ ،P>۰/۰۵]، درصد ورود به بازوی باز [F(1,72)=۱/۱۸ ،P>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی حیوان [F(1,72)=۱/۱۲ ،P>۰/۰۵] ندارد. آنالیز

واریانس دوطرفه همچنین مشخص نمود که فاکتور دوم (مقادیر مختلف کینپیرول) نیز به‌تنهایی اثر معناداری بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز [P>۰/۰۵، F(3,72)=۰/۳۴]، درصد ورود به بازوی باز [P>۰/۰۵، F(3,72)=۲/۱۷] و فعالیت حرکتی حیوان [P>۰/۰۵، F(3,72)=۱/۷۲] ندارد. اما بین فاکتور اول و دوم (مقادیر مختلف کینپیرول×هیستامین) در زمینه درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۰۱، F(3,72)=۱۶/۶۵] و درصد ورود به بازوی باز [P<۰/۰۱، F(3,72)=۱۲/۱۳] برهم‌کنش وجود دارد، ولی این دو فاکتور حتی همراه با هم نیز اثر معناداری بر روی فعالیت حرکتی حیوان [P>۰/۰۵، F(3,72)=۰/۷۶] ندارند.

در ادامه، نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل LSD مشخص نمود که تزریق مقادیر مختلف کینپیرول در غیاب هیستامین به ناحیه هیپوکامپ پشتی به‌صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۰۱، F(3,36)=۶/۹۴] و درصد ورود به بازوی باز [P<۰/۰۵، F(3,36)=۳/۴۸] را کاهش می‌دهد، اما بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثر معناداری ندارد [P>۰/۰۵، F(3,36)=۰/۹۱] (نمودار ۲-پانل چپ). از طرف دیگر، نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل LSD نشان داد که در حضور دوز مؤثر هیستامین، تزریق کینپیرول به هیپوکامپ پشتی، اثر اضطراب‌زای هیستامین را مهار می‌نماید و به‌صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۵، F(3,36)=۱۱/۳۶] و درصد ورود به بازوی باز [P<۰/۰۱، F(3,36)=۱۴/۳۱] را در مقایسه با گروهی که هیستامین را به‌تنهایی دریافت کرده است افزایش می‌دهد، بدون این‌که بر روی فعالیت حرکتی حیوان [P>۰/۰۵، F(3,36)=۱/۵۹] اثری داشته باشد.

آزمایش سوم: اثر تزریق سولپیراید به هیپوکامپ پشتی در حضور و غیاب هیستامین بر روی رفتار اضطرابی

نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که فاکتور



نمودار۲ - اثر تزریق کینپیرول به ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی درصد حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان.

*P<۰/۰۵ و **P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه سالین و **Ψ Ψ Ψ** P<۰/۰۰۱ در مقایسه با هیستامین می‌باشد.

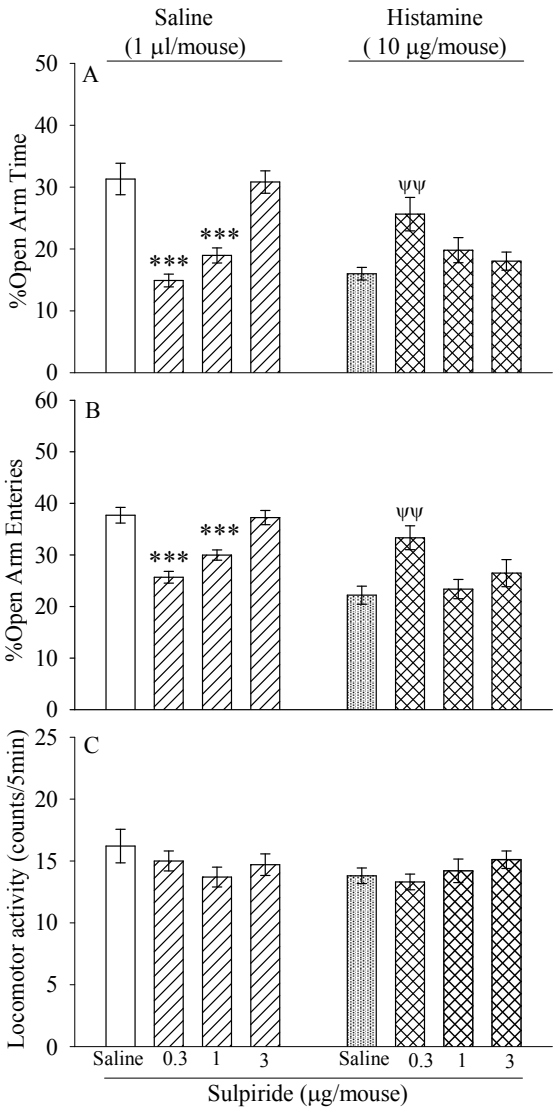
اول (هیستامین) به‌صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۱، F(1,72)=۱۰/۱۴] و درصد ورود به بازوی باز [P<۰/۰۰۱، F(1,72)=۲۵/۱۰] را تغییر می‌دهد، بدون این‌که بر روی فعالیت حرکتی حیوان [P>۰/۰۵، F(1,72)=۱/۶۸] اثر معناداری داشته باشد. آنالیز واریانس دوطرفه همچنین مشخص نمود که فاکتور دوم (مقادیر مختلف سولپیراید) نیز به‌صورت معناداری درصد

زمان حضور در بازوی باز [F(3,72)=۳/۶۶ ،P>۰/۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F(3,72)=۲/۸۹ ،P<۰/۰۵] را تغییر می‌دهد، بدون این‌که فعالیت حرکتی حیوان [F(3,72)=۰/۷۳ ،P>۰/۰۵] را تغییر دهد. در ادامه آنالیز واریانس دوطرفه مشخص نمود که بین فاکتور اول و دوم (مقادیر مختلف سولپیراید×هیستامین) در زمینه درصد زمان حضور در بازوی باز [F(3,72)=۲۲/۰۷ ،P<۰۰۱/] و درصد ورود به بازوی باز [F(3,72)=۱۵/۷۷ ،P>۰/۰۵] برهم‌کنش وجود دارد ولی این دو فاکتور، حتی همراه با هم نیز اثر معناداری بر روی فعالیت حرکتی حیوان [F(3,72)=۱/۴۲ ،P>۰/۰۵] ندارند.

در ادامه نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه مشخص نمود که تزریق مقادیر مختلف سولپیراید در غیاب هیستامین به ناحیه هیپوکامپ پشتی به‌صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [F(3,36)= ۲۲/۵۰،P<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F(3,36)=۲۰/۹۸ ،P<۰/۰۰۱] را کاهش می‌دهد، اما بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثر معناداری ندارد [F(3,36)۱/۰۹ ،P>۰/۰۵]، (نمودار ۳- پانل چپ). از طرف دیگر نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل LSD نشان داد که در حضور دوز مؤثر هیستامین، تزریق سولپیراید به هیپوکامپ پشتی، اثر اضطراب‌زای هیستامین را مهار می‌نماید و به‌صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۱، F(3,36)=۴/۷۱] و درصد ورود به بازوی باز [F(3,36)=۵/۳۰،P<۰/۰۱] را در مقایسه با گروهی که هیستامین را به‌تنهایی دریافت کرده است افزایش می‌دهد بدون این‌که بر روی فعالیت حرکتی حیوان [P>۰/۰۵، F(3,36)=۱/۵۹] اثری داشته باشد.

بحث

در مطالعه حاضر، برهم‌کنش هیستامین و گیرنده‌های دوپامینی D2 در هیپوکامپ پشتی در زمینه رفتار اضطرابی با استفاده از ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع مورد بررسی قرارگرفت. نتایج این پژوهش نشان‌دهنده اضطراب‌زا بودن



نمودار۳- اثر تزریق سولپیراید به ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی درصد حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان . ***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین و ۰/۰۱ >P Ψ Ψ در مقایسه با هیستامین می باشد .

هیستامین در هیپوکامپ پشتی می‌باشد. همسو با نتایج این مطالعه، گزارشات متعددی وجود دارد که نشان‌دهنده اضطراب‌زا بودن هیستامین و آگونیست‌های گیرنده‌های هیستامینی H1 می‌باشد (۱۱، ۱۶ و ۱۷). مشخص شده که طیف وسیعی از استرس‌ها که باعث القاء اضطراب می‌شوند، رهایش هیستامین از نورون‌های هیستامینی مغز را افزایش می‌دهند، در حالی‌که داروهای ضد اضطراب

مانند دیازپام، بنزودیازپین‌ها و بوسپیرون، هیستامین را در مغز کاهش می‌دهند (۱۱). مطالعات انجام‌گرفته بر روی مکانیسم اثر هیستامین بر روی رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پشتی نشان می‌دهند که هیستامین آزادشده از نورون‌های هیستامینی منشأ گرفته از بخش خلفی هیپوتالاموس یا به‌صورت مستقیم باعث تحریک شدید نورون‌های هیپوکامپ پشتی و القاء اضطراب می‌شوند و یا این‌که این نورون‌های هیستامینی به‌واسطه تحریک سپتوم و فعال نمودن ورودی‌های کولینرژیک که از سپتوم منشأ می‌گیرند باعث تحریک نورون‌های هیپوکامپ و القاء اضطراب می‌شوند (۱۸). علاوه بر مکانیسم فوق، برخی مطالعات نیز نشان می‌دهند که هیستامین با اثر بر روی گیرنده‌های هیستامینی H3 و به واسطه کاهش ساخت و افزایش رهایش هیستامین می‌تواند رفتارهای اضطرابی را تحت تأثیر قرار دهد (۱۹).

در بخش بعدی این پژوهش، اثر آگونیست (کینپیرول) و آنتاگونیست (سولپیراید) گیرنده‌های دوپامینی D2 در ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج ما حاکی از اضطراب‌زا بودن این داروهای دوپامینی بود. در راستای نتایج ما برخی از مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که آپومورفین که به‌عنوان آگونیست غیراختصاصی گیرنده دوپامینی عمل می‌نماید، باعث القاء اضطراب می‌شود (۱۴ و ۲۰). این یافته نشان می‌دهد که آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی D2 از طریق مکانیسم‌های مختلف بر روی رفتار اضطرابی اثر می‌نمایند. با توجه به این‌که میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (۲۱)، این احتمال مطرح می‌شود که آگونیست‌های گیرنده‌های D2 با اثر بر روی گیرنده‌های پس‌سیناپسی D2 و تقویت انتقال پیام‌های دوپامینی و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D2 به واسطه اثر بر اتورسپتورهای پیش‌سیناپسی دوپامینی و افزایش رهایش دوپامین، باعث القاء اضطراب می‌شوند. به عبارت بهتر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی با مکانیسم‌های مختلف، سیستم دوپامینی را تقویت و پاسخ اضطرابی یکسانی را اعمال می‌نمایند.

با توجه به اهمیت هیپوکامپ در تنظیم رفتار اضطرابی و در نظر گرفتن این نکته که هیپوکامپ پشتی، ورودی‌های دوپامینی را از ناحیه تگمنتوم شکمی و ورودی‌های هیستامینی را از بخش خلفی هیپوتالاموس دریافت می‌کند و هر دو دسته این ورودی‌ها می‌توانند فعالیت نورون‌های هیپوکامپ و رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار دهند، در بخش آخر این مطالعه برهم‌کنش هیستامین با گیرنده دوپامینی D2 در زمینه رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پشتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج ما در این مطالعه نشان داد که با وجود این‌که تزریق کینپیرول و سولپیراید باعث القاء اضطراب در ناحیه هیپوکامپ پشتی می‌شود، ولی تزریق این داروها به موش‌هایی که تحت تأثیر دوز مؤثر هیستامین بوده‌اند، باعث مهار اضطراب القاءشده با هیستامین می‌شود. این یافته‌ها نشان‌دهنده برهم‌کنش بین سیستم هیستامینی و گیرنده‌های دوپامینی D2 در زمینه رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پشتی می‌باشند. همسو با نتایج ما در مطالعات پیشین نیز برهم‌کنش این دو سیستم در زمینه حافظه و وابستگی روانی به دارو نشان داده شده است (۲۲). علت این برهم‌کنش‌های رفتاری، اثر متقابل سیستم هیستامینی و گیرنده‌های دوپامینی D2 در سطح سلولی می‌باشد. هیستامین انتقال پیام‌های دوپامینی در مسیر مزولیمبیک را تضعیف می‌نماید، در حالی‌که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های هیستامینی H1 بازجذب دوپامین از فضای سیناپسی را مهار نموده و باعث فعال‌تر شدن سیستم دوپامینی می‌شوند (۲۳). با توجه به تضعیف سیستم دوپامینی توسط هیستامین به‌نظر می‌رسد که آگونیست و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 باید به واسطه تقویت سیستم دوپامینی، جلوی اثر اضطراب‌زای هیستامین را بگیرند. آگونیست گیرنده D2 با فعال کردن گیرنده‌های پس‌سیناپسی D2 و آنتاگونیست گیرنده D2 با اثر بر روی اتورسپتورهای پیش‌سیناپسی دوپامین و افزایش

رهایش دوپامین می‌توانند انتقال پیام‌های دوپامینی را تقویت کرده و اثر تضعیفی هیستامین بر روی این سیستم را خنثی نمایند. بدین‌ترتیب آگونیست و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 با مکانیسم‌های مختلف، اضطراب القاءشده با هیستامین را مهار می‌نمایند.

نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهند که گیرنده‌های دوپامینی D2 و سیستم هیستامینی نه‌تنها می‌توانند رفتار اضطرابی را در هیپوکامپ پشتی تحت تأثیر قرار دهند، بلکه یک برهم‌کنش پیچیده بین آن‌ها وجود دارد، به‌گونه‌ای که با وجود اضطراب‌زا بودن کینپیرول و سولپیراید، این داروها اضطراب القاءشده با هیستامین را مهار می‌نمایند. به‌نظر می‌رسد کینپیرول و سولپیراید به واسطه تقویت انتقال پیام‌های دوپامینی، اثر تضعیفی هیستامین بر این سیستم را خنثی نموده و اضطراب را مهار می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مسئولین آزمایشگاه گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

References

1. Malmberg-Aiello P, Ipponi A, Bartolini A,Schunack W. Antiamnesic effect of metoprine and of selective histamine H(1) receptor agonists in a modified mouse passive avoidance test. Neurosci Lett. 2000; 288(1): 1-4.
2. Perez-Garcia C, Morales L, Cano MV, Sancho I,Alguacil LF. Effects of histamine H3 receptor ligands in experimental models of anxiety and depression. Psychopharmacology (Berl). 1999; 142(2): 215-20.
3. Ito C, Shen H, Toyota H, Kubota Y, Sakurai E, Watanabe T, et al. Effects of the acute and chronic restraint stresses on the central histaminergic neuron system of Fischer rat. Neurosci Lett. 1999; 262(2): 143-5.
4. Frisch C, Hasenohrl RU, Krauth J,Huston JP. Anxiolytic-like behavior after lesion of the tuberomammillary nucleus E2-region. Exp Brain Res. 1998; 119(2): 260-4.
5. Haas H,Panula P. The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system. Nat Rev Neurosci. 2003; 4(2): 121-30.
6. Dringenberg HC, de Souza-Silva MA, Schwarting RK, Huston JP. Increased levels of extracellular dopamine in neostriatum and nucleus accumbens after histamine H1 receptor blockade. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1998; 358(4): 423-9.
7. Korotkova TM, Haas HL, Brown RE. Histamine excites GABAergic cells in the rat substantia nigra and ventral tegmental area in vitro. Neurosci Lett. 2002; 320(3): 133-6.
8. Anichtchik OV, Rinne JO, Kalimo H,Panula P. An altered histaminergic innervation of the substantia nigra in Parkinson's disease. Exp Neurol. 2000; 163(1): 20-30.
9. Rinne JO, Anichtchik OV, Eriksson KS, Kaslin J, Tuomisto L, Kalimo H, et al. Increased brain histamine levels in Parkinson's disease but not in multiple system atrophy. J Neurochem. 2002; 81(5): 954-60.
10. Dai H, Kaneko K, Kato H, Fujii S, Jing Y, Xu A, et al. Selective cognitive dysfunction in mice lacking histamine H1 and H2 receptors. Neurosci Res. 2007; 57(2): 306-13.
11. Zarrindast MR, Nasehi M, Piri M, Bina P. Anxiety-like behavior induced by histaminergic agents can be prevented by cannabinoidergic WIN55,212-2 injected into the dorsal hippocampus in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2010; 94(3): 387-96.
12. Adriani W, Felici A, Sargolini F, Roullet P, Usiello A, Oliverio A, et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. Exp Brain Res. 1998;123(1-2):52-9.
13. Zarrindast MR, Naghdi-Sedeh N, Nasehi M, Sahraei H, Bahrami F, Asadi F. The effects of dopaminergic drugs in the ventral hippocampus of rats in the nicotine-induced anxiogenic-like response. Neurosci Lett. 2010; 475(3): 156-60.
14. Del Arco A, Mora F. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. Pharmacol Biochem Behav. 2008;90(2):226-35.
15. Paxinos G, Franklin KBJ. The mouse brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Academic Press. 2001.
16. Rostami P, Hajizadeh-Moghaddam A, Zarrindast MR. The effects of histaminergic agents in the ventral hippocampus of rats in the plus-maze test of anxiety-like behaviours. Physiol Behav. 2006; 87(5): 891-6.

17. Zarrindast MR, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular effects of histaminergic agents on morphine-induced anxiolysis in the elevated plus-maze in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005; 97(5): 276-81.
18. Greene RW, Haas HL. Effects of histamine on dentate granule cells in vitro. Neuroscience. 1990; 34(2): 299-303.
19. Imaizumi M, Onodera K. The behavioral and biochemical effects of thioperamide, a histamine H3-receptor antagonist, in a light/dark test measuring anxiety in mice. Life Sci. 1993; 53(22): 1675-83.
20. Tseng KY, O'Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. J Neurosci. 2004;24(22):5131-9.
21. Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS,Roth RH. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. J Neurosci. 1996;16(15):4787-98.
22. Zarrindast MR, Moghimi M, Rostami P, Rezayof A. Histaminergic receptors of medial septum and conditioned place preference: D1 dopamine receptor mechanism. Brain Res. 2006; 1109(1): 108-16.
23. Prast H, Heistracher M, Philippu A. Modulation by dopamine receptors of the histamine release in the rat hypothalamus. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1993; 347(3): 301-5.