Nova Biologica Reperta 4 (2): 189-200 (2017) یافته های نوین در علوم زیستی، جلد ۴، شمارهٔ ۲: ۲۰۰-۱۸۹

میان‌کنش سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ پشتی و اپیوئیدرژیک سپتوم میانی بر رفتارهای شبه-اضطرابی

علی کولیوندزاده[۱]، فرهاد ولی‌زادگان[۲]* و محمدرضا زرین‌دست[۳]

دریافت: ۱۳۹۵/۴/۱۸/ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۱۳/ چاپ: ۱۳۹۶/۶/۳۱

[۱]گروه علوم‌جانوری، دانشکدهٔ علوم‌زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

[۲]گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم‌پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

[۳]گروه فارماکولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم‌پزشکی تهران، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: f.valizadegan@umz.ac.ir

چکیده. مهم‌ترین بخش مغز که در اضطراب نقش دارد، سیستم لیمبیک است که واجد سه بخش مهم هیپوکامپ، آمیگدال و سپتوم است. سیستم سپتوهیپوکامپ، نقش مهمی در تنظیم رفتارهای ترس و اضطراب برعهده دارد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که سیستم اپیوئیدرژیک نیز در رفتارهای شبه اضطرابی دخیل است. در این مطالعه اثر تزریق هیستامین به هیپوکامپ پشتی و تزریق مواد اپیوئیدرژیک به سپتوم میانی بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌ها با استفاده از آزمون Elvated Plus Maze (EPM) تحت بررسی قرار گرفت. تزریق ۵ μg/rat و ۱ هیستامین در هیپوکامپ پشتی اثری بر رفتارهای شبه اضطرابی نداشت، درحالی‌که تزریق ۱۰ μg/rat هیستامین باعث افزایش درصد زمان ورود و دفعات ورود به بازوی باز شد، که نشان‌دهندهٔ اثر اضطراب‌زدایی هیستامین است. تزریق مورفین (آگونیست رسپتور μ-اپیوئیدی) به درون سپتوم میانی (۱μg/rat) باعث افزایش زمان ورود و دفعات ورود به بازوی باز شد. تزریق مقادیر μg/rat ۲۵/. و ۵/. مورفین اثری بر اضطراب نداشت. تزریق هم‌زمان مقادیر بی‌اثر هیستامین (۱μg/rat) به هیپوکامپ پشتی و مورفین (۵μg/rat/.) به سپتوم میانی باعث افزایش زمان ورود و دفعات ورود به بازوی باز شد. تزریق مقادیر مختلف نالوکسان (۴ μg/rat و۱،۲) به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی به سپتوم میانی در حضور و غیبت مقدار مؤثر هیستامین (۱۰μg/rat) در هیپوکامپ پشتی، تحت بررسی قرار گرفت. تزریق مقدار ۴μg/rat نالوکسان به سپتوم میانی درصد زمان گذرانده در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را کاهش داد، که این یافته‌ها نشان‌دهندهٔ اثر اضطراب‌زایی نالوکسان بعد از تزریق به سپتوم میانی بود. تزریق مقدار ۱۰ μg/rat هیستامین به هیپوکامپ پشتی و به‌طور همزمان تزریق سه مقدار مختلف نالوکسان (۴μg/rat و۲و۱) نشان داد هیستامین اثر اضطراب‌زایی نالوکسان را با افزایش زمان ورود و تعداد ورود به بازوی باز، تا حدود زیادی خنثی کرد، هرچند در مقدار ۴μg/rat نالوکسان این اثر کمتر است. از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ و اپیوئیدرژیک سپتوم میانی درسیستم سپتوهیپوکامپ با هم برهم‌کنش دارند و برهم‌کنش این دو سیستم در تعدیل اضطراب دخیل است.

واژه‌های کلیدی. هیستامین، مورفین، اضطراب، نالوکسان، رت

Interaction between dorso-hippocampal histaminergic and medio-septal opioidergic systems in anxiety behavior

Ali Kolivandzadeh[1], Farhad Valizadegan[2]* & Mohammad Reza Zarrindast [3]

Received 08.07.2016/ Accepted 03.09.2016/ Published 22.09.2017

[1]Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[2]Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
[3]Deprtment of Pharmacology, Faculty of Medicine, Medical Sciences University of Tehran, Tehran, Iran
*Correspondent author: f.valizadegan@umz.ac.ir

Abstract. Septohippocampal system plays an important role in regulating fear and anxiety behaviors. In this study, the effects of histamine injected into the dorsal hippocampus and opioidergic agents into medial septum on the anxiety-like behaviors in rats were analyzed, using the Elevated Plus-Maze (EPM) test. Injection of 1 and 5 µg/rat histamine into dorsal hippocampus had no effect on anxiety-like behavior, while injection of 10 µg/rat histamine increased the percentage of open arm time (%OAT) and open arm entry (%OAE), which indicated the anxiolytic effects of histamine. Microinjection of morphine, µ-opioid receptor agonist, into the medial septum (1µg/rat) increased the (%OAT) and (%OAE). Doses of 0.25, 0.5 µg/rat morphine had no effect on anxiety. Co-administration of histamine ineffective dose (1µg/rat) to the dorsal hippocampus and ineffective dose of morphine (0.25µg/rat) to the medial septum increased the (%OAT) and (%OAE). Subsequently, injection of different doses of naloxone (1, 2, 4 µg/rat), as an opioid receptor antagonist, into the medial septum in the presence and absence of an effective dose of histamine (10 µg/rat) in the dorsal hippocampus, was studied. Injection of naloxone (4 µg/rat) into medial septum decreased the (%OAT) and (%OAE), but did not alter the locomotor activity, which indicated the anxiogenic effects of naloxone. Simultaneous injection of histamine (10 µg/rat) into dorsal hippocampus with doses of naloxone (1, 2, 4 µg/rat) into the medial septum, indicate anxiolytic effects and increased %OAT and %OAE in Elevated Plus Maze, although when the dose of naloxone was 4µg/rat, this effect was less observed. The results indicate that hippocampus histaminergic system interact with medial septum opioidergic system and the interaction of these systems modulates anxiety behavior.

Keywords. histamine, morphine, anxiety, naloxan, rat

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

مقدمه

مطالعات الکتروفیزیولوژی و بیوشیمیایی وجود سیستم هیستامینرژیک را در اعصاب مرکزی اثبات کرده‌اند (Panula *et al.,* 1984). هیستامین بر رفتار شبه‌اضطرابی تأثیر دارد که این تأثیر در مطالعات مختلف تاحدودی متفاوت بوده است. تزریق هیستامین در هیپوکامپ پشتی موش‌ها اثر شبه‌اضطراب‌زدایی را در آزمون Elvaeted Pluse Maze (EPM) به‌دنبال دارد، درحالی‌که تزریق آن به داخل آمیگدال مرکزی و هیپوکامپ شکمی موش‌ها باعث بروز رفتار شبه‌اضطرابی می‌شود (Zarrindast *et al.,* 2006). مطالعات نشان می‌دهد که تخریب زیر ناحیهٔ E_2 در بخش قدامی شکمی هستهٔ برآمدهٔ پستانی، که منشأ نورون‌های هیستامینرژیک است، باعث کاهش اضطراب در مدل Plus-Maze می‌شود (Frisch *et al.*, 1998). همچنین در برخی مطالعات مشخص شده است فشارهای عصبی که باعث القای اضطراب می‌شوند می‌توانند میزان رهایش هیستامین از نورون‌های هیستامینرژیک را افزایش دهند (Yamatodani *et al.*, 1985).

ناحیهٔ سپتوم مجموعه‌ای از هسته‌ها و دسته‌های فیبری است که در میان شاخ‌های قدامی بطن‌های جانبی، زیربخش میانی و قدامی کورپوس کالوزوم بین دو نیم‌کره و در قسمت پشتی بخش میانی قرار می‌گیرد (Mizumori *et al.*, 1992). برطبق آخرین یافته‌های آناتومیک و فیزیولوژیک، این ناحیه به سه بخش سپتوم پشتی، سپتوم جانبی و سپتوم میانی تقسیم می‌شود (Paxinos, 1994). سپتوم جانبی بزرگ‌ترین بخش ناحیهٔ سپتال بوده که آوران‌های فراوانی را از نواحی گوناگون در تلنسفال، دینسفال و ساقهٔ مغز دریافت می‌کند (Swanson & Cowan, 1979). ازطرف دیگر، ناحیهٔ سپتوم میانی منشأ فیبرهای سپتوهیپوکامپ است که مسیری مهم برای حافظهٔ کاری محسوب می‌شود (Givens & Olten, 1990). مطالعات نشان می‌دهد که تخریب سپتوم باعث کاهش ترس و اضطراب می‌شود. ارتباط بین سپتوم و هیپوکامپ به‌گونه‌ای است که نورون‌های گابائرژیک، که از سلول‌های غیرهرمی منشأ می‌گیرند، از نورون‌های کولینرژیک عصب‌دار می‌شوند (Amaral, 1995) و نورون‌های گلوتاماترژیک که از سلول‌های هرمی منشأ می‌گیرند نیز با نورون‌های کولینرژیک عصب‌دار می‌شوند که آنها نیز به نورون‌های گابائرژیک ختم می‌شوند. چنانچه تحریک کولینرژیک باعث فعالیت هریک از آنها شود، درنهایت، باعث فعالیت نورون‌های گابائرژیک و درنتیجه کاهش عمل سپتوم و کاهش اضطراب می‌شود (Degroot *et al.,* 2001). تزریق بنزودیازپین‌ها و میدازولام (آگونیست گیرنده‌های GABA) به سپتوم میانی اثر اضطراب‌زدایی در آزمون EPM نشان می‌دهد (Pesold & Treit, 1994). همچنین، تزریق آگونیست گابا A (موسیمول) به این ناحیه باعث ایجاد اثر ضداضطرابی شده است (Drugan & Skolnick, 1986). وجود اپیوئیدهای آندوژن و توزیع گستردهٔ گیرنده‌های متنوع آنها در قسمت‌های مختلف بدن، به‌خصوص دستگاه عصبی مرکزی، بر پیچیدگی‌های عمل‌کرد آنها افزوده است. مواد مخدر می‌تواند سازوکارهای شکل‌پذیری سیناپسی را در مدارهای کلیدی مغز ازجمله سیستم دوپامینی مزولیمبیک به تصاحب خود درآورد و از این طریق جنبه‌های ویژهٔ اعتیاد، ازجمله اشتیاق به دارو، سیستم یادگیری، حساسیت رفتاری، حالت‌های مختلف هیجان و پاسخ استرسی را تحت تأثیر قرار دهند. تجویز حاد و مزمن مورفین آثار مختلفی بر فرآیند اضطراب دارد. بخشی از اثر تسکین‌دهندگی مواد اپیوئیدی ازطریق کاهش قابل پیش‌بینی اضطراب است (Bartoletti *et al.,* 1990). تزریق مقدار واحدی از مورفین به داخل صفاق و هستهٔ مرکزی آمیگدال موجب افزایش معنی‌دار فعالیت جستجوگرانهٔ موش‌های صحرایی در ماز به‌علاوه‌ای‌شکل مرتفع می‌شود. به‌عبارتی دیگر، اثر ضداضطرابی بالقوه‌ای در موش صحرایی ایجاد می‌کند (Koks *et al.,*1999). این عمل ممکن است ازطریق کاهش درآزادسازی نورآدرنالین در نواحی متعدد مغزی ازجمله هستهٔ مرکزی آمیگدال باشد (Tanaka *et al.,* 2000). کوکائین که ازدستهٔ اوپیات‌ها است، یک تقویت‌کنندهٔ قوی سیستم پاداشی مغز است که در انسان اضطراب ایجاد می‌کند ودر جانوران آزمایشگاهی نیز در مدل ماز به‌علاوه‌ای‌شکل مرتفع رفتار شبه‌اضطرابی به‌وجود می‌آورد و احتمالاً ازطریق تعدیل محور هیپوتالاموسی– هیپوفیزی– آدرنال (HPA) عمل خود را به ثمر می‌رساند. بنابراین، مواد مخدر ممکن است زمینه‌ساز بیشتر آثار اضطراب‌زا درموجود زنده باشد (DeVries *et al.,* 1998). رسپتورهای اپیوئیدی گاهی آثار متفاوت و حتی متضادی در اضطراب دارند؛ برای مثال، در موش‌هایی که فاقد رسپتورکاپا هستند هیچ تغییر فنوتیپی در رفتار اضطرابی مشاهده نمی‌شود. ازطرفی، موش‌هایی که فاقد رسپتور دلتا اپیوئید یا انکفالین هستند،

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

افزایش شاخص‌های اضطرابی را نشان می‌دهند (Filliol *et al.*, 2000). محققانی که روش‌های غیرتداخلی را جهت بررسی اضطراب استفاده کرده‌اند، مشاهده کرده‌اند که مقادیر متوسط نالوکسان ونالتروکسان (بلوکر رسپتورμ) اثر ضداضطراب بنزودیازپین‌ها را افزایش می‌دهند (Nobre *et al.*, 2000).

هیپوکامپ دارای ارتباطات متعددی با قسمت‌های زیادی از قشر مخ، دستگاه لیمبیک یعنی آمیگدال، هیپوتالاموس، سپتوم و اجسام پستانی است. هیپوکامپ در فرایندهای حافظه و یادگیری درگیر است. درواقع می‌توان گفت تقریباً هرگونه تجربهٔ حسی باعث فعال‌شدن دست‌کم بخشی از هیپوکامپ می‌شود (Gorden, 2000). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که هیپوکامپ در پردازش اطلاعات و تعدیل حرکتی و اضطراب دخیل است. تحریک شدید سلول‌های هیپوکامپ باعث اختلال در برخی اعمال هیپوکامپ ازجمله پردازش محرک‌های حسی می‌شود. گزارش‌هایی وجود دارد که بیان می‌کند حالت تحریک بیش‌ازحد طبیعی هیپوکامپ در بیماری اسکیزوفرنی و برخی اختلالات اضطرابی وجود دارد. (Moghaddam *et al.*, 2003). ازنظرآناتومیکی، سپتوم به‌طورگسترده‌ای با هیپوکامپ درارتباط است وآنها با هم بخش درخورتوجهی از دستگاه لیمبیک را تشکیل می‌دهند (Degroot *et al.*, 2001). ارتباط گسترده‌ای بین سپتوم میانی و تشکیلات هیپوکامپی وجود دارد، به‌طوری‌که سپتوم میانی بیشترین عصب‌رسانی به هیپوکامپ را درمیان هسته‌های زیرقشری دارد وعصب‌دهی کولینرژیک اصلی به هیپوکامپ را تشکیل می‌دهد. سپتوم میانی به‌طور مؤثر فعالیت هیپوکامپی را تنظیم می‌کند (Mizumori *et al.*, 1992). استیل‌کولین ازجمله نوروترانسمیترهای ارتباطی بین سپتوم و هیپوکامپ است. تخریب مسیر سپتوهیپوکامپ سبب کاهش استیل کولین در سطح سلول‌های هیپوکامپ می‌شود. نوروترانسمیتر گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) با اثر بر سیستم سپتوهیپوکامپ نقش مهاری القا می‌کند. گیرنده‌های GABA در سپتوم و هیپوکامپ یافت شده‌اند که نشان‌دهندهٔ وجود مسیر گاباائرژیک در هر دو مسیر سپتوم به هیپوکامپ و در داخل خود سپتوم است. گلوتامات، مادهٔ P، بتا اندورفین‌ها و مت‌انکفالین‌ها نیز در تعدیل این مسیر نقش دارند (Lamour *et al.*, 1989).

هدف این مطالعه بررسی این موضوع است که آیا اساساً سیستم اپیوئیدرژیک سپتوم میانی بر رفتار شبه‌اضطرابی تأثیر دارد یا نه و درصورت ایفای نقش، نوع و نتیجه برهم‌کنش این سیستم با سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ پشتی برروی رفتار شبه‌اضطرابی چگونه است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (Wistar) با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در گروه‌های چهارتایی در قفس‌های جدا نگهداری شدند و درجهٔ اتاق پرورش حیوانات ۲۴-۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد است و تنظیم نور برمبنای سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. غذای مخصوص موش و آب کافی در تمام مدت نگهداری به‌جز زمان آزمایش در اختیار حیوان قرار داشت. انتخاب موش‌های نر برای این آزمایش‌ها به‌دلیل تداخل کمتر هورمون‌های جنسی با داروها و نداشتن سیستم ریتمیک هورمون‌های جنسی در موش‌های نر نسبت به موش‌های ماده بود.

جراحی استریوتاکسیک و کانول‌گذاری

این روش جراحی با استفاده از دستگاه استریوتاکس و به‌کمک اطلس پاکسینوس انجام می‌شود که در آن می‌توانیم مختصات نواحی مختلف مغز موش صحرایی را تعیین کنیم. هر موش ابتدا وزن می‌شود و توسط محلول کتامین ۱۰درصد و زایلزین ۲ درصد (Alpason, Woerdem, Holand) بیهوش می‌شود. موش را پس‌از بیهوش‌شدن در دستگاه استریوتاکس قرار می‌دهیم. این دستگاه دارای میله‌های تثبیت‌کنندهٔ سر است که جمجمهٔ جانور را در وضعیت مناسب نگه می‌دارد. ابتدا میله‌های گوشی را در فرورفتگی مربوط به استخوان گیجگاهی قرار می‌دهیم و پس‌از اطمینان از تقارن دو طرف آن، پیچ‌های مربوط به آن را محکم می‌کنیم. سپس، پوزهٔ حیوان را در میلهٔ پوزه‌بند قرار می‌دهیم و پیچ آن را نیز محکم می‌کنیم. در مرحلهٔ بعد، توسط قیچی موهای سر جانور چیده می‌شود. سپس، با استفاده از اسکالپل یک برش طولی در امتداد شیار ساژیتال میانی جمجمه در پوست سر ایجاد می‌شود. محل شکاف ضدعفونی و با استفاده از پنبهٔ استریل آغشته به الکل سفید تمیز می‌شود تا نقاط برگما و لامبدا مشخص شود. برگما محل اتصال درز تاجی و درز سهمی است و لامبدا محل تقاطع درز تاجی با درز لامبدا است. پس‌از مشخص‌شدن برگما و لامبدا،

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

براساس اطلس پاکسینوس، مختصات محل کانول‌گذاری در ناحیهٔ CA_1 هیپوکامپ پشتی (قدامی- خلفی (AP): ۲/۳ mm-، میانی جانبی (ML): ۲ mm± ، عمق (DV): ۱/۶ mm-) و سپتوم میانی (قدامی- خلفی (AP): ۱/۲ mm+، میانی جانبی (ML): mm ۰/۱±، عمق (DV): ۵/۵ mm-) را مشخص می‌کنیم. بعد از مشخص‌شدن مختصات دقیق نواحی هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی، با استفاده از مته‌های کوچک، جمجمه را در این نواحی سوراخ می‌کنیم. در مرحلهٔ بعد، کانول راهنما (تهیه‌شده از سر سوزن ۲۲ گیج) با استفاده از دستگاه استریوتاکس (شکل‌های ۱ و ۲) در درون سوراخ قرار داده می‌شود. به‌کمک خط‌کش عمودی دستگاه، مختصات نقطهٔ عمقی را به‌دست می‌آوریم و به‌کمک خط‌کش عمودی کانول راهنما را تا عمق مورد نظر فرو می‌بریم. سپس کانول های دیگر را (بسته به گروه آزمایشی) در نقاط مورد نظر به همین صورت قرار می‌دهیم. در مرحلهٔ بعد، اطراف کانول یا کانول‌ها با آکریل دندان پزشکی مخلوط‌شده با محلول مونومر پوشانده می‌شود تا کانول راهنما در محل مورد نظر محکم شود. بعد از سفت‌شدن سیمان، سوزن را از منفذ خارج می‌کنیم. بعد از اطمینان از سفت‌شدن سیمان، حیوان را از دستگاه خارج می‌کنیم. همهٔ حیوانات یک‌هفته پس‌از جراحی دورهٔ بهبودی پس‌از بیهوشی را طی می‌کنند.

تزریق داخل هیپوکامپی و داخل سپتومی

برای تزریق دارو، حیوانات به‌آرامی با دست مهار می‌شوند. سپس، کانول تزریق ۲۷ گیج، که بایستی یک میلیمتر از کانول راهنما بلندتر باشد، به درون کانول راهنما فرستاده می‌شود. کانول تزریق به‌وسیلهٔ لوله پلی‌اتیلنی به‌طول ۲۰ سانتی‌متر یا بیشتر به سرنگ همیلتون ۲ میکرولیتری متصل می‌شود. سپس، محلول تزریق سالین یا دارو به حجم کل 1 µl/rat (0.5 µl/rat در هر طرف برای هیپوکامپ) به‌آرامی به کانول‌ها تزریق می‌شود. در طول تزریق باید سعی کرد که فشار عصبی به حیوان وارد نشود.

دستگاه سنجش اضطراب

برای سنجش اضطراب دستگاه Elevated Plus Maze استفاده می‌شود. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد راهروی باز و بسته 50×10 cm (-) است و دو طرف و انتهای راهروی بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰cm دارد و برای جلوگیری از افتادن موش صحرایی در دو طرف و انتهای راهروی باز لبه‌ای به ارتفاع ۱cm از جنس شیشه نصب می‌شود. چهار راهرو به یک محدودهٔ مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی‌متر منتهی می‌شوند. Maze به‌وسیلهٔ پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰cm از سطح زمین قرار می‌گیرد. موش‌ها درون محدودهٔ مرکزی ماز قرار داده شدند، به‌طوری‌که رو به یک راهروی باز قرار می‌گرفتند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت، تامین می‌شد. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد. پارامترهای زیر به روش مشاهده اندازه‌گیری می‌شد. منظور از ورود به راهروی باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان در راهروی مورد نظر قرار می‌گرفت. زمان گذرانده‌شده در راهرو بر همین اساس محاسبه شده است. برای هر حیوان درصد ورود به راهروی باز (%OAE :Open Arm Entry%) و درصد زمان گذرانده‌شده در راهروی باز (%OAT : %Open Arm Time) محاسبه می‌شود.

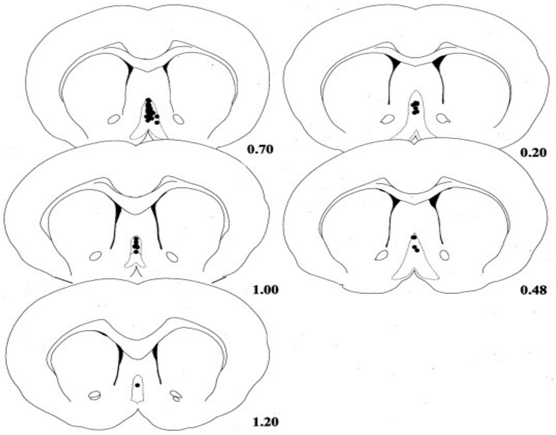
برش بافتی به منظور تعیین موقعیت تزریق

پس‌از انجام آزمون رفتاری و ثبت داده‌ها به‌منظور تعیین درست‌بودن محل تزریق، لازم است مقاطعی از ناحیهٔ مورد نظر تهیه شود و ازنظر آناتومیکی تحت بررسی قرار گیرد. بدین‌منظور، ابتدا رنگ متیلن بلو ۱ درصد به درون نواحی مورد نظر تزریق می‌شود. سپس، حیوان با کلروفرم کشته می‌شود و با جداکردن سر، مغز آن را از جمجمه خارج می‌کنیم و آن را در شیشهٔ حاوی فرمالین قرار می‌دهیم. پس‌از گذشت ۴۸ ساعت، برش‌های عرضی با استفاده از تیغ جراحی در محل کاشت کانول تهیه می‌شود و درصورتی‌که جایگاه تزریق مطابق با مختصات موردنظر با توجه به اطلس پاکسینوس نباشد، داده‌های مربوط به حیوان از بررسی آماری حذف می‌شود.

تحلیل آماری

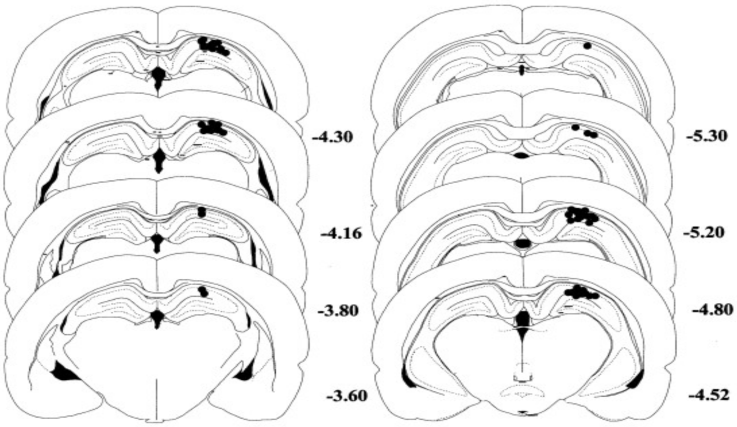
افزایش زمان حضور در بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای باز معیار کاهش اضطراب در نظرگرفته شد. اطلاعات ازطریق تحلیل واریانس ANOVA تحت بررسی قرار گرفت. ANOVA یک‌طرفه برای مقایسهٔ مقادیر مختلف هیستامین در هیپوکامپ و مورفین و نالوکسان در سپتوم میانی و همچنین، برای ارزیابی برهم‌کنش بین

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]



شکل ۱- شکل‌های شماتیک از برش‌های کنترل مغز موش نشان‌دهندهٔ موقعیت نسبی جایگاه‌های تزریق در سپتوم میانی.

Fig. 1. Schematic figures of slices of rat brain indicating the relative positions of injections in medial septum.



شکل ۲ - شکل شماتیک از برش‌های کنترل مغز موش نشان‌دهندهٔ موقعیت نسبی جایگاه‌های تزریق در هیپوکامپ پشتی.

Fig. 2. Schematic figures of slices of rat brain indicating the positions of injections sites in dorsal hippocampus.

هیستامین و مورفین مورد استفاده قرار گرفت. ANOVA دو طرفه نیز برای ارزیابی برهم‌کنش هیستامین و نالوکسان استفاده شد. به‌دنبال F-value معنادار، تحلیل Post-hoc (آزمون Tukey) برای مقایسهٔ گروه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. تفاوت با p<0.05 بین گروه‌های آزمایشی در هریک از نقاط به‌منزلهٔ آمار معنی‌دار تلقی شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Sigma Plot رسم شدند.

نتایج

اثر تزریق درون‌هیپوکامپی هیستامین بر اضطراب

شکل ۳ نشان‌دهندهٔ اثر تزریق مقدارهای مختلف هیستامین به هیپوکامپ پشتی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی است. مقدارهای مختلف هیستامین (1, 5, 10 µg/rat) به هیپوکامپ پشتی تزریق شد. ANOVA یک‌طرفه نشان داد که مقدار 10 µg/rat هیستامین باعث تغییر در %OAT [F(3,20)= 55.97, p<0.001] و %OAE , [F(3,20)= 10.74, p<0.001] شده است، ولی تغییری در فعالیت حرکتی [F(3.20)= 1.91, p>0.05] مشاهده نشد. تحلیل Post hoc نشان می‌دهد مقدار 10 µg/rat هیستامین به‌صورت بارزی OAT% و OAE% را افزایش می‌دهد که بر اثر اضطراب‌زدایی هیستامین دلالت دارد.

اثر تزریق مورفین به سپتوم میانی بر اضطراب

شکل ۴ نشان‌دهندۀ اثر تزریق مقادیر مختلف مورفین به سپتوم میانی بر رفتارهای شبه اضطرابی است. مقادیر مختلف مورفین (0.25, 0.5, 1 µg/rat) به سپتوم میانی موش‌ها تزریق شد. یک‌طرفه نشان می‌دهد که تزریق مقدار 1 µg/rat مورفین باعث تغییر در %OAT [F(3,20)= 6.32, $p<0.05$] و %OAE [F(3,20)= 5.23, $p<0.01$] می‌شود ولی تغییری در فعالیت حرکتی [F(3,20)= 2.21, $p>0.05$] ایجاد نمی‌کند. تحلیل Post hoc نشان می‌دهد تزریق مقدار 1 µg/rat مورفین به سپتوم میانی به صورت بارزی OAT% و OAE% را افزایش می‌دهد که نشان از اثر اضطراب‌زدایی مورفین در سپتوم میانی دارد.

اثر تزریق هیستامین و مورفین به ترتیب به هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی بر روی رفتار شبه اضطرابی

شکل ۵ نشان‌دهندۀ اثر تزریق مقادیر بی‌اثر هیستامین (1 µg/rat) و مورفین (0.25 µg/rat) به‌ترتیب به هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی بر پارامترهای مرتبط با اضطراب در آزمون EPM است. تحلیل ANOVA یک‌طرفه نشان‌دهندۀ تغییر بارز %OAT [F(3,20) = 45.31, $p<0.001$] و %OAE [F(3,20) = 39.22. $p<0.001$] است، درحالی‌که هیچ تغییری در فعالیت حرکتی [F(3,20)= 2.61, $p>0.05$] مشاهده نشد. تحلیل Post hoc نشان می‌دهد که تزریق درون‌هیپوکامپی هیستامین (1µg/rat) و تزریق درون‌سپتومی مورفین (0.25µg/rat) به‌صورت بارزی OAT% و OAE% را افزایش می‌دهد که بر اثر سینرژیستی هیستامین و مورفین در کاهش اضطراب دلالت دارد.

اثر تزریق هیستامین به هیپوکامپ پشتی و تزریق نالوکسان به سپتوم میانی در مقایسه با تزریق نالوکسان به تنهایی به سپتوم میانی بر رفتار های شبه اضطرابی

شکل ۶ نشان‌دهندۀ اثر تزریق درون‌هیپوکامپی هیستامین در مقدار مؤثر (10µg/rat) و تزریق هم‌زمان درون‌سپتومی مقادیر مختلف نالوکسان (1,2,4µg/rat) بر پارامترهای مرتبط با اضطراب در آزمون EPM است. در سمت چپ این نمودار همچنین، اثر تزریق مقادیر مختلف نالوکسان به سپتوم میانی بر اضطراب نیز نشان داده شده است. ANOVA یک‌طرفه تزریق مقادیر مختلف نالوکسان به سپتوم میانی نشان‌دهندۀ کاهش معنی‌دار %OAT، [F(3,20)= 4.44, $p<0.05$] و %OAE، [F(3,20)= 0.06, $p<0.05$] در مقدار مؤثر آن (4µg/rat) است، ولی تغییری در فعالیت حرکتی [F(3,20)= 2.48, $p>0.05$] دیده نشد. تحلیل Post hoc نشان می‌دهد که تزریق این مقدار نالوکسان به سپتوم میانی به‌صورت بارزی OAT% و OAE% را کاهش می‌دهد، که بر اثر اضطراب زایی نالوکسان دلالت دارد.در سمت راست این نمودار اثر تزریق درون‌هیپوکامپی هیستامین در مقدار مؤثر 10 µg/rat و تزریق هم‌زمان درون‌سپتومی مقادیر مختلف نالوکسان 1,2,4 pµg/rat بر پارامترهای مرتبط با اضطراب در آزمون EPM است. ANOVA دوطرفه بیان‌کنندۀ برهم‌کنش مقادیر مختلف نالوکسان (فاکتور A) و مقدار مؤثر هیستامین (فاکتور B) است. ANOVA دوطرفه نشان‌دهندۀ تغییرات بارزی در افزای%OAT و حاکی‌از اثر اضطراب‌زدایی است.ANOVA دوطرفه تغییری در پارامترهای OAE% و فعالیت حرکتی (LOC) نشان نداد.

%OAT: [Factor A: F(3,48)= 6.86, $p<0.01$], [Factor B: F(1,48)= 82.26, $p<0.001$], [Factor (A*B): F(3,48)= 1.14, $p>0.05$].

%OAE: [Factor A: F(3,48)= 4.38, $p<0.001$], [Factor B: F(1,48)= 23.03, $p<0.001$], [Factor (A*B): F(3,48)= 0.30, $p>0.05$].

LOC: [Factor A: F(3,48)= 2.64, $p>0.05$], [Factor B: F(1,48)= 0.10, $p>0.05$], [Factor (A*B): F(3,48)= 0.67, $p>0.05$].

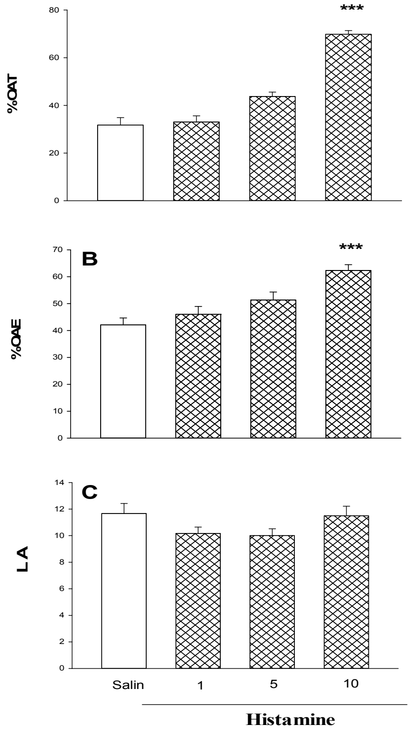
تحلیل Post hoc نشان می‌دهد تزریق مقدار ۱۰ میکروگرم هیستامین به هیپوکامپ پشتی باعث برگرداندن اثر اضطراب‌زایی نالوکسان می‌شود.

همچنین، در این نمودار ANOVA یک‌طرفه نشان داد که برهم‌کنش تزریق مقدار ۴ میکروگرم نالوکسان به سپتوم میانی و مقدار ۱۰ میکروگرم هیستامین به هیپوکامپ پشتی باعث کاهش %OAT، [F(3,20)= 3.51, $p<0.05$] شده است، درصورتی‌که تغییر معنی‌داری در OAE% و فعالیت حرکتی مشاهده نشده است. تحلیل Post hoc نشان‌دهندۀ کاهش معنی‌دار OAT% بود که حاکی‌از این است که مقدار مؤثر نالوکسان در سپتوم میانی اثر اضطراب زدایی هیستامین را تعدیل کرده است.

بحث

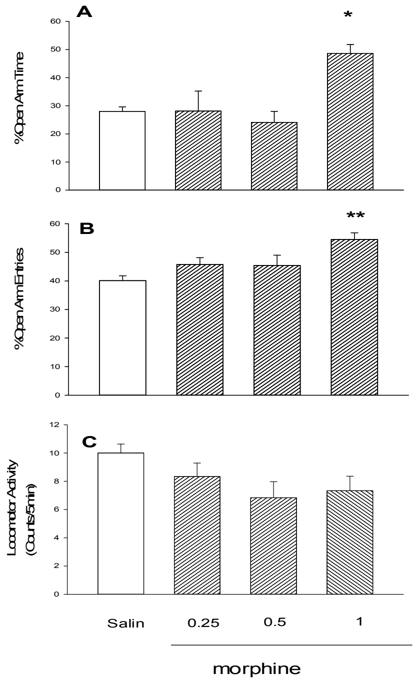
سیستم سپتوهیپوکامپ بخشی از سیستم لیمبیک است که در رفتارهای مختلف ازجمله اضطراب نقش به‌سزایی دارد. این سیستم پروجکشن‌های فراوانی به نواحی مختلف مغز ارسال می‌کند و بر عمل‌کرد این نواحی در زمینۀ رفتار ترس و اضطراب تأثیر می گذارد. هیپوکامپ از دو طریق به‌وسیلۀ نورون‌های گاباارژیک،

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]



شکل ۳ - اثر تزریق هیستامین به هیپوکامپ پشتی بر اضطراب.

Fig. 3. Effects of histamine microinjection into dorsal hippocampus on anxiety.



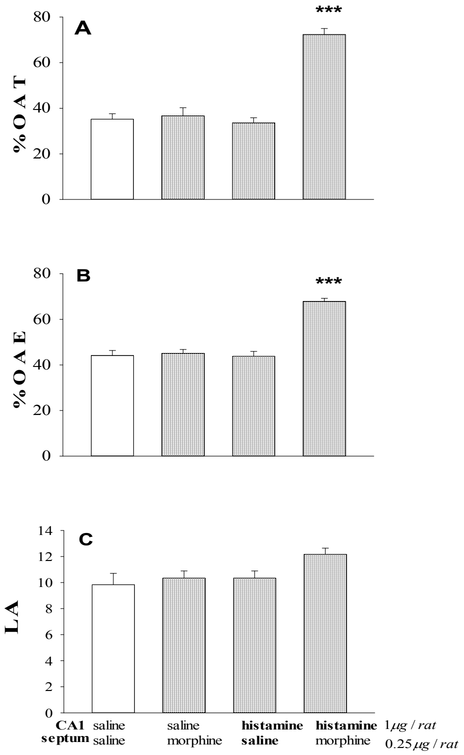
شکل ٤- اثر تزریق مورفین به سپتوم میانی بر اضطراب.

Fig. 4. Effects of morphine microinjection into medial septum on anxiety.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

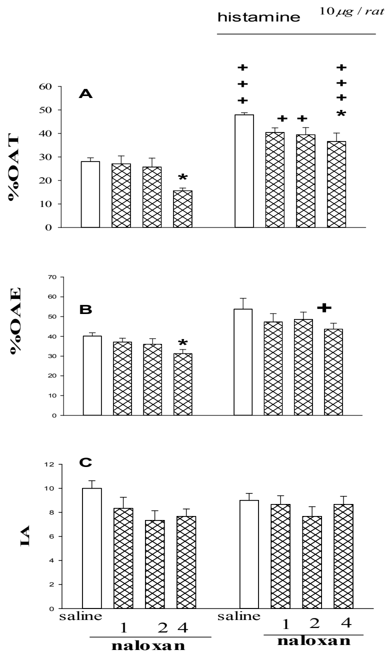
[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]



شکل ۵– اثر تزریق هیستامین و مورفین به‌ترتیب به هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی بر رفتار شبه‌اضطرابی.

Fig. 5. Effects of histamine and morphine into dorsal hippocampus and medial septum on anxiety.



شکل ٦ – اثر تزریق هیستامین به هیپوکامپ پشتی و تزریق نالوکسان به سپتوم میانی در مقایسه با تزریق نالوکسان به‌تنهایی به سپتوم میانی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی.

Fig. 6. Effects of histamine and noloxone microinjection into dorsal hippocampus and medial septum and - micro injection into medial septum only on noloxone anxiety behavior.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

سپتوم میانی را مهار می‌کند: یک مسیر، ورودی‌های مستقیم گابائرژیک از هیپوکامپ به سپتوم میانی و دیگری، مسیر گلوتاماترژیک به سپتوم جانبی و سپس، مسیر گابائرژیک از سپتوم جانبی به سپتوم میانی است. سپتوم اصلی‌ترین ورودی‌های کولینرژیک به هیپوکامپ را فراهم می‌کند. همچنین، نورون‌های گابائرژیک از سپتوم میانی به هیپوکامپ ارسال می شوند (Mizumori *et al.*, 1999). با توجه به اینکه سیستم گلوتاماترژیک اصلی‌ترین سیستم دخیل در هیپوکامپ است و بیشتر نورون‌های موجود در هیپوکامپ گلوتاماتی هستند، این احتمال وجود داردکه تزریق داروهای مختلف به داخل هیپو-کامپ، میزان رهایش گلوتامات از این نورون‌ها را تغییر دهد و به-تبع آن باعث تغییردرفعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی شود. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق دوطرفهٔ هیستامین به هیپوکامپ پشتی به‌صورت وابسته به مقدار سبب افزایش OAT% و OAE% در آزمون EPM بدون هیچ‌گونه اثری بر فعالیت حرکتی می‌شود، که نشان‌دهندهٔ اثر اضطراب‌زدایی آن است. Zarrindast و همکاران (2006) با تزریق هیستامین به هیپوکامپ پشتی به نتایج مشابه تحقیق حاضر رسیدند. به نظر می‌رسد اثر اضطراب زدایی هیستامین در ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ پشتی از طریق اثر آن بر رسپتور هیستامینی H2 است. به‌طوری‌که در مطالعات قبلی تزریق رانیتیدین (آنتاگونیست گیرندهٔ H2) به هیپوکامپ پشتی اثر اضطراب‌زایی داشته است و این بدین معنی که گیرندهٔ H2 درپی فعال‌شدن توسط هیستامین عموماً اضطراب‌زدا است. Santos و همکاران (2001) گزارش کرد که تزریق رانیتیدین به درون IC (Inferior Colliculus) رفتارهای مربوط به ترس و اضطراب را در موش‌ها افزایش می‌دهد. آنتاگونیست‌های رسپتور H2 می-توانند استیل‌کولین استراز را مهار کنند و بدین‌ترتیب باعث افزایش استیل کولین شوند. ازآنجاکه استیل کولین احتمالاً رفتارهای مرتبط با اضطراب را تعدیل می‌کند، احتمالاً پاسخ آنتاگونیست‌های هیستامین توسط تغییرات در سطوح استیل کولین میانجی‌گری می‌شود. همچنین، احتمال می‌رود، مقادیر زیاد هیستامین بر گیرنده‌های پیش‌سیناپسی H3 عمل نموده و باعث ایجاد پاسخ‌های اضطراب‌زدا شود (Zarrindast *et al.*, 2006). باید توجه داشت که اثر هیستامین بررفتارهای شبه‌اضطرابی شدیداً به مکان تزریق وابسته است. برای‌مثال، تزریق هیستامین به آمیگدال وهیپوکامپ شکمی باعث افزایش اضطراب و ترس می‌شود (Rostami *et al.*, 2006). در مطالعهٔ حاضر سیستم اپیوئیدرژیک سپتوم میانی نیز تحت بررسی قرار گرفت. تزریق مورفین (آگونیست رسپتور μ اپیوئیدی) به سپتوم میانی در مقادیر زیاد (1 μg/rat) OAT% و OAE% را در آزمون EPM افزایش داد، بدون اینکه تأثیری بر فعالیت حرکتی حیوانات آزمودنی داشته باشد. این نتایج نشان‌دهندهٔ این موضوع است که تزریق مورفین به سپتوم میانی باعث کاهش رفتارهای شبه‌اضطرابی شده است. در تأیید نتایج آزمایش حاضر گزارش‌های دیگری نیز حکایت از این دارند که مورفین اثر ضد اضطراب خود را پس‌از تجویز محیطی و همچنین، مرکزی اعمال می‌کند (Shin *et al.*, 2003). از طرف دیگر تجویز نالوکسان،که یک آنتاگونیست اپیوئیدی است، موجب افزایش رفتار اضطرابی در موش‌های صحرایی می‌شود (Zhang *et al.*, 1996).

تزریق مقدار واحدی از مورفین به داخل صفاق و هستهٔ مرکزی آمیگدال موجب افزایش معنی‌دار فعالیت جستجوگرانه موش‌های صحرایی در ماز به‌علاوه‌ای‌شکل مرتفع می‌شود. به‌عبارت دیگر، اثر ضد اضطرابی بالقوه‌ای را در موش صحرایی ایجاد می‌کند (Koks *et al.*, 1999). این عمل ممکن است از طریق کاهش درآزادسازی نورآدرنالین در نواحی متعدد مغزی از جمله هستهٔ مرکزی آمیگدال باشد (Tanaka *et al.*, 2000). نشان داده شده است که رسپتورهای اپیوئیدی مهار آزادسازی استیل کولین را در CNS میانجی‌گری می‌کنند. همچنین، مشخص شده است که مهار آزادسازی استیل کولین از نورون‌های کولینرژیک سپتوم میانی، که به هیپوکامپ پروجکت می‌شوند، از طریق رسپتورهای μ و δ اپیوئیدی در سپتوم میانی میانجی‌گری می‌شود (Gazyakan *et al.*, 2000). بر خلاف این یافته‌ها Degroot و همکاران (2001) نشان دادند که افزایش سطوح استیل کولین در هیپوکامپ پشتی اضطراب را کاهش می‌دهد.

تا این مرحله از آزمایش‌های حاضر مشخص شد که سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ پشتی و سیستم اپیوئیدرژیک سپتوم میانی هرکدام به‌صورت جداگانه در تعدیل اضطراب مؤثرند. در مرحلهٔ بعدی، برهم‌کنش بین سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ پشتی و سیستم اپیوئیدرژیک سپتوم میانی تحت بررسی قرار گرفت. ازآنجاکه هیستامین و مورفین هرکدام به‌تنهایی اضطراب-

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

زدا بودند، به‌منظور بررسی برهم‌کنش این دو سیستم با هم، مقادیر بی‌اثر این دو ماده که به‌تنهایی اثری بر رفتار شبه‌اضطرابی نداشتند، هم‌زمان به هیپوکامپ پشتی و سپتوم میانی تزریق شد. بدین‌منظور، مقدار بی‌اثر هیستامین (1 μg/rat) به هیپوکامپ پشتی و مقدار بی‌اثر مورفین (0.25 μg/rat) به سپتوم میانی تزریق شد که اثر اضطراب‌زدا مشاهده شد. از این آزمایش می‌توان نتیجه گرفت که هیستامین و مورفین به‌صورت سینرژیستی عمل نموده واضطراب را کاهش داده‌اند که نشان‌دهندهٔ برهم‌کنش هیپوکامپ و سپتوم میانی در تعدیل رفتارهای شبه‌اضطرابی است. مورفین درآزادشدن هیستامین مغزی نقش دارد، زیرا مشخص شده است که مورفین ازطریق گیرندهٔ μ-اپیوئیدی و همچنین، برخی استرس‌ها موجب آزادشدن هیستامین مغزی می‌شود (Hough *et al.*, 2000). به‌علاوه، مورفین در نورون‌های هیستامینرژیک هستهٔ توبرومامیلاری موجب دپلاریزاسیون نورون‌ها و افزایش تحریک‌پذیری آنها و آزادشدن هیستامین شده است (Eriksson *et al.*, 2000). بررسی‌ها نشان می‌دهند که ترشح نورآدرنالین به واسطهٔ استرس بی‌حرکتی، می‌تواند توسط آنتاگونیست گیرندهٔ اپیوئیدی (نالوکسان) افزایش یابد، درحالی‌که پپتیدهای شبه‌اپیوئیدی آزادشده، در هنگام استرس بی‌حرکتی باعث کاهش سطح نورآدرنالین در هیپوتالاموس، آمیگدال وتالاموس می‌شود (Tanaka *et al.*, 1998). مورفین و بعضی پپتیدهای اپیوئیدی، می‌توانند نه‌تنها میزان نورآدرنالین را کاهش دهند، بلکه پاسخ‌های هیجانی را نیز کم می‌کند. علاوه‌براین، پاسخ‌های هیجانی همچون جنگ و ستیز، فرارکردن وکاهش وزن ناشی ازاسترس، به وسیلهٔ به‌کارگیری مورفین کاهش می‌یابد و این اثر به‌وسیلهٔ نالوکسان از بین می‌رود. از طرف دیگر، میان‌کنش بین اپیوئیدها و نورآدرنالین وجود دارد و اوپیوئیدها به‌صورت پیش‌سیناپسی باعث کاهش ترشح نورآدرنالین می‌شوند. دلایلی وجود داردکه اپیوئیدها بیان ترس راکاهش می‌دهند، به‌طوری‌که تزریق آگونیست گیرندهٔ μ به درون آمیگدال، باعث کاهش بروز شاخص‌های مربوط به ترس می‌شود. مشخص شده است تزریق مورفین به درون آمیگدال بیان ترس را کاهش می‌دهد. نهایتاً اینکه مورفین آزادسازی هیستامین را در مغز افزایش می‌دهد. در این مطالعه اثر تزریق نالوکسان (آنتاگونیست رسپتور μ اپیوئیدی) به سپتوم میانی بر رفتارهای شبه‌اضطرابی تحت بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که مقادیر زیادی نالوکسان در تزریق به سپتوم میانی، باعث بروز رفتارهای شبه اضطرابی شد. به عبارت دیگر تزریق نالوکسان به سپتوم میانی اضطراب‌زا بود. درمطالعات قبلی گزارش شده است که مقادیر زیاد آنتاگونیست اپیوئیدها (نالوکسان)، با اثر ضداضطرابی بنزو-دیازپین‌ها درآزمون‌هایی که شاخص‌های ضداضطرابی را نشان می‌دهند تداخل دارند. این امر می‌تواند به این دلیل باشدکه نالوکسان بیشتر به بلوکرسپتورهای μ و δ تمایل دارد تا رسپتور κ. از سوی دیگر، مقادیر زیاد نالوکسان که بیشتر سبب بلوک رسپتورهای κ می‌شوند تا رسپتورهای μ و δ، سبب کاهش اثر ضداضطراب بنزودیازپین‌ها می‌شوند (Tsuda *et al.*, 1996). محققان دیگری که روش‌های غیرتداخلی را جهت بررسی اضطراب به‌کار برده‌اند، مشاهده کرده‌اند که مقادیر متوسط نالوکسان و نالتروکسان (بلوک‌کنندهٔ رسپتورμ) اثر ضداضطراب بنزودیازپین‌ها را افزایش می‌دهند (Nobre *et al.*, 2000).

در این مطالعه، اثر تزریق مقادیر مختلف نالوکسان به سپتوم میانی و تزریق هم‌زمان مقدار مؤثر هیستامین (10μg/rat) به هیپوکامپ پشتی بررسی شد و نتایج با اثر تزریق مقادیر نالوکسان به‌تنهایی در سپتوم میانی مقایسه شد. همان‌طور که در بخش نتایج مشاهده شد، با وجود اینکه تزریق مقادیر زیاد نالوکسان اثر اضطرابی درپی داشت، مقدار مؤثر هیستامین در هیپوکامپ پشتی این اثر را برگرداند. در مطالعهٔ اخیر علیرغم بسته‌شدن گیرنده‌های اپیوئیدی توسط نالوکسان، هیستامین باعث کاهش اضطراب شده است که نشان می‌دهد هیستامین مغزی گاهی به‌طور غیرمجزا و غیر وابسته به سیستم اپیوئیدی می‌تواند واکنش‌های اضطرابی را کاهش دهد. البته، باید توجه داشت که مقدار ۴ میکروگرم نالوکسان باعث کاهش OAT% در موش‌هایی شد که مقدار مؤثر هیستامین دریافت کرده بودند، اما قدرت اضطراب‌زدایی هیستامین به مراتب بیشتر از اثر نالوکسان بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که در حضور مورفین اثر ضداضطرابی هیستامین تقویت می‌شود. همچنین، در هنگام بلوکه‌شدن گیرنده‌های اپیوئیدی توسط نالوکسان، مقدارمؤثر هیستامین می‌تواند اثر ضداضطرابی را اعمال کند.

از این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ و اپیوئیدرژیک سپتوم میانی در سیستم سپتو هیپوکامپ با هم برهم‌کنش دارند و بر هم‌کنش این دو سیستم در تعدیل اضطراب دخیل است.

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

سپاسگزاری

از همکاری بخش فیزیولوژی دانشکدۀ علوم‌زیستی دانشگاه خوارزمی در انجام این تحقیق سپاسگزاریم.

REFERENCES

Bartoletti, M., Gaiardi, M., Gubellini, C., Bacchi, A. and Babbini, M. 1990. Morphine attenuation of a conditioned emotional response in postdependent rats. – Eur. J. Pharmacol. 185: 163-167.

Degroot, A. and Kashluba, S. 2001. Septal GABAergic and hippocampal cholinergic systems modulate anxiety in the plus-maze and shock-probe tests. – Pharmacol. Biochem. Behav. 69: 391-399.

DeVries, A.C., Taymans, S.E., Sundstrom, J.M. and Pert, A. 1998. Conditioned release of corticosterone by contextual stimuli associated with cocaine is mediated by corticotropin-releasing factor. – Brain Res. 786: 39-46.

Drugan, R.C. and Skolnick, P. 1986. Low doses of muscimol produce anticonflict actions in lateral septum of the rat. – Neuropharm. 25: 203-205.

Eriksson, K.S., Stevens, D.R. and Haas, H.L. 2000. Opposite modulation of histaminergic neurons by nociceptin and morphine. – Neuropharm. 39: 2492-2498.

Filliol, D., Ghozland, S., Chluba, J., Martin, M., Matthes, H.W. and Simonin, F. 2000. Mice deficient for delta- and mu-opioid receptors exhibit opposing alterations of emotional responses. – Nat. Genet. 25: 195-200.

Frisch, C., Hasenohrl, R.U., Krauth, J. and Huston, J.P. 1998. Anxiolytic-like behavior after lesion of the tuberomammillary nucleus E2-region. – Exp. Brain Res. 119: 260-264.

Gazyakan, E., Disko, U., Haaf, A., Heimrich, B. and Jackisch, R. 2000. Postnatal development of opioid receptors modulating acetylcholine release in hippocampus and septum of the rat. – Dev. Brain Res. 123: 135-141.

Givens, B.S. and Olten, D.S. 1990. Cholinergic and Gabaergic modulation of medial septal area: effect on working memory. – Behave. Neurosci. 104: 849-855.

Gorden, M.S. 2000. Neurobiology. Third editon. – Oxford University Press. 34- 618 pp.

Hough, L.B., Nalwalk, J.W., Barnes, W.G., Leurs, R., Menge, W.M., Timmerman H. and Wentland, M. 2000. A third life for burimamide. Discovery and characterization of a novel class of non-opioid analgesics derived from histamine antagonists. – Ann. NY Acad. Sci. 909: 25-40.

Kõks, S., Soosaar, A., Võikar, V., Bourin, M. and Vasar, E. 1999. BOC-CCK-4, CCK (B) receptor agonist, antagonizes anxiolytic-like action of morphine in elevated plus-maze. – Neuropeptides 33: 63-69.

Lamour, Y., Bassant, M.H., Jobert, A. and Joly, M. 1989. Septo-hippocampal neurons in the aged rat: relation between their electrophysiological and pharmacological properties and behavioral performances. – Neurobiol. Aging. 10: 181-186.

Mizumori, S.J.Y., Ward, K.E. and Lavoie, A.M. 1992. Medial septal modulation of entorhinal single unit activityin anesthetized and freely moving rat. – Brain Res. 570: 188-197.

Moghaddam, B. 2003. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. – Neuron 40: 881-884.

Nobre, M.J., Ribeiro, D.S.N., Aguiar, M.S. and Brandao, M.L. 2000. Blockade of and activation of opioid receptors in the dorsal periaqueductal gray matter produ-

[Downloaded from system.khu.ac.ir on 2025-03-16]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.11.4]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.189]

ce defensive behavior in rats in the elevated plus-maze. – Eur. J. Pharmacol. 404: 145-151.

Panula, P., Yang, H.P. and Costa, E. 1984. Histamine-containing neurons in the rat hypothalamus. – Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81: 2572-2576.

Paxinos, G. and Watson, C. 1998. The rat brain in stereotaxic coordinates. – Accademic Press. New York: USA. 28-31 pp.

Pesold, C. and Treit, D. 1994. The septum and amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines. – Brain Res. 638: 295- 301.

Rostami, P., Hajizadeh-Moghaddam, A. and Zarrindast, M.R. 2006. The effects of histaminergic agents in the ventral hippocampus of rats in the plus-maze test of anxiety-like behaviors. – Physiol. Behavior. 87: 891-896.

Santos, N.R., Huston, J.P. and Brandao, M.L. 2003. Blockade of histamine H2 receptors of the periaqueductal gray and inferior colliculus induces fearlike behaviors. – Pharmacol. Biochem. Behav. 75: 25-33.

Shin, I.C., Kirn, H.C., Swanson, J., Hong, J.T. and Oh, K.W. 2003. Anxio-lyic effects of acute morphine can be modulate by nitric oxide systems. – Pharmacol. 68: 183-189.

Swanson L.W. and Cowan W.M. 1979. The connections of the septal region in the rat. – J. Comp. Neurol. 186: 621-656.

Tanaka M., Yoshida, M., Emoto, H. and Ishii, H. 2000. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies. – Eur. J. Pharmacol. 405: 397-406.

Tsuda, M., Suzuki, T., Misawa, M. and Nagase, H. 1996. Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice. – Eur. J. Pharmacol. 307: 7-14.

Yamatodani, A., Fukuda, H., Wada, H., Iwaeda, T. and Watanabe, T. 1985. High-performance liquid chromatographic determination of plasma and brain histamine without previous purification of biological samples: cation-exchange chromatography coupled with post-column derivatization fluorometry. – J. Chromatogr. 8: 115-23.

Zarrindast, M.R., Torabi, M., Rostami, P. and Fazli-Tabaei, S. 2006. The Effects of histaminergic agents in the dorsal hippocampus of rats in the elevated plus-maze test of anxiety. – Pharmacol. Biochem. Behav. 85: 500-506.

Zarrindast, M.R., Valizadegan, F., Rostami, P. and Rezayof, A. 2006. Histaminergic receptors of medial septum and conditioned place preference: D1 dopamine receptor mechanism. – Brain Res. 1109: 108-116.

Zhang, H.T., Xu, Z.M., Luo, Z.P. and Qin, B.Y. 1996. Anxiogenic effect of naltrexone in socialinteraction test in rats. – Zhongguo Yao Li Xue Bao.17: 314-317.

*****

How to cite this article:

Kolivandzadeh, A., Valizadegan, F. and Zarrindast, M.R. 2017. Interaction between dorso-hippocampal histaminergic and medio-septal opioidergic systems in anxiety behavior. – Nova Biologica Rep. 4: 189-200.

کولیوندزاده، ع.، ولی‌زادگان، ف. و زرین‌دست، م.ر. ۱۳۹۶. میان‌کنش سیستم هیستامینرژیک هیپوکامپ پشتی و اپیوئیدرژیک سپتوم میانی بر رفتارهای شبه-اضطرابی. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۴: ۲۰۰-۱۸۹.