

**مقاله پژوهشی اصیل****تأثیر مصرف مزمن هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتیموم  
در موش‌های کوچک آزمایشگاهی****دکتر محمدرضا زرین دست**

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز  
ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**لیلا پارسایی<sup>۱</sup>**

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

**شمس‌الدین احمدی**

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه  
کردستان

**هدف:** در این مطالعه تأثیر حساسیت‌زایی هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتیموم مورد بررسی قرار گرفت. **روش:** برای ارزیابی حافظه موش‌های بالغ نر نژاد NMRI، از روش اجتنابی غیرفعال پایین‌آمدن از سکوا استفاده شد. **یافته‌ها:** تزریق داخل صفاقی لیتیموم (۱۰ mg/kg) پس از آموزش، باعث تخریب حافظه در روز آزمون شد و تزریق لیتیموم قبل از آزمون، از تخریب حافظه جلوگیری کرد ( $p < 0.001$ ). با تزریق ۲۰ میکروگرم هیستامین در سه روز متوالی به هر موش و به دنبال آن پنج روز قطع دارو حساسیت‌زایی ایجاد شد. برگشت حافظه تخریب‌شده به وسیله لیتیموم، در موش‌های حساس‌شده با هیستامین بهتر از موش‌های حساس‌نشده صورت گرفت ( $p < 0.01$ ). از طرف دیگر تزریق مکرر (سه روز تزریق، پنج روز قطع) پیریلامین، آنتاگونیست گیرنده H1 (۴۰ میکروگرم در هر موش) و رانیتیدین، آنتاگونیست گیرنده H2 (۶/۲۵ و ۱۲/۵ میکروگرم در هر موش) از بازگشت حافظه تخریب‌شده جلوگیری کرد. **نتیجه‌گیری:** حساسیت‌زایی با هیستامین بر حافظه تخریب‌شده به وسیله لیتیموم اثر می‌گذارد. بنابراین به نظر می‌رسد که اثر یون لیتیموم بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال توسط مسیرهای سیگنالی گیرنده هیستامین میانجی‌گری می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** لیتیموم، گیرنده هیستامین، حساسیت‌زایی، پیریلامین، رانیتیدین

که در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی و تک‌قطبی درمان شده با لیتیموم، تخریب حافظه مشاهده می‌شود (آنانت<sup>۱</sup>، قدیریان و انگلسمن، ۱۹۸۷). ولی تعدادی از مطالعات، تخریب حافظه ناشی از مصرف لیتیموم را رد کرده‌اند. اگرچه تحقیقات نشان داده‌اند که لیتیموم می‌تواند مسیرهای انتقال پیام را در چندین ناحیه از مغز موش بزرگ آزمایشگاهی تنظیم کند و عملکرد چندین سیستم نوروترانسمیتری را تغییر دهد (مانجی<sup>۱۳</sup>، پوتر<sup>۱۴</sup> و لنوکس<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۵)، اما سازوکار مشخصی برای تأثیر این دارو ثابت نشده است.

**مقدمه**

لیتیموم یکی از داروهای است که در درمان اختلالات دوقطبی استفاده می‌شود و به‌علاوه می‌تواند اثرات داروهای ضدافسردگی را تقویت کند (پرین<sup>۲</sup> و همکاران، ۱۹۸۴؛ نیرنبرگ<sup>۳</sup>، پرایس<sup>۴</sup>، چارنی<sup>۵</sup> و هنینگر<sup>۶</sup>، ۱۹۹۰). نشان داده شده است که لیتیموم می‌تواند اثرات مضر بر حافظه بگذارد (انگلسمن<sup>۷</sup>، قدیریان و گروف<sup>۸</sup>، ۱۹۹۲)؛ مثلاً حافظه کلامی<sup>۹</sup> را مختل کند (پاچت<sup>۱۰</sup> و ویسینفسکی<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۳). علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داده‌اند

2- Prien  
4- Price  
6- Heninger  
8- Grof  
10- Pachet  
12- Ananth  
14- Potter

3- Nierenberg  
5- Charney  
7- Engelsmann  
9- verbal memory  
11- Wisniewski  
13- Manji  
15- Lenox

۱ - نشانی تماس: تهران، پاسداران، میدان هروی، خیابان مکران جنوبی، پلاک ۱۶، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال (ساختمان مرکزی)

Email: leila\_parsaei@yahoo.com

در این مطالعه به وسیله روش اجتنابی غیرفعال داخل بطنی هیستامین بر یادگیری وابسته به وضعیت لیتوم در موش های سوری بررسی شد.

## روش

این مطالعه از نوع تجربی بود و روی موش های سوری نر از نژاد NMRI در محدوده وزنی ۲۲-۱۸ گرم انجام شد. از هر حیوان فقط یک بار استفاده شد. در ابتدا حیوان با استفاده از دستگاه استریوتاکسی<sup>۳۸</sup> جراحی و کانول گذاری شد. این دستگاه دو بازو دارد که با استفاده از آنها می توان سر موش را در حین بیهوشی ثابت نگه داشت و با استفاده از مختصات سه بعدی و با حرکت دستگاه در سه جهت یک کانول تزریق را با دقت ۰/۱ میلی متر در محل معینی (بر اساس مختصات فضایی محل مورد نظر) کار گذاشت (ملک محمدی، خلیل زاده، فضلی تبابی و زرین دست، ۱۳۸۵).

برای سنجش حافظه از دستگاه اجتنابی غیرفعال<sup>۳۹</sup> پایین آمدن از سکو استفاده شد (ملک محمدی و همکاران، ۱۳۸۵؛ زرین دست، فضلی تبابی، احمدی و یحیوی، ۱۳۸۴؛ زرین دست، نورایی و رسولی، ۱۳۸۵). این دستگاه شامل یک جعبه چوبی به ابعاد ۴×۳×۳۰ سانتی متر می باشد. کف دستگاه از ۲۹ میلی فولادی به قطر ۰/۳ سانتی متر تشکیل شده که به فاصله یک سانتی متر از یکدیگر قرار گرفته اند. در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله های فلزی) یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد ۴×۴×۴ سانتی متر گذاشته شده است. در جلسه آموزش، حیوان روی سکوی مکعبی دستگاه

هیستامین در حضور لیتوم به طور محسوس باعث تحریک ذخیره های اینوزیتول ۱- فسفات در قطعات بافتی حاوی اینوزیتول چندین ناحیه مغز کوچک هندی می شود (داوم<sup>۱</sup>، داونس<sup>۲</sup> و یانگ<sup>۳</sup>، ۱۹۸۴؛ کلارو<sup>۴</sup>، آربونز<sup>۵</sup>، گارسیا<sup>۶</sup> و پیکاتوست<sup>۷</sup>، ۱۹۸۶).

هیستامین یک آمین بیوزن است که به وسیله هیستیدین دکربوکسیلاز در تعداد کمی از نورون های موجود در هسته های توپرومایلاری<sup>۸</sup> هیپوتالاموس از L- هیستیدین ساخته می شود (آنتروالد<sup>۹</sup>، کوچارسکی<sup>۱۰</sup>، ویلیامز<sup>۱۱</sup> و کورنتسکی<sup>۱۲</sup>، ۱۹۸۴؛ پانولا<sup>۱۳</sup>، پیرولا<sup>۱۴</sup>، اوینن<sup>۱۵</sup> و آیراکسین<sup>۱۶</sup>، ۱۹۸۹). این نورون ها به وسیله رشته های وابران به همه نواحی سیستم عصبی مرکزی متصل می شوند (ایناگاکی<sup>۱۷</sup> و همکاران، ۱۹۹۸؛ اونودرا<sup>۱۸</sup>، یاماتودانی<sup>۱۹</sup>، واتانابه<sup>۲۰</sup> و وادا<sup>۲۱</sup>، ۱۹۹۴). هیستامین با فعال کردن گیرنده های خاصی عملکرد فیزیولوژیکی خود را انجام می دهد. این گیرنده ها شامل گیرنده های پس سیناپسی H1، H2 و یک اتورسپتور پیش سیناپسی و گیرنده H3 می باشد که آزادسازی و سنتز هیستامین را تنظیم می کنند (هیل<sup>۲۲</sup> و همکاران، ۱۹۹۷). هیستامین همچنین بر حافظه و یادگیری تأثیر دارد (آلوارز<sup>۲۳</sup>، روارت<sup>۲۴</sup> و بانزان<sup>۲۵</sup>، ۲۰۰۱؛ آلوارز و روارت، ۲۰۰۲؛ جیووانینی<sup>۲۶</sup> و همکاران، ۲۰۰۳)، البته نقش این نوروترانسمیتر تنظیمی در اکتساب و ذخیره سازی اطلاعات مشخص شده ولی در مجموع نتایج ضد و نقیض زیادی به دست آمده است. گزارش شده است که هیستامین شرطی سازی را در روش اجتنابی فعال تسهیل (کامی<sup>۲۷</sup>، اکومورا<sup>۲۸</sup> و تاساکا<sup>۲۹</sup>، ۱۹۹۳) و یا مهار می کند (آلوارز و بانزان، ۱۹۹۶). علاوه بر این، تزریق آنتاگونیست گیرنده H1، عملکرد روش ماز شعاعی را تخریب می کند (تاگا<sup>۳۰</sup>، سوگیموتو<sup>۳۱</sup>، نیشیگا<sup>۳۲</sup>، فوجی<sup>۳۳</sup> و کامی، ۲۰۰۱) و عملکرد روش ماز آبی را بهبود می بخشد (هاسنورل<sup>۳۴</sup> و همکاران، ۲۰۰۱). علت این تناقضات واضح نیست ولی ممکن است به دو سازوکار متفاوت مربوط باشد؛ یکی اثر مستقیم از طریق تنظیم شکل پذیری سیناپسی هیپوکامپ بر نواحی مغزی مربوط به حافظه (هاس<sup>۳۵</sup> و پانولا، ۲۰۰۳) و دیگری اثر غیرمستقیم از طریق تنظیم سیستم تقویت مغز بر ذخیره حافظه (هیوستون<sup>۳۶</sup>، واگنر<sup>۳۷</sup> و هاسنورل، ۱۹۹۷). مطالعه قبلی ما نشان داد که بین لیتوم و هیستامین یک وابستگی به وضعیت متقابل وجود دارد (زرین دست، فضلی تبابی، خلیل زاده، فرهمز فر و یحیوی،

- |                                 |                             |
|---------------------------------|-----------------------------|
| 1- Daum                         | 26- Downes                  |
| 3- Young                        | 4- Claro                    |
| 5- Arbones                      | 6- Garcia                   |
| 7- Picatoste                    | 8- tuberomammillary nucleus |
| 9- Unterwald                    | 10- Kucharski               |
| 11- Williams                    | 12- Kornetsky               |
| 13- Panula                      | 14- Pirvola                 |
| 15- Auvinen                     | 16- Airaksinen              |
| 17- Inagaki                     | 18- Onodera                 |
| 19- Yamatodani                  | 20- Watanabe                |
| 21- Wada                        | 22- Hill                    |
| 23- Alvarez                     | 24- Ruarte                  |
| 25- Banzan                      | 26- Giovannini              |
| 27- Kamei                       | 28- Okumura                 |
| 29- Tasaka                      | 30- Taga                    |
| 31- Sugimoto                    | 32- Nishiga                 |
| 33- Fujii                       | 34- Hasenohrl               |
| 35- Hass                        | 36- Huston                  |
| 37- Wagner                      | 38- Stereotaxic apparatus   |
| 39- passive avoidance apparatus |                             |

به یک گروه از حیوانات به عنوان شاهد، بلافاصله پس از آموزش، سالیان و به سه گروه دیگر بلافاصله پس از آموزش مقادیر مختلف لیتیموم (۵، ۱۰، و ۲۰ mg/kg) تزریق شد.

آزمایش دوم اثر تزریق مقادیر مختلف لیتیموم را قبل از آزمون بر حافظه تخریب شده به وسیله تزریق لیتیموم بعد از آموزش (mg/kg) (۱۰) مورد مطالعه قرار داد. در این آزمایش، به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالیان (به عنوان شاهد) تزریق شد، بقیه گروه‌ها در روز اول بلافاصله پس از آموزش، لیتیموم (۱۰ mg/kg) و در روز دوم (جلسه آزمون) ۴۵ دقیقه قبل از آزمون، لیتیموم (۵، ۱۰، و ۲۰ mg/kg) دریافت کردند.

آزمایش سوم بازگشت حافظه با مقادیر کمتر لیتیموم را در موش‌های حساس نشده و حساس شده با هیستامین مورد مطالعه قرار داد. در این آزمایش، به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالیان تزریق گردید و برای این که حساسیت ناشی از هیستامین مشخص شود، به یک گروه از حیوانات به مدت سه روز و روزی یک بار سالیان (۲ میکروگرم برای هر موش) و به سه گروه دیگر هیستامین (۲۰ میکروگرم برای هر موش) تزریق شد. به دنبال آن پنج روز دارو قطع شد. روز نهم به یک گروه حساس نشده و سه گروه حساس شده با هیستامین، بلافاصله پس از آموزش لیتیموم (۱۰ mg/kg) تزریق گردید. ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به گروه شاهد سالیان و به بقیه گروه‌ها مقادیر مختلف لیتیموم (۲/۵، ۱، ۲/۵ و ۵ mg/kg) تزریق شد.

آزمایش چهارم در روش اجتنابی غیرفعال اثر تزریقات مکرر داخل بطنی (حساسیت‌زایی) آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین را بر حافظه بررسی کرد. به یک گروه از حیوانات پس از آموزش و قبل از آزمون سالیان تزریق شد. دو گروه دیگر از حیوانات پس از آموزش، لیتیموم (۱۰ mg/kg) دریافت کردند و در روز آزمون ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به یک گروه سالیان و به گروه دیگر لیتیموم (۱۰ mg/kg) تزریق شد. شش گروه از حیوانات با مقادیر مختلف پیریلامین (۱۰، ۲۰، و ۴۰ μg/mouse) و مقادیر متفاوت رانیتیدین

ارزیابی حافظه قرار گرفت و مدت زمان توقف موش روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت شد. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرار گرفتن چهار پای حیوان روی میله‌های فولادی به مدت ۱۵ ثانیه شوک الکتریکی (جریان مستقیم ۴۵ ولت، ۰/۵ آمپر و ۱ هرتز) از طریق یک محرک (گرس S44، وست وارنیک، آر آی، ساخت آمریکا)<sup>۱</sup> به میله‌های فولادی و در نتیجه به حیوان وارد شد (هیراماتسو<sup>۲</sup>، ساساکی<sup>۳</sup> و کامیاما<sup>۴</sup>، ۱۹۹۵).

۲۴ ساعت بعد از آموزش، آزمون با فرآیندی مشابه انجام گردید، با این تفاوت که در این روز شوکی وارد نیامد. مدت زمان توقف موش روی سکو به عنوان باقی ماندن حافظه موش اندازه‌گیری شد. حداکثر زمان توقف موش روی سکو ۳۰۰ ثانیه بود. در واقع مدت تأخیر<sup>۵</sup> در پایین آمدن از تخته چوبی به عنوان معیار حافظه به کار رفت و مدت تأخیر ۳۰۰ ثانیه به معنای کامل بودن و باقی ماندن حافظه موش بود. برای هر موشی که روی میله‌ها یا سکو پرش‌های مکرر انجام می‌داد زمان ۳۰۰ ثانیه در نظر گرفته شد. تمام آزمایش‌های جلسه آزمون از ساعت هشت صبح تا دو بعدازظهر انجام شد.

## داروها و روش آزمایش

در این آزمایش از لیتیموم کلراید (مرک، آلمان)<sup>۶</sup>، هیستامین دی‌هیدروکلراید<sup>۷</sup>، پیریلامین مالئات<sup>۸</sup> (آنتاگونیست گیرنده H1) و رانیتیدین هیدروکلراید<sup>۹</sup> (آنتاگونیست گیرنده H2) استفاده شد (کیمیادارو، ایران). تمام داروها قبل از آزمایش در سالیان استریل ۰/۹ درصد حل شد. هیستامین، پیریلامین و رانیتیدین از طریق تزریق داخل بطنی مغز<sup>۱۰</sup> (ICV) در طی حساسیت‌زایی و لیتیموم کلراید از طریق داخل صفاقی<sup>۱۱</sup> (IP) بلافاصله بعد از آموزش و ۴۵ دقیقه قبل از آزمون تزریق شد. به حیوانات گروه شاهد در طی حساسیت‌زایی و جلسه آموزش و آزمون، سالیان تزریق گردید. حجم داروها در تزریق IP، ۱۰ ml/kg و در تزریق ICV، ۲ μL/mouse بود.

## آزمایش‌ها

آزمایش اول روش اجتنابی غیرفعال در اثر تزریق لیتیموم را پس از آموزش بر حافظه مورد بررسی قرار داد. به این صورت که

1- Grass S44, West Warrick, RI, USA

2- Hiramatsu

3- Sasaki

4- Kameyama

5- latency

6- Merck - Germany

7- histamine dihydrochloride

8- pyrilamine maleate

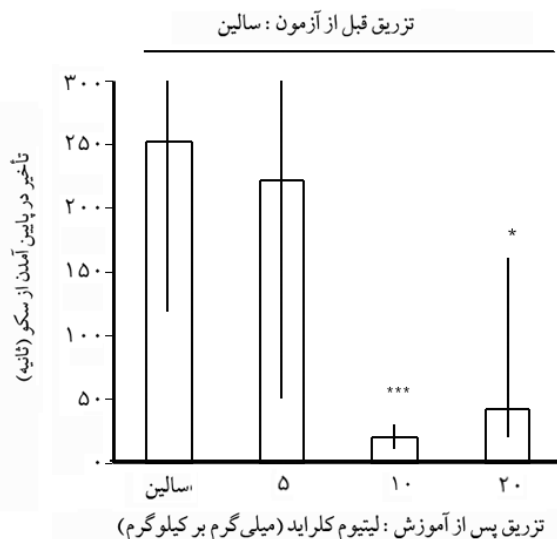
9- ranitidine hydrochloride

10- intracerebroventricular

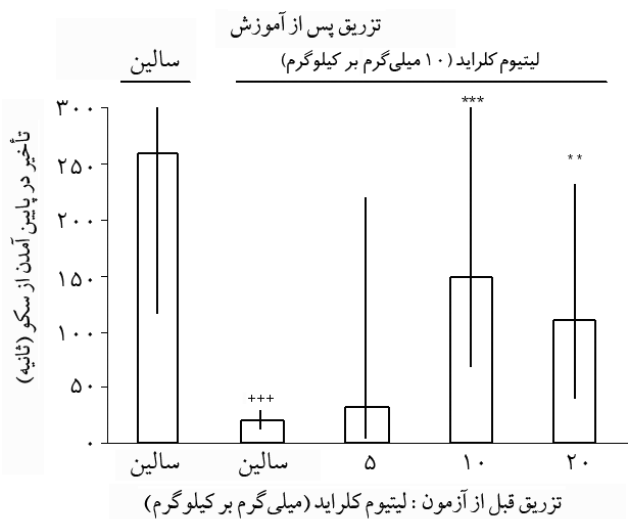
11- intraperitoneal

دکتر محمدرضا زرین دست و همکاران

آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتوم باعث برگرداندن حافظه تخریب شده به وسیله تزریق پس از آموزش لیتوم می شود (شکل ۲).



**شکل ۱** - اثرات تزریق لیتوم پس از آموزش بر حافظه وابسته به وضعیت: هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوطه به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ \*\*\* در مقایسه با گروه سالیین - سالیین.



**شکل ۲** - اثر تزریق قبل از آزمون مقادیر مختلف لیتوم بر حافظه تخریب شده به وسیله تزریق لیتوم (۱۰ mg/kg) پس از آموزش. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.01$ \*\*\* در مقایسه با گروه سالیین - سالیین؛  $p < 0.01$ \*\* و  $p < 0.01$ \*\*\* در مقایسه با گروه لیتوم - سالیین.

گروه، بلافاصله پس از آموزش و همچنین در روز آزمون، ۴۵ دقیقه قبل از آزمون لیتوم (۱۰ mg/kg) تزریق گردید.

برای هر گروه آزمایشی، زمان توقف روی سکو به صورت میانه و چارک یادداشت گردید. به علت تفاوت‌های بسیاری که در پاسخ‌های یادگیری حیوانات و همچنین ظرفیت فراگیری هر حیوان وجود دارد، داده‌ها به وسیله آنالیز واریانس برای داده‌های غیر پارامتریک (کروسکال-والیس<sup>۱</sup>) و به دنبال آن با روش من-ویتنی<sup>۲</sup> برای بررسی جفت گروه‌ها مقایسه شد. پس از آن برای مقایسه جفت گروه‌ها به تعداد دفعات استفاده از آزمون از ضریب تصحیح هولمز بونفرونی<sup>۳</sup> استفاده گردید. در تمام ارزیابی‌های آماری، حداقل  $p < 0.005$  معیار معنی دار بودن مقایسه بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

### ۱- اثر تزریق لیتوم پس از آموزش بر حافظه

نتایج آزمایش اول نشان داد که تزریق لیتوم پس از آموزش، عملکرد حافظه را تخریب می کند [  $p < 0.001$ ،  $H(3) = 20.32$  ] آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتوم باعث تخریب حافظه می گردد (شکل ۱).

### ۲- اثر تزریق لیتوم قبل از آزمون بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

در آزمایش دوم تزریق قبل از آزمون مقادیر متفاوت لیتوم (۱۰ و ۲۰ mg/kg) تخریب حافظه ایجاد شده به وسیله تزریق لیتوم پس از آموزش را بهبود بخشید [  $p < 0.01$ ،  $H(4) = 19.31$  ]. آزمون من-ویتنی نشان داد که ۱۰ mg/kg لیتوم باعث برگرداندن حافظه تخریب شده به وسیله تزریق پس از آموزش لیتوم می شود (شکل ۲).

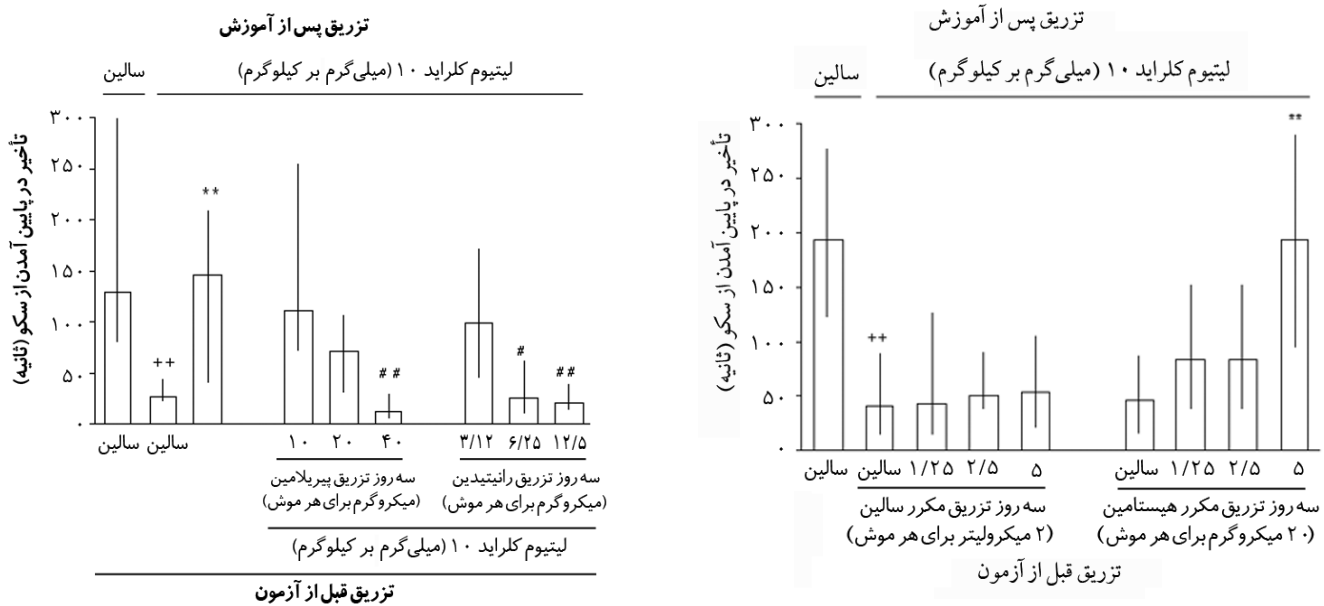
### ۲- اثر تزریق لیتوم قبل از آزمون بر حافظه در روش اجتنابی غیرفعال

در آزمایش دوم تزریق قبل از آزمون مقادیر متفاوت لیتوم (۱۰ و ۲۰ mg/kg) تخریب حافظه ایجاد شده به وسیله تزریق لیتوم پس از آموزش را بهبود بخشید [  $p < 0.01$ ،  $H(4) = 19.31$  ].

1- Kruskal-Wallis

2- Mann-Withney, U-test

3- Holmes Bonferroni



**شکل ۴-** تأثیر تزیق لیتیموم قبل از آزمون بر بازگشت حافظه در موش‌هایی که سه روز در طول حساسیت‌زایی پیریلامین یا رانیتیدین دریافت کردند. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه سالیین-سالیین؛  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه لیتیموم-سالیین؛  $p < 0.05^{\#}$  و  $p < 0.01^{\#\#}$  در مقایسه با گروه لیتیموم-لیتیوم

## بحث

یادگیری وابسته به وضعیت پدیده‌ای است که در آن بازیابی اطلاعات به دست آمده تنها زمانی ممکن می‌شود که موجود در همان محیط و شرایط فیزیولوژیکی قرار گیرد که در طی مرحله به دست آوردن آن اطلاعات قرار داشته است (شولز<sup>۱</sup>، ۲۰۰۰؛ شولز، سوسنیک<sup>۲</sup>، ایگو<sup>۳</sup>، هایدرلیو<sup>۴</sup> و آهیسار<sup>۵</sup>، ۲۰۰۰). یک نمونه از این داروها اپیوئیدها هستند که موجب یادگیری وابسته به وضعیت می‌شوند.

زرین دست و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقات اخیر خود نشان دادند که لیتیموم و هیستامین می‌توانند پدیده بازگشت وابسته به وضعیت را القا و بین هیستامین و لیتیموم وابستگی به وضعیت متقابل ایجاد کنند. همچنین این گروه گزارش کردند که حساسیت‌زایی با مورفین بر تخریب حافظه به وسیله مورفین تأثیر می‌گذارد که احتمالاً گیرنده‌های دوپامینی در این تأثیر نقش دارند (زرین دست و

**شکل ۳-** تأثیر تزیق لیتیموم قبل از آزمون بر بازگشت حافظه در موش‌های حساس شده و حساس نشده با هیستامین. هر ستون نمایانگر میانه و چارک داده‌های مربوط به ۱۰ حیوان است.  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه سالیین-سالیین؛  $p < 0.01^{**}$  در مقایسه با گروه لیتیموم-لیتیوم

**۳- تأثیر حساسیت‌زایی هیستامین بر بازگشت حافظه توسط لیتیموم**  
آزمایش نشان داد که تخریب حافظه ناشی از تزیق لیتیموم (۱۰ mg/kg) پس از آموزش به طور محسوس باعث برگشت حافظه در موش‌هایی می‌شود که قبلاً سه روز متوالی روزی یک بار هیستامین ۲۰ میکروگرم برای هر موش دریافت کرده بودند (در مقایسه با موش‌هایی که به همین روش سالیین گرفته بودند) [ $H(7)=25/91$ ,  $p < 0.01$ ] (شکل ۳).

**۴- تأثیر حساسیت‌زایی با آناگونیست‌های گیرنده هیستامین بر بازگشت حافظه به وسیله لیتیموم**  
آزمایش چهارم نشان داد که بازگشت حافظه به وسیله لیتیموم در موش‌هایی که به مدت سه روز در طول حساسیت‌زایی پیریلامین یا رانیتیدین دریافت کردند مختل می‌شود [ $H(8)=40/22$ ,  $p < 0.01$ ]. آزمون من-ویتی نشان داد در موش‌هایی که  $40 \mu\text{g}/\text{mouse}$  پیریلامین و  $6/25$  یا  $12/5 \mu\text{g}/\text{mouse}$  رانیتیدین دریافت کردند، بازگشت حافظه به وسیله لیتیموم (۱۰ mg/kg) کاهش می‌یابد (شکل ۴).

1- Shulz  
3- Ego  
5- Ahissar

2- Sosnik  
4- Haidrliu

بعدی چند نوع دارو یا هورمون کاهش یابد (برای مرور بیشتر به مک گو<sup>۱۱</sup> و ایزکردو<sup>۱۲</sup>، ۲۰۰۰ مراجعه شود). بنابراین این احتمال وجود دارد که تزریق لیتیوم بعد از آموزش در مطالعه اخیر، سیستم‌های تنظیم‌کننده حافظه را تحت تأثیر قرار دهد، ولی برای روشن شدن دقیق سازوکارها به آزمایش‌های بیشتری نیاز می‌باشد.

داده‌های حاضر نشان داد که تزریق مقادیر کمتر لیتیوم قبل از آزمون، حافظه تخریب شده ناشی از تزریق لیتیوم پس از آموزش را به حیواناتی که هیستامین (۲۰ میکروگرم در هر موش) به صورت تزریق مکرر دریافت کرده بودند برمی‌گرداند. این یافته نشان می‌دهد که تزریق مکرر هیستامین ممکن است باعث حساسیت‌زایی رفتاری شود (دآلمیدا<sup>۱۳</sup> و ایزکردو، ۱۹۸۶). پیشنهاد شده است که هیستامین فرآیندهای حافظه را تسهیل می‌کند. این که آیا این مسأله در نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر دخیل می‌باشد یا نه، به بررسی بیشتری نیاز دارد. داده‌های حاضر همچنین نشان می‌دهد که تزریق مکرر (سه روز تزریق، پنج روز قطع) پیریلامین آنتاگونیست گیرنده H1 و رانیتیدین آنتاگونیست گیرنده H2، پاسخ لیتیوم را در برگرداندن حافظه کاهش می‌دهد. این نتایج مطرح می‌کند که احتمالاً هر دو گیرنده‌های H1 و H2 در حساسیت‌زایی رفتاری ناشی از هیستامین نقش دارند. از آنجا که هیستامین باعث آزادسازی دوپامین می‌شود، یک پیشنهاد این است که پاسخ القاشده به وسیله تزریق مکرر هیستامین از طریق گیرنده‌های دوپامینی میانجیگری می‌شود. برای روشن شدن سازوکارهای دقیق مورد بحث به آزمایش‌های بیشتری نیاز می‌باشد.

رضایوف، ۲۰۰۴). همین‌طور نشان داده شده است که تزریق مکرر آپومورفین، آنتاگونیست گیرنده دوپامین، موجب حساسیت‌زایی بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین می‌شود که این عمل از طریق گیرنده‌های D2 دوپامینی به وسیله روش اجتنابی غیرفعال پایین آمدن از سکو صورت می‌گیرد (ملک محمدی و همکاران، ۱۳۸۵). این احتمال وجود دارد که هیستامین مانند دوپامین بعضی نوروترانسمیترها را آزاد کند (سورامانیان<sup>۱</sup> و مولدر<sup>۲</sup>، ۱۹۷۷؛ شلیکر<sup>۳</sup>، فینک<sup>۴</sup>، دتزنر<sup>۵</sup> و گوتر<sup>۶</sup>، ۱۹۹۳)

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق لیتیوم پس از آموزش، بازگشت حافظه اجتنابی غیرفعال را در روز آزمون تخریب می‌کند. مشخص شده است که این دارو بر حافظه اثراتی منفی دارد، به عنوان مثال می‌تواند حافظه کلامی را مختل کند (آنانت و همکاران، ۱۹۸۷؛ انجلمسن و همکاران، ۱۹۹۲؛ پاکت و ویسنیوسکی، ۲۰۰۳). داده‌های حاضر نشان داد که تخریب حافظه ناشی از تزریق لیتیوم پس از آموزش به وسیله تزریق مجدد آن قبل از آزمون برگردانده می‌شود. تزریق قبل از آموزش یک دارو به جای تأثیر مستقیم بر فرآیندهای ذخیره حافظه ممکن است عملکرد حیوان را به وسیله اثر بر میزان حساسیت حیوان به شوک یا میزان هوشیاری افزایش دهد (کاستلانو<sup>۷</sup>، سستاری<sup>۸</sup> و سیامی<sup>۹</sup>، ۲۰۰۱). بنابراین در این مطالعه لیتیوم بعد از آموزش به کار برده شد تا از اثرات تزریق قبل از آموزش دارو بر عملکرد حیوانات جلوگیری شده باشد.

مهار آنزیم اینوزیتول منوفسفاتاز و اثر روی cAMP (مورک<sup>۱۰</sup> و گیسلر<sup>۱۱</sup>، ۱۹۸۷؛ نیومن<sup>۱۲</sup> و بلماکر<sup>۱۳</sup>، ۱۹۸۷؛ نیومن، بن-زیو<sup>۱۴</sup> و لور<sup>۱۵</sup>، ۱۹۹۱؛ مورک و گیسلر، ۱۹۹۵) یا G پروتئین (آویسار<sup>۱۶</sup>، شریبر<sup>۱۷</sup>، دانون<sup>۱۸</sup> و بلماکر، ۱۹۸۸؛ مانجی و همکاران، ۱۹۹۵؛ فریدمن<sup>۱۹</sup> و وانگ<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۶) به عنوان سازوکار دخیل در اثر لیتیوم پیشنهاد شده است. بعضی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که تخریب حافظه ناشی از درمان دارویی سازوکارهای مرکزی حافظه را بلوکه می‌کند و به نظر می‌رسد برگشت‌ناپذیر باشد. تخریب حافظه به وسیله روش‌هایی که بر سیستم‌های تنظیم‌کننده حافظه اثر می‌گذارد (شوگ الکتریکی تشنج‌زا، تزریق محیطی  $\beta$ -اندورفین و تزریق مهارکننده‌های پروتئین کیناز وابسته به کلسیم/کالمودولین نوع II به داخل آمیگدال) می‌تواند با تزریق‌های

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۴/۱۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۶/۲۱

- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1- Subramanian | 2- Mulder     |
| 3- Sechlicker  | 4- Fink       |
| 5- Detzner     | 6- Gothor     |
| 7- Castellano  | 8- Cestari    |
| 9- Ciamei      | 10- Mork      |
| 11- Geistler   | 12- Newman    |
| 13- Belmaker   | 14- Ben-Zeev  |
| 15- Lerer      | 16- Avissar   |
| 17- Schreiber  | 18- Danon     |
| 19- Freidman   | 20- Wang      |
| 21- McGaugh    | 22- Izquierdo |
| 23- De Almeida |               |

## منابع

- زرین دست، م. ر.، فضل‌تبابی، س.، احمدی، ش.، و یحوی، س. ح. (۱۳۸۴). اثر لیتوم بر حافظه وابسته به وضعیت مورفین در روش اجتنابی غیرفعال در موش سوری. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۲۷(۳)، ۱۶-۲۴.
- زرین دست، م. ر.، نورایی، ن.، و رسولی، ی. (۱۳۸۵). تداخل اثر مورفین و نیکوتین بر حافظه موش‌های سوری حساس‌شده با نیکوتین. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۲۹(۱)، ۱-۸.
- ملک‌محمدی، ن.، خلیل‌زاده، آ.، فضل‌تبابی، س.، و زرین دست، م. ر. (۱۳۸۵). اثر حساسیت‌زایی مورفین یا آپومورفین بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۳۱(۳)، ۱-۱۰.
- Alvarez, E. O., & Banzan, A. M. (1996). Hippocampus and learning: Possible role of histamine receptors. *Medicina (Aires)*, 56, 155-160.
- Alvarez, E. O., & Ruarte, M. B., (2002). Histaminergic neurons of the ventral hippocampus and the baso-lateral amygdale of the rat: Functional interaction on memory and learning mechanisms. *Behavioural Brain Research* 128, 81-90.
- Alvarez, E. O., Ruarte, M. B., & Banzan, A. M. (2001). Histaminergic systems of the limbic complex on learning and motivation. *Behavioural Brain Research*, 124, 195-202.
- Ananth, J., Ghadirian, A. M., & Engelsmann, F. (1987). Lithium and memory: A review. *Canadian Journal of Psychiatry*, 32, 312-316.
- Avissar, S., Schreiber, G., Danon, A., & Belmaker, R. H. (1988). Lithium inhibits adrenergic and cholinergic increases in GTP binding in rat cortex. *Nature*, 331, 440-442.
- Castellano, C., Cestari, V., & Ciamei, A. (2001). NMDA receptors and learning and memory processes. *Current Drug Targets*, 2, 273-283.
- Claro, E., Arbones, L., Garcia, A., & Picatoste, F. (1986). Phosphoinositide hydrolysis mediated by histamine H1-receptors in rat brain cortex. *European Journal of Pharmacology*, 123, 187-196.
- Daum, P. R., Downes, C. P., & Young, J. M. (1984). Histamine stimulation of inositol 1-phosphate accumulation in lithium-treated slices from regions of guinea pig brain. *Journal of Neurochemistry*, 43, 25-32.
- De Almeida, M. A., Izquierdo, I. (1986). Memory facilitation by histamine. *Archives in Internatinales de Pharmacodynamie and et de Therapie*, 283, 193-198.
- Engelsmann, F., Ghadirian, A. M., Grof, P. (1992). Lithium treatment and memory assessment: Methodology. *Neuropsychobiology*, 26, 113-119.
- Friedman, E., & Wang, H. Y. (1996). Receptor-mediated activation of G proteins is increased in postmortem brains of bipolar affective disorder subjects. *Journal of Neurochemistry*, 67, 1145-1152.
- Giovannini, M. G., Efoudebe, M., Passani, M. B., Baldi, E., Bucherelli, C., Giachi, F., Corradetti, R., & Blandina, P. (2003). Improvement in fear memory by histamine-elicited ERK2 activation in hippocampal CA3 cells. *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23, 9016-9023.
- Haas, H., Panula, P. (2003). The role of histamine and the tuberomamillary nucleus in the nervous system. *Nature Reviews of Neuroscience*, 4, 121-130.
- Hasenohrl, R. U., Kuhlen, A., Frisch, C., Galosi, R., Brandao, M. L., & Huston, J. P. (2001). Comparison of intra-accumbens injection of histamine with histamine H1-receptor antagonist chlorpheniramine in effects on reinforcement and memory parameters. *Behavioural Brain Research*, 124, 203-211.
- Hill, S. J., Ganellin, C. R., Timmerman, H., Schwartz, J. C., Shankely, N. P., Young, J. M., Schunack, W., Levi, R., & Haas, H. L. (1997). International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacological Reviews*, 49, 253-278.
- Hiramatsu, M., Sasaki, M., & Kameyama, T. (1995). Effect of dynorphin A-(1-13) on carbon monoxide-induced delayed amnesia in mice studied in a step-down type passive avoidance task. *European Journal of Pharmacology*, 282, 185-191.
- Huston, J. P., Wagner, U., & Hasenohrl, R. U. (1997). The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: Evidence for an inhibitory role. *Behavioural Brain Research*, 83, 97-105.
- Inagaki, N., Yamatodani, A., Ando-Yamamoto, M., Tohyama, M., Watanabe, T., & Wada, H. (1998). Organization of histaminergic fibers in the rat brain. *Journal of Comparative Neurology*, 273, 283-300.
- Kamei, C., Okumura, Y., & Tasaka, K. (1993). Influence of histamine depletion on learning and memory recollection in rats. *Psychopharmacology*, 111, 376-382.

- Manji, H. K., Potter, W. Z., & Lenox, R. H. (1995). Signal transduction pathways. Molecular targets for lithium's actions. *Archives of General Psychiatry*, 52, 531-543.
- McGaugh, J. L., & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Science*, 21, 208-210.
- Mork, A., & Geisler, A. (1987). Mode of action of lithium on the catalytic unit of adenylate cyclase from rat brain. *Pharmacology & Toxicology*, 60, 241-248.
- Mork, A., & Geisler, A. (1995). Effects of chronic lithium treatment on agonist-enhanced extracellular concentrations of cyclic AMP in the dorsal hippocampus of freely moving rats. *Journal of Neurochemistry*, 65, 134-139.
- Newman, M. E., & Belmaker, R. H. (1987). Effects of lithium in vitro and ex vivo on components of the adenylate cyclase system in membranes from the cerebral cortex of the rat. *Neuropharmacology*, 26, 211-217.
- Newman, M. E., Ben-Zeev, A., & Lerer, B. (1991). Chloramphenicol did not prevent the effects of chronic antidepressants on 5-hydroxytryptamine inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase in rat hippocampus. *European Journal of Pharmacology*, 207, 209-213.
- Nierenberg, A. A., Price, L. H., Charney, D. S., & Heninger, G. R. (1990). After lithium augmentation: A retrospective follow-up of patients with antidepressant-refractory depression. *Journal of affective disorders*, 18, 167-175.
- 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.
- Pachet, A. K., Wisniewski, A. M. (2003). The effects of lithium on cognition: An updated review. *Psychopharmacology (Berl)*, 170, 225-234.
- Panula, P., Pirvola, U., Auvinen, S., & Airaksinen, M. S. (1989). Histamine-immunoreactive nerve fibers in the rat brain. *Neuroscience*, 28, 585-610.
- Prien, R. F., Kupfer, D. J., Mansky, P. A., Small, J. G., Tuason, V. B., Voss, C. B., & Johnson, W. E. (1984). Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders. Report of the NIMH collaborative study group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. *Archives in General Psychiatry*, 41, 1096-1104.
- Schlicker, E., Fink, K., Detzner, M., & Gothe, M. (1993). Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum presynaptic H3 receptors. *Journal of Neural Transmission, General section*, 93, 1-10.
- Shulz, D. E. (2000). Memories of memories: The endless alteration of the engram. *Neuron*, 28, 25-29.
- Shulz, D. E., Sosnik, R., Ego, V., Haidrlu, S., & Ahissar, E. (2000). A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*, 403, 549-553.
- Subramanian, N., & Mulder, A. H. (1977). Modulation by histamine of the efflux of radiolabeled catecholamines from rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*, 43, 143-152.
- Taga, C., Sugimoto, Y., Nishiga, M., Fujii, Y., & Kamei, C. (2001). Effects of vasopressin on histamine H(1) receptor antagonist-induced spatial memory deficits in rats. *European Journal of Pharmacology*, 423, 167-170.
- Unterwald, E. M., Kucharski, L. T., Williams, J. E., & Kornetsky, C. (1984). Tripeleminamine: Enhancement of brain-stimulation reward. *Life Sciences*, 34, 149-153.
- Zarrindast, M. R., & Rezaeifard, A. (2004). Morphine state-dependent learning: sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 497, 197-204.
- Zarrindast, M. R., Fazli-Tabaei, S., Khalilzadeh, A., Farahmanfar, M., & Yahyavi, S. H. (2005). Cross state-dependent retrieval between histamine and lithium. *Physiology & Behavior*, 86, 154-163.