

## اثر حساسیت‌زایی مورفین یا آپومورفین بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین

**دکتر نازنین ملک‌محمدی**

گروه علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی

**دکتر آریتا خلیل‌زاده**

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**دکتر سهیلا فضلی تبایی**

واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی

**دکتر محمدرضا زرین‌دست<sup>۱</sup>**

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

**هدف:** این مطالعه با هدف بررسی تأثیر متقابل مورفین و هیستامین بر یکدیگر و درگیری سیستم دوپامین‌ژیک در یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین در روش اجتنابی غیرفعال انجام شد. **روش:** ابتدا با تجویز ۳ دوز متفاوت از مورفین به مدت سه روز موش سوری به مورفین حساس شد. سپس ۵ روز هیچ دارویی تجویز نشد و در روز نهم تست‌های حافظه انجام شد و تأثیر هیستامین بر حافظه موش سوری حساس شده به مورفین و موش سوری غیرحساس با هم مقایسه گشت. برای آزمون حافظه از مدل اجتنابی غیرفعال استفاده شد. **یافته‌ها:** حساسیت‌زایی با مورفین و آپومورفین موجب مهار تخریب حافظه ناشی از هیستامین و در نتیجه، بازگرداندن حافظه شد. تجویز سولپیراید به عنوان آنتاگونیست گیرنده دوپامینی نوع ۲، به همراه آپومورفین تأثیرات بازگرداندن حافظه تخریب شده ناشی از هیستامین را کاهش داد، اما تجویز SCH ۲۳۳۹۰ به عنوان آنتاگونیست گیرنده دوپامینی نوع ۱، تأثیری در این امر نداشت. تجویز نالوکسان و SCH ۲۳۳۹۰ و سولپیراید، در ترکیب با مورفین، به طور چشمگیری بازگرداندن حافظه را کاهش داد. **نتیجه‌گیری:** آپومورفین سیستم نورونی هیستامین را از طریق تحریک رسپتورهای دوپامینی نوع ۲ فعال می‌کند و تقویت و بهبود حافظه در موش‌هایی که با مورفین حساس شده‌اند از طریق تحریک رسپتورهای اپیویدی و دوپامینی نوع ۱ و نوع ۲ بوده است.

**کلیدواژه‌ها:** آپومورفین، مورفین، هیستامین، حافظه

### مقدمه

یادگیری وابسته به وضعیت، پدیده‌ای است که در آن، یادآوری دوباره اطلاعات کسب‌شده تنها تحت همان موضوع حسی و وضعیت فیزیولوژیکی که در هنگام یادگیری وجود داشته امکان‌پذیر است (شولز<sup>۲</sup>، سوسنیک<sup>۳</sup>، آگو<sup>۴</sup>، هایداریو<sup>۵</sup> و آهیسر<sup>۶</sup>، ۲۰۰۰).

یادگیری وابسته به وضعیت، با انواع مختلفی از داروها مشاهده شده است. به عنوان مثال، مورفین وضعیتی از حافظه را ایجاد

می‌کند که در آن وضعیت، حیوان می‌تواند یادگیری داشته باشد و پاسخ مشخصی را به خاطر آورد. این بدان معنی است که اگر حیوان همان دوز از دارو را دریافت نکرده باشد، دچار نقص در به‌خاطر آوردن خواهد شد. این امر احتمالاً به دلیل درگیری گیرنده‌های مو (μ) می‌باشد، چرا که نالوکسان اثرات مورفین را بر روی بهبودی حافظه آنتاگونیست می‌کند اما نالتریندول که آنتاگونیست گیرنده‌های اپیویدی زیگما و کاپا می‌باشد، نمی‌تواند

2- Shulz  
4- Ego  
6-Ahissar

3- Sosnik  
5- Haidarliu

۱ - نشانی تماس: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی.  
Email: Zarinmr@ams.ac.ir

سرانو و همکاران (۲۰۰۲) پیشنهاد می‌کنند که دوپامین در القاء حساسیت‌زایی توسط مورفین و گیرنده‌های دوپامینی، در اکتساب و بروز حساسیت، دخیل می‌باشند. گزارش شده است که گیرنده‌های دوپامینی  $D_1$  و  $D_2$  نقش مهمی در اکتساب و بروز حساسیت توسط مورفین، ایفا می‌کنند (جزیورسکی<sup>۳۶</sup> و وایت<sup>۳۷</sup>، ۱۹۹۵؛ سرانو و همکاران، ۲۰۰۲).

با مطالعه اثرات سیستم هیستامینرژیک بر مورفین (زرین‌دست و همکاران؛ ۲۰۰۵) مشخص شده است که بین سیستم هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک رابطه نزدیکی وجود دارد، برای مثال مورفین در مغز هیستامین آزاد می‌کند (نیشیوری<sup>۳۸</sup>، اویشی<sup>۳۹</sup>، ایتو<sup>۴۰</sup> و ساکی<sup>۴۱</sup>، ۱۹۸۵) و فعال کردن گیرنده‌های هیستامینی، اثرات ضد‌دردی مورفین و سایر اپیوئیدها را میانجی‌گری می‌کند (گوگاس<sup>۴۲</sup> و همکاران، ۱۹۸۹) و تحریک کردن نورون‌های هیستامینرژیک اثرات پاداش‌دهی ناشی از مورفین را کاهش می‌دهد (سوزوکی<sup>۴۳</sup>، تاکاموری<sup>۴۴</sup>، میساوا<sup>۴۵</sup> و اندورا، ۱۹۹۵). لذا محتمل است که حساسیت‌زایی با مورفین و یا آپومورفین، وضعیتی از حافظه را که توسط هیستامین ایجاد شده است تحت تأثیر قرار دهد و گیرنده‌های اپیوئیدی مو ( $\mu$ ) و دوپامینی، در این پدیده درگیر هستند.

در مطالعه حاضر، تأثیر حساسیت‌زایی با مورفین و آپومورفین بر روی بازگرداندن حافظه با تجویز هیستامین در روش اجتنابی

اثرات مورفین را بر بهبودی حافظه از بین ببرد (بروئینز اسلات<sup>۱</sup> و کلپارت<sup>۲</sup>، ۱۹۹۹ الف و ب).

نشان داده شده است که هیستامین، به‌عنوان یک واسطه‌گر عصبی در مغز پستانداران در عملکردهای فیزیولوژیکی همانند بیدار کردن و تحریک کردن، سیکل خواب و بیداری، کنترل اشتها، حملات صرعی، یادگیری و حافظه، رفتارهای تهاجمی و عواطف (پرل<sup>۳</sup>، گرین<sup>۴</sup>، ۱۹۸۶؛ شوارتز<sup>۵</sup>، ۱۹۹۱؛ واتانابه<sup>۶</sup>، وادا<sup>۷</sup>، ۱۹۹۱؛ اندورا<sup>۸</sup>، یاماتودانی<sup>۹</sup>، واتانابه و وادا<sup>۱۰</sup>، ۱۹۹۴؛ براون<sup>۱۱</sup>، استینوس<sup>۱۱</sup> و هس<sup>۱۲</sup>، ۲۰۰۱) از طریق گیرنده‌های  $H_1$  و  $H_2$  و  $H_3$  احتمالاً  $H_4$  دخیل است.

اطلاعات تجربی و آزمایشی، حاکی از این هستند که آمین‌های درون‌زاد (آندوژن)، نقش مهمی را در یادگیری و حافظه ایفا می‌کند (کامی<sup>۱۳</sup> و تاساکا<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۱؛ فلااد<sup>۱۵</sup>، اوزو<sup>۱۶</sup> و مورلی<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۸).

به‌علاوه، در گذشته نشان داده شد که هیستامین فقط یادگیری وابسته به وضعیت ایجاد نمی‌کند، بلکه بر روی یادگیری وابسته به وضعیت ناشی از مورفین هم اثر دارد، و می‌تواند مقلد بهبود و بهسازی حافظه ایجاد شده ناشی از مورفین باشد (زرین‌دست، خلیل زاده، رضایت، صاحب‌قرانی و جهانگیری، ۲۰۰۵) و تجویز مکرر مورفین، توانایی پیشرونده‌ای را روی اثرات فعال‌کنندگی روانی ایجاد می‌کند (بابینی<sup>۱۸</sup> و داویس<sup>۱۹</sup>، ۱۹۷۲؛ کوریبارا<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۵؛ آگویلار<sup>۲۱</sup>، مینارو<sup>۲۲</sup> و سیمون<sup>۲۳</sup>، ۱۹۹۸).

این پدیده، حساسیت رفتاری نامیده می‌شود که به‌نظر می‌رسد پایه دیدگاه‌های مشخصی از اعتیاد به مواد مخدر است (رابینسون<sup>۲۴</sup> و بریج<sup>۲۵</sup>، ۱۹۹۳؛ وان‌درشورن<sup>۲۶</sup> و کالیواس<sup>۲۷</sup>، ۲۰۰۰).

در این مطالعه فرض گردیده است که گسترش حساسیت رفتاری به مورفین در موش سوری، بر اساس تغییرات مشخصی است که در سیستم دوپامینرژیک و از طریق تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی مو ( $\mu$ ) صورت می‌گیرد (کوریبارا، ۱۹۹۵؛ سرانو<sup>۲۸</sup>، آگویلار، مانزانو<sup>۲۹</sup>، رودریگوئز-آریاس<sup>۳۰</sup> و مینارو، ۲۰۰۲).

لذا مسیر دوپامینرژیک و مزولیمبیک، نقش مهمی را در فرایند حساسیت‌زایی ایفا می‌کنند (پرگینی<sup>۳۱</sup> و وزینا<sup>۳۲</sup>، ۱۹۹۴؛ کادور<sup>۳۳</sup>، بیژو<sup>۳۴</sup> و استینوس<sup>۳۵</sup>، ۱۹۹۵).

|                |                      |
|----------------|----------------------|
| 1- Bruins Slot | 2- Colpaert          |
| 3- Prell       | 4- Green             |
| 5- Schwartz    | 6- Watanabe          |
| 7- Wada        | 8- Onodera           |
| 9- Yamatodani  | 10- Brown            |
| 11- Stevens    | 12- Hass             |
| 13- Kamei      | 14- Tasaka           |
| 15- Flood      | 16- Uezu             |
| 17- Morley     | 18- Babbini          |
| 19- Davis      | 20- Kuribara         |
| 21- Aguilar    | 22- Minarro          |
| 23- Simon      | 24- Robinson         |
| 25- Berridge   | 26- Vander schuren   |
| 27- Kalivas    | 28- Serrano          |
| 29- Manzanedo  | 30- Rodriguez- Arias |
| 31- Perugini   | 32- Vezina           |
| 33- Cador      | 34- Bijou            |
| 35- Stinus     | 36- Jeziorski        |
| 37- White      | 38- Nishibori        |
| 39- Oishi      | 40- Itoh             |
| 41- Saeki      | 42- Gogas            |
| 43- Suzuki     | 44- Takamori         |
| 45- Misava     |                      |

غیرفعال، در هر بار آزمایش و در غیاب تجویز هیستامین قبل از آزمون، در موش سوری نر بررسی شده است.

## روش

این مطالعه از نوع تجربی بنیادی بود، و در آن تجویز دارو به موش سوری نر، به روش تزریق به داخل بطن مغز انجام گرفت. برای این کار ابتدا کانول‌گذاری انجام می‌گیرد. برای موش گذاشتن کانول، موش سوری توسط کتامین - زایلازین (۱۰۰ میلی‌گرم کتامین به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۵ میلی‌گرم زایلازین به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش می‌شود و سپس یک کانول به‌شماره ۲۳ از جنس فولاد زنگ‌نزن در بطن راست مغزی قرار می‌گیرد.

کانول‌گذاری بر اساس مختصات ۰/۹ میلی‌متر به‌سمت عقب از برگما، ۱/۵ میلی‌متر به‌سمت راست از خط وسط و ۲/۵ میلی‌متر به عمق از سطح سخت شامه انجام و سپس کانول‌ها با استفاده از آکريل دندان‌پزشکی بر روی جعبه موش فیکس گشت.

برای انجام تزریقات درون بطنی مغز موش سوری حیوانات توسط دست مهار و تزریقات با سوزن شماره ۳۰ انجام شد. سوزن تزریق به کمک رابط پلی‌اتیلنی به سرنگ هاملتون با حجم ۵ میکرولیتر متصل، محلول تزریق با حجم ۱ میکرولیتر به هر موش تزریق گشت. به‌منظور کمک به انتشار بهتر دارو، سوزن تزریق به مدت ۳۰ ثانیه بعد از تزریق در داخل کانول باقی می‌ماند. ۵-۷ روز پس از جراحی، حیوانات برای انجام پروسه رفتاری آماده شدند. برای انجام این فرایند رفتاری از دستگاه اجتنابی غیرفعال استفاده شد که بر مبنای میزان توقف موش سوری روی سکو، حافظه و یادگیری حیوان را می‌سنجد (کامیاما<sup>۱</sup>، ۱۹۸۶).

این دستگاه، یک جعبه چوبی به ابعاد ۳۰×۳۰×۴۰ سانتی‌متر می‌باشد که کف آن از میله‌های فولادی به قطر ۰/۳ سانتی‌متر تشکیل شده است که به فاصله یک سانتی‌متری از یکدیگر قرار گرفته‌اند. همچنین یک سکوی مکعبی چوبی به ابعاد ۴×۴×۴ سانتی‌متر در قسمت میانی کف دستگاه (روی میله‌های فلزی) قرار گرفته است. در جلسه آموزش، حیوان بر روی سکوی مکعبی دستگاه ارزیابی حافظه قرار می‌گیرد و مدت زمان توقف موش بر

روی سکو (قبل از پایین آمدن) ثبت می‌شود. بلافاصله بعد از پایین آمدن موش از مکعب چوبی و قرارگرفتن ۴ پای موش بر روی میله‌های فولادی به مدت ۱۵ ثانیه شوک الکتریکی (جریان مستقیم ۴۵ ولت، ۰/۵ آمپر و ۱Hz) وارد می‌شود. شوک توسط یک محرک (گرس<sup>۲</sup> S۴۴، وست وارنیک، آرآی، ساخت آمریکا) به میله‌های فولادی انتقال داده می‌شود.

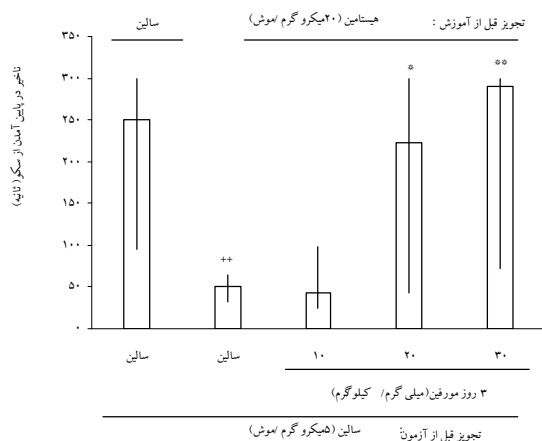
۲۴ ساعت بعد از آموزش، جلسه آزمون با فرایند مشابه انجام می‌گرفت، به جز اینکه شوکی در این روز دریافت نمی‌شد. مدت زمان توقف موش بر روی سکو به‌عنوان باقی‌ماندن حافظه در موش اندازه‌گیری می‌شد و حداکثر زمان برای توقف موش روی سکو برابر با ۳۰۰ ثانیه بود. این جلسه بین ساعت ۸ صبح تا ۲ بعدازظهر انجام می‌شد.

حیوانات استفاده شده در این پژوهش، موش‌های سوری نر از نژاد NMRI آلینو در محدوده وزنی ۲۲-۳۰ گرم بود. حیوانات در دوره نوردهی ۱۲ ساعته (شروع نوردهی در ساعت ۷ صبح) و در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، نگهداری می‌شد. آب و غذای کافی در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت و در هر قفس ۱۰ حیوان نگهداری و در هر آزمایش از ۱۰ حیوان استفاده می‌شد. هر حیوان تنها یک بار استفاده شد و تمام فرایندها مطابق موازین اخلاقی کار با حیوانات انجام گشت.

**داروها:** داروهای استفاده شده در این مطالعه شامل هیستامین دی‌هیدروکلراید (سیگما<sup>۳</sup>، سنت‌لویس، سی‌ای، آمریکا)، آپومورفین هیدروکلراید (سیگما، پول، انگلیس)، مورفین سولفات (تماد<sup>۴</sup>، تهران، ایران)، نالوکسان هیدروکلراید، آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی (تولید دارو، ایران) و SCH ۲۳۳۹۰<sup>۵</sup> و سولپیراید (سیگما، سنت‌لویس، سی‌ای، آمریکا) بود.

تمام داروها در سالین استریل ۰/۹ درصد حل می‌شد به‌جز سولپیراید که در یک قطره از اسید استیک گلاسیال توسط میکروسرنج هاملتون و با سالین استریل ۰/۹ درصد حل می‌گشت و به حجم ۵ میلی‌لیتر رسانده می‌شد. حیوانات کنترل، سالین

1- Kameyama 2- Grass S44, west warwick, RI, USA  
3- Sigma, St Luis, CA, USA 4- Temad  
5- R(+)-7-choloro-8-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride



**شکل ۲-** اثرات حساسیت‌زایی با مورفین بر روی فراموشی ناشی از هیستامین.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه سالین - سالین است.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه هیستامین - سالین است.

سایر گروه‌ها با مورفین حساس شدند. به این منظور حیوانات به مدت سه روز و با دوزهای ۲۰، ۱۰ یا ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت زیرپوستی یک بار در روز مورفین دریافت نمودند. بعد از گذشت ۵ روز بدون تجویز دارو، در روز نهم، ۱۰ دقیقه قبل از آموزش ۲۰ میکروگرم هیستامین به صورت درون بطن مغزی به موش‌ها تزریق شد. ولی ۱۰ دقیقه قبل از آزمون، سالین تزریق شد (شکل ۲).

**آزمایش ۳:** این آزمون، اثرات نالوکسان یا آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی را بر حساسیت ناشی از مورفین در وضعیت وابسته به هیستامین بررسی کرد. دو گروه از حیوانات، قبل از آموزش سالین یا هیستامین و قبل از آزمون سالین دریافت کردند. سایر گروه‌های حیوانات، روزی یکبار یکی از موارد زیر را دریافت نمودند: ۳۰ میلی گرم مورفین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت زیرجلدی و همراه با سالین، نالوکسان (۰/۲۵، ۰/۵ یا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، SCH ۲۳۳۹۰ (۰/۲۵، ۰/۵ یا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) یا سولپیراید (۵۰، ۲۵ یا ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن).

دریافت می‌کردند. مورفین به صورت زیرجلدی، هیستامین درون بطن مغز و سایر داروها درون صفاق تجویز می‌شد.

در تزریقات درون صفاقی و زیرجلدی، دوز تجویز شده در حجمی برابر با تقریباً ۵ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان تنظیم می‌شد.

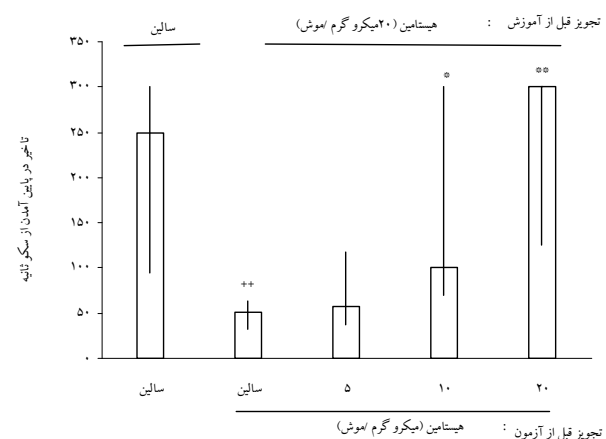
**آزمایش ۱:** این آزمایش یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین را بررسی نمود.

در این تجربه یک گروه از حیوانات، قبل از آموزش، سالین و ۲۴ ساعت بعد، قبل از آزمون هم یک میکرولیتر سالین درون بطن مغزی دریافت می‌کردند.

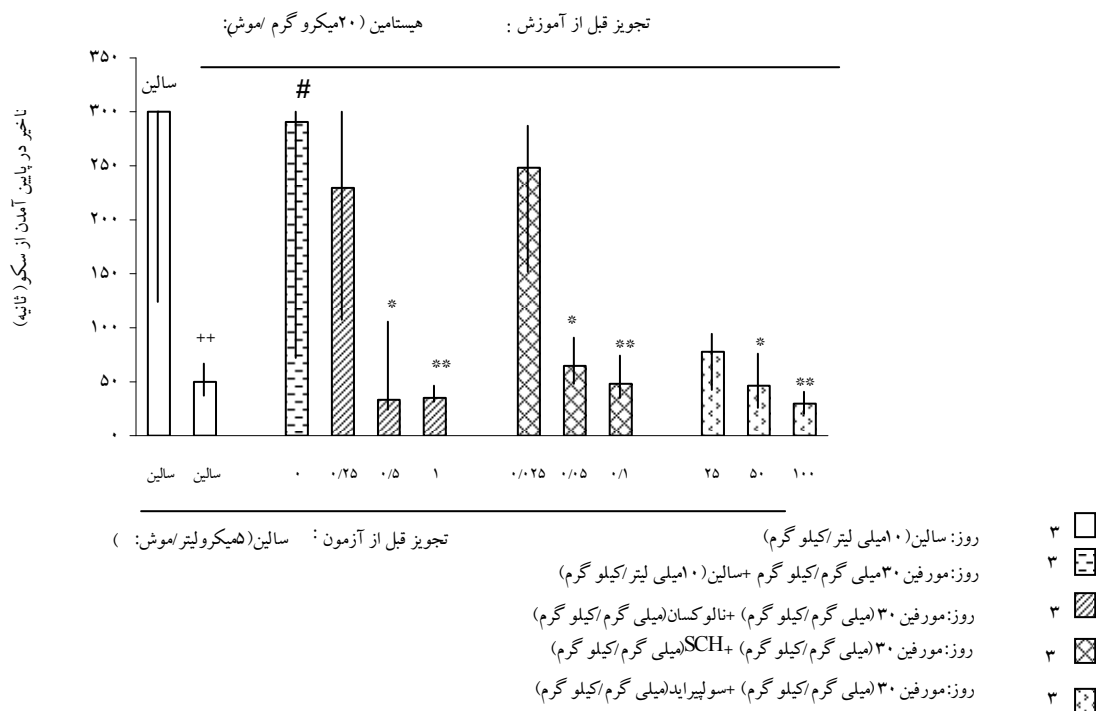
به سایر گروه‌های حیوانات، ۱۰ دقیقه قبل از آموزش، ۲۰ میکروگرم هیستامین درون بطن مغزی و ۲۴ ساعت بعد، قبل از انجام آزمون، سالین یا هیستامین با دوزهای ۱۰، ۵ یا ۲۰ میکروگرم برای هر موش، به صورت درون بطن مغزی تجویز می‌شد (شکل ۱).

**آزمایش ۲:** این آزمون تأثیر هیستامین بر حافظه موشی که با مورفین حساس شده است را بررسی می‌کرد.

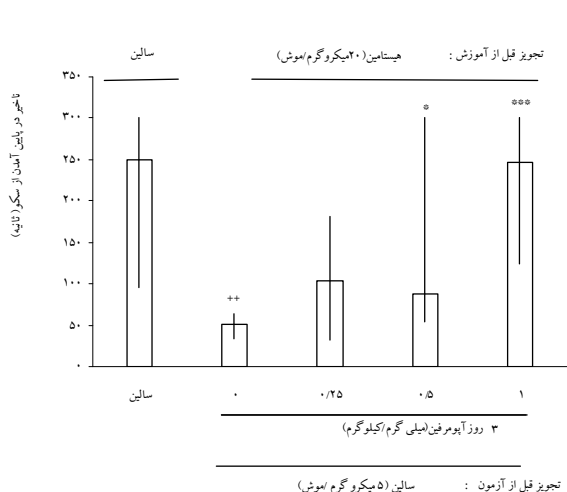
یک گروه از حیوانات، قبل از آموزش، و قبل از آزمون، سالین دریافت کردند.



**شکل ۱-** تأثیرات دوزهای متفاوت هیستامین قبل از آزمون به دنبال تجویز سالین یا هیستامین ۲۰ میکروگرم در هر موش قبل از آموزش.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  اختلاف از گروه کنترل سالین - سالین است.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  اختلاف از گروه هیستامین - سالین است.



**شکل ۳-** تأثیرات نالوکسان و آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامینی بر روی مهار فراموشی ایجاد شده توسط هیستامین در موش‌هایی که با مورفین حساس شده‌اند.  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه سالین - سالین.  $p < 0.01$  ≠ اختلاف از گروه هیستامین - سالین.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل هیستامین - سالین.



**شکل ۴-** اثرات حساسیت‌زایی با آپومورفین بر روی فراموشی ایجاد شده با هیستامین.  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه سالین - سالین.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل هیستامین - سالین.

بعد از ۵ روز که دارویی دریافت نمی‌شد، تمام گروه‌ها، ۱۰ دقیقه قبل از آموزش، ۲۰ میکروگرم هیستامین و در روز آزمون و ۱۰ دقیقه قبل از آن، سالین دریافت می‌کردند (شکل ۳).

**آزمایش ۴:** این آزمون در موش سوری حساس شده با آپومورفین تأثیر هیستامین بر حافظه را می‌سنجید. به این منظور حیوانات سالین یا آپومورفین (۰/۲۵، ۰/۵ یا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن درون صفاقی) یک‌بار در روز به مدت ۳ روز دریافت کردند.

۵ روز بعد و بدون دریافت هیچ‌گونه دارویی در روز نهم، حیوانات ۱۰ دقیقه قبل از آموزش، سالین یا ۲۰ میکروگرم هیستامین در هر موش دریافت کردند و در روز آزمون هم ۱۰ دقیقه قبل از آزمون، سالین دریافت کردند (شکل ۴).

روز بعد، ۱۰ دقیقه قبل از آزمون هم سالین دریافت نمودند (شکل ۵).

**تجزیه و تحلیل آماری:** مدت زمان‌های توقف موش روی سکو، در گروه‌های مختلف، به صورت میانه و چارک یادداشت شد.

به دلیل گستردگی و تنوع داده‌ها، برای تحلیل از آزمون کروسکال-والیس و به دنبال آن برای بررسی جفت گروه‌ها از روش من‌ویتنی دو دامنه استفاده شد و پس از آن به تعداد دفعات استفاده از آزمون برای مقایسه جفت گروه‌ها از ضریب تصحیح بن‌فرونی<sup>۱</sup> استفاده شد. در تمام ارزیابی‌های آماری  $\alpha=0.05$  به عنوان معیار معنی دار بودن مقایسه بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

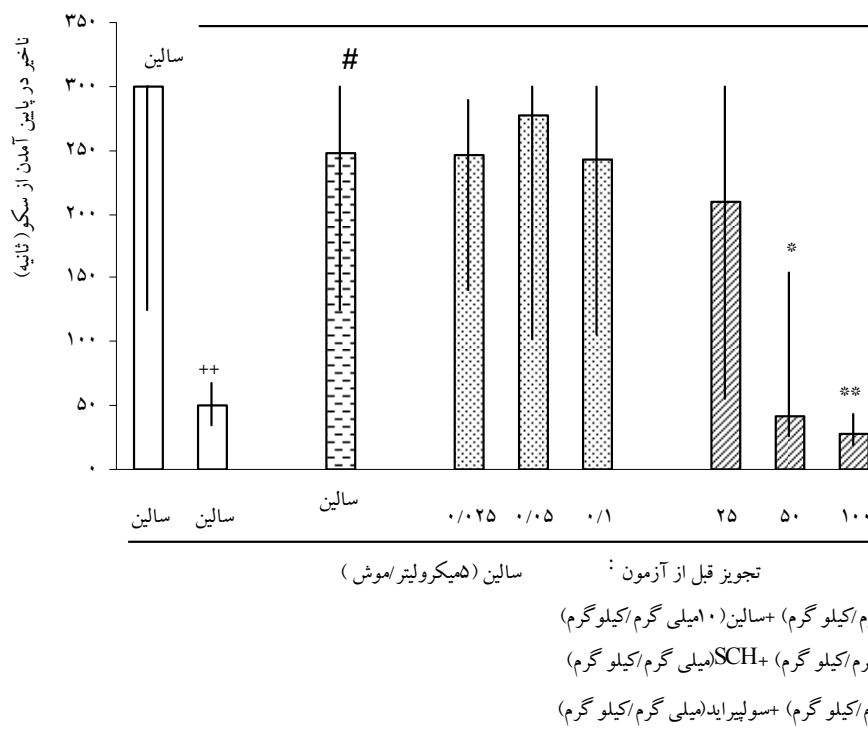
**آزمایش ۵:** در این آزمون، اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی روی اثر هیستامین بر حافظه در موش‌های حساس شده با آپومورفین بررسی شد.

۲ گروه از حیوانات، سالین یا هیستامین را قبل از آموزش دریافت کردند و قبل از آزمون هم سالین گرفتند. سایر گروه‌ها روزی یک میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، آپومورفین درون صفاقی گرفتند. به علاوه ۱۰ دقیقه قبل از تزریق آپومورفین برای مدت سه روز، یکی از دو داروی SCH ۲۳۳۹۰ (۰/۰۲۵، ۰/۰۵ یا ۰/۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) یا سولپیراید (۲۵، ۵۰ یا ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند.

بعد از ۵ روز که هیچ دارویی دریافت نشد، در روز نهم تمام گروه‌ها، ۱۰ دقیقه قبل از آموزش ۲۰ میکروگرم هیستامین و در

هیستامین (۲۰ میکروگرم / موش)

تجویز قبل از آموزش :



**شکل ۵-** اثرات آنتاگونیست گیرنده دوپامینی بر روی مهار فراموشی ایجاد شده با هیستامین در موش‌هایی که با آپومورفین حساس شده‌اند.  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل سالین - سالین.  $p < 0.001$  ≠ اختلاف از گروه کنترل هیستامین - سالین.  $p < 0.05$  و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل هیستامین - سالین.

## یافته‌ها

## تأثیر تجویز درون بطن مغزی هیستامین بر اعمال اجتنابی غیرفعال:

در شکل ۱ اثر هیستامین بر بازگرداندن حافظه اجتنابی غیرفعال نشان داده شده است. بین پاسخ‌های ایجاد شده قبل از آموزش با یا بدون تجویز هیستامین قبل از آزمون تفاوت چشمگیری وجود داشت [ $H(3)=16/62, p<0/001$ ].

آنالیزهای بعدی توسط آزمون من‌ویتنی، مشخص کرد که تجویز ۲۰ میکروگرم هیستامین در هر موش قبل از آموزش و یا قبل از آزمون به‌تنهایی، باعث تخریب حافظه شد. تجویز هیستامین با دوزهای ۵، ۱۰ یا ۲۰ میکروگرم به هر موش قبل از آزمون، باعث بازگرداندن حافظه در این حیوانات شد.

## تأثیر حساسیت‌زایی با مورفین بر تخریب حافظه ناشی از هیستامین:

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، نقص حافظه‌ای که در اثر تجویز ۲۰ میکروگرم هیستامین قبل از آموزش ایجاد می‌شد، با تجویز روزی یک بار مورفین ۲۰ یا ۳۰ میلی گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت سه روز در مقایسه با موشی که برای مدت سه روز، سالین دریافت کرده بود، به‌طور چشمگیری کاهش یافت [ $H(3)=13/91, p<0/001$ ].

## اثر آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی یا نالوکسان بر مهار تخریب حافظه ناشی از هیستامین در موش حساس شده با مورفین:

نتایج این آزمون در شکل ۳ نشان داده شده است. تجویز نالوکسان [ $H(3)=18/2, p<0/0001$ ] یا SCH ۲۳۳۹۰ [ $H(3)=18, p<0/0001$ ] یا سولپیراید [ $H(3)=21/4, p<0/0001$ ] به‌صورت همزمان با مورفین به موش‌هایی که در مرحله حساسیت‌زدایی بودند باعث می‌شد که اثر تزریق هیستامین در کاهش تخریب حافظه به‌طور چشمگیری مهار شود.

## تأثیر حساسیت‌زایی با آپومورفین بر تخریب حافظه ناشی از هیستامین:

همان‌طور که در شکل ۴ نشان داده شده است، تخریب ایجاد شده در حافظه در اثر تجویز ۲۰ میکروگرم هیستامین قبل از آموزش، به‌طور چشمگیری در موش سوری حساس شده به آپومورفین در مقایسه با موشی که سالین دریافت کرده بود (غیرحساس به آپومورفین) کاهش یافت [ $H(3)=14/19, p<0/001$ ].

## تأثیر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی بر مهار تخریب حافظه ناشی از هیستامین در موش‌هایی حساس شده به آپومورفین:

شکل ۵ نشان می‌دهد که در موش‌هایی که قبل از آموزش، ۲۰ میکروگرم هیستامین و قبل از آزمون، سالین دریافت کرده بودند و در گذشته، به آپومورفین حساس شده بودند، حافظه تخریب شده برگردانیده شد.

تجویز سولپیراید در ترکیب با آپومورفین در طول ایجاد حساسیت با آپومورفین، تأثیر برگرداندن حافظه تخریب شده را در مقایسه با گروهی که فقط حساسیت‌زایی با آپومورفین در آنها ایجاد شده بود، کاهش داد [ $P<0/001$  و  $H(3)=13/96$ ]. اما تجویز SCH ۲۳۳۹۰ [ $p>0/05$ ] یا  $H(3)=0/19$  در ترکیب با آپومورفین در طول ایجاد حساسیت با آپومورفین، سبب کاهش برگرداندن حافظه تخریب شده نمی‌شد.

## بحث

یافته‌های حاصله، مطابق گزارشات کاکابلوز<sup>۱</sup> و آلوارز<sup>۲</sup> (۱۹۹۱) و هیوستون<sup>۳</sup>، واگنر<sup>۴</sup> و هسنورل<sup>۵</sup> (۱۹۹۷) نشان می‌دهد که هیستامین بر یادگیری و تشکیل حافظه اثر منفی اعمال می‌کند. موش‌هایی که در روز آموزش، ۲۰ میکروگرم هیستامین دریافت کرده بودند، تجویز همان دوز از هیستامین در هنگام آزمون می‌توانست جلوی تخریب حافظه ناشی از هیستامین را بگیرد.

این امر به‌عنوان یادگیری وابسته به وضعیت شناخته شده است. در گذشته نیز، نشان داده شده بود که حساسیت‌زایی با مورفین

1- Cacabelos

2- Alvarez

3- Huston

4- Wagner

5- Hasenohrl

6- Rezayof

دوپامینی در هیپوتالاموس موش بزرگ افزایش می‌دهد و نیز رهاسازی دوپامین از بخشی از جسم مخطط مغز تحت شرایط فراهم آورده شده با هیستامین، مهار می‌شود و تجویز فلورومتیل هیستیدین، مهارکننده هیستیدین دکربوکسیلاز بازگردش دوپامین را در مغز افزایش می‌دهد (سوبرامانیان<sup>۱۶</sup> و مولدر<sup>۱۷</sup>، ۱۹۷۷؛ انودرا و اگورا<sup>۱۸</sup>، ۱۹۸۲؛ شلیکر<sup>۱۹</sup>، فینک<sup>۲۰</sup>، دتزنر<sup>۲۱</sup> و گوترت<sup>۲۲</sup>، ۱۹۹۳).

این بررسی‌ها و یافته‌های اخیر، حاکی از آنند که آپومورفین، سیستم نورونی هیستامینی را از طریق گیرنده‌های دوپامینی D<sub>۲</sub> فعال می‌کند.

در نتیجه تقویت و بهبود حافظه در موش‌هایی که با مورفین حساس شده‌اند و هیستامین دریافت کرده‌اند، از طریق تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی و دوپامینی D<sub>۱</sub> و D<sub>۲</sub> بوده است و تقویت حافظه در نتیجه حساسیت‌زایی با آپومورفین در موش‌هایی که در آنها فراموشی با هیستامین ایجاد گردیده است، در نتیجه تحریک گیرنده‌های D<sub>۲</sub> دوپامینی بوده است.

از جمله محدودیت‌های این روش می‌توان به کمبود حیوان و کمبود دستگاه استرنوتاکیسی برای موش سوری اشاره نمود. بررسی تداخل سایر داروها با سیستم اپیوئیدی و هیستامینرژیک و دوپامینرژیک، برای پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌گردد.

### سپاسگزاری

بدینوسیله از دانشگاه علوم پزشکی تهران و همچنین از کمک‌های آقای دکتر تورج نیرنوری تشکر می‌گردد.

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱/۳؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۹/۲۱

- |               |                 |
|---------------|-----------------|
| 1- Rezayof    | 2- Noble        |
| 3- Cox        | 4- Kuribara     |
| 5- Chung      | 6- Miyake       |
| 7- Kamei      | 8- Tasaka       |
| 9- Kjaer      | 10- Knigge      |
| 11- Bach      | 12- Warberg     |
| 13- Prast     | 14- Heistracher |
| 15- Philippu  | 16- Subramanian |
| 17- Mulder    | 18- Ogura       |
| 19- Schlicker | 20- Fink        |
| 21- Detzner   | 22- Gothert     |

روی تخریب حافظه ناشی از مورفین تأثیر می‌گذارد و گیرنده‌های دوپامینی نقش مهمی را در این پدیده ایفا می‌کنند (زرین‌دست و رضایف<sup>۱</sup>، ۲۰۰۴). در اینجا نیز تأثیرات حساسیت‌زایی با مورفین یا آپومورفین بر یادگیری وابسته به وضعیت هیستامین در روش اجتنابی غیرفعال بررسی شد.

نتایج حاضر نیز نشان داد که نقص در حافظه ناشی از تجویز هیستامین قبل از آموزش، به‌طرز چشم‌گیری در موش سوری حساس شده با مورفین یا آپومورفین کاهش می‌یابد.

تجویز همزمان نالوکسان به‌همراه دوز مؤثری از مورفین (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز) جلوی پاسخ به حساسیت‌زایی توسط مورفین را گرفت. این امر احتمالاً به دلیل تحریک گیرنده‌های اپیوئیدی است که در حساسیت‌زایی توسط مورفین و تأثیر آن بر وضعیت وابسته به هیستامین نقش دارد.

همچنین نتایج نشان داد که تجویز همزمان SCH ۲۳۳۹۰ و یا سولپیراید به‌همراه دوز مؤثری از مورفین باعث کاهش اثر هیستامین در مهار فراموشی در موش‌های حساس شده به مورفین می‌شود.

سایر مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مکرر مورفین باعث گسترش زیاده از حد حساسیت رفتاری می‌گردد که این عمل با میانجی‌گری گیرنده‌های دوپامینی صورت می‌گیرد (نابل<sup>۲</sup> و کوکس<sup>۳</sup>، ۱۹۹۷؛ و کوری‌بارا<sup>۴</sup>، ۱۹۹۵). به‌علاوه کشش و واکنش درونی و ذاتی بین هیستامین و مورفین هم بررسی شده است.

مورفین فقط هیستامین را در مغز رها نمی‌کند بلکه مقدار هیستامین را نیز در ارگان‌ها تغییر می‌دهد (چونگ<sup>۵</sup>، میاکه<sup>۶</sup>، کامه<sup>۷</sup> و تاساکا<sup>۸</sup>، ۱۹۸۴). هیستامین مرکزی اثر تحریکی بر روی رهاسازی بتا-اندورفین دارد (کجائر<sup>۹</sup>، نیگ<sup>۱۰</sup>، باخ<sup>۱۱</sup>، واربرگ<sup>۱۲</sup>، ۱۹۹۳).

نتایج حاضر همچنین نشان‌دهنده تعامل بین هیستامین و مورفین و درگیری سیستم دوپامینرژیک در این امر می‌باشد. به‌علاوه تجویز همزمان سولپیراید به‌همراه دوز مؤثری از آپومورفین، حساسیت ایجاد شده توسط آپومورفین را کاهش داد اما تجویز همزمان SCH ۲۳۳۹۰ به‌همراه دوز مؤثری از آپومورفین، تأثیری بر روی حساسیت ایجاد شده توسط آپومورفین نداشت.

مطابق مطالعات پراست<sup>۱۳</sup>، هیستراچر<sup>۱۴</sup>، فیلیپو<sup>۱۵</sup> (۱۹۹۳)، دوپامین و آپومورفین رهاسازی هیستامین را از طریق گیرنده‌های



## منابع

- Aguilar, M. A., Minarro, J., & Simon, V. (1998). Dose-dependent impairing effects of morphine on avoidance acquisition and performance in male mice. *Neurobiology and Learning Memory*, 62, 92-105.
- Babini, M., & Davis, W. M. (1972). Time-dose relationship for locomotor activity effects of morphine after acute or repeated treatment. *British Journal of Pharmacology*, 46, 213-224.
- Brown, R. E., Stevens, D. R., & Hass, H. H. (2001). The physiology of brain histamine. *Progress in Neurobiology*, 63, 637-672.
- Bruins Slot, L. A., & Colpaert, F. C. (1999a). Opiate states of memory: Receptor mechanisms. *Journal of Neuroscienc*, 9, 10520-10529.
- Bruins Solt, L. A. & Colpaert, F. C. (1999b). Recall rendered dependent on an opiate state. *Behavioral Neuroscience*, 113, 337-344.
- Cacabelos, R., & Alvarez, X. A. (1991). Histidine decarboxylase inhibition induced by alpha-fluoromethylhistidine provokes learning-related hypokinetic activity. *Agents and Actions*, 33, 131-134.
- Cador, M., Bijou, Y., & Stinus, L. (1995). Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience*, 65, 385-395.
- Chung, Y. H., Miyake, H., Kamei, C., & Tasaka, K. (1984). Analgesic effect of histamine induced by intracerebral injection into mice. *Agents and Actions*, 15, 137-42.
- Flood, J. F., Uezu, K., & Morley, J. E. (1998). Effects of histamine H2 and H3 receptor modulation in the septum on post-training memory processing. *Psychopharmacology of Berlin*, 140, 279-284.
- Gogas, K. R., Hough, L. B., Lyon, R. A., Glick, S. D., Ward, S. J., Young R. C., & Parsons, M. E. (1989). A role for histamine and H2-receptors in opioid antinociception. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 250, 476-484.
- 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. *Behavioral Brain Research*, 83, 97-105.
- Jeziorski, M., & White, F. J. (1995). Dopamine receptor antagonists prevent expression, but not development, of morphine sensitization. *European Journal of Pharmacology*, 275, 235-244.
- Kamei, C., & Tasaka, K. (1991). Participation of histamine in the step-through active avoidance response and its inhibition by H1-blockers. *Japanese Journal of Pharmacology*, 57, 473-482.
- 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*, 275, 251-258.
- Nishibori, M., Oishi, R., Itoh, Y., & Saeki, K. (1985). Morphine-induced changes in histamine dynamics in mouse brain. *Journal of Neurochemistry*, 45, 719-724.
- Noble, F., & Cox, B. M. (1997). The role of dopaminergic systems in opioid receptor desensitization in nucleus accumbens and caudate putamen of rat after chronic morphine treatment. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 283, 257-265.
- Onodera, K., & Ogura, Y. (1982). The effect of intraventricular injection of histamine on behavior in mice and rats. *Advances of Bioscience*, 33, 127-135.
- 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 Neurobiolog*, 42, 685-702.
- Perugini, M., & Vezina, P. (1994). Amphetamine administered to the ventral tegmental area sensitizes rats to the locomotor effects of nucleus accumbens amphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapies*, 270, 690-696.
- Prast, H., Heistracher, M., & Philippu, A. (1993). Modulation by dopamine receptors of the histamine release in the rat hypothalamus. *Archives of Pharmacology*, 374, 301-305.
- Prell, G. D., & Green, J. P. (1986). Histamine as a neuroregulator. *Annual Review of Neuroscience*, 9, 209-254.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive sensitization theory of addiction. *Brain Research Review*, 18, 247-291.
- Serrano, A., Aguilar, M. A., Manzanedo, C., Rodriguez-Arias, M., & Minarro, J. (2002). Effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> antagonists on the sensitization to the motor effects of morphine in mice. *Progress in Neuro-psychopharmacology Biology Psychiatry*, 26, 1263-1271.
- Schlicher, E., Fink, K., Detzner, M., & Gothert, M. (1993). Histamine inhibits dopamine release in the mouse striatum via presynaptic H3 receptors. *Journal of Neural Transmechanism General Section*, 93, 1-10.

- Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., & Ruat, M. (1991). Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiology Review*, 71, 1-51.
- Shulz, D. E., Sosnik, R., Ego, V., Haidarliu, S., & Ahissar, E. (2000). A neuronal analogue of state-dependent learning. *Nature*, 403, 549-553.
- Subramanian, N., & Mulder, A. H. (1997). Modulation by histamine of the efflux of radiolabeled catecholamines from rat brain slices. *European Journal of Pharmacology*, 43, 143-152.
- Suzuki, T., Takamori, K., Misawa, M., & Onodera, K. (1995). Effects of histaminergic system on the morphine-induced conditioned place preference in mice. *Brain Research*, 675, 195-202.
- Vanderschuren, L. J. M. J., & Kalivas, P. W. (2000). Alterations in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: A critical review of pre-clinical studies. *Psychopharmacology*, 151, 99-120.
- Watanabe, T., & Wada, H. (1991). *Histaminergic neurons: Morphology and function*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Zarrindast, M. R., Khalilzadeh, A., Rezayat, M., Sahebgharani, M., & Djahanguiri B. (2005). Influence of intracerebroventricular (i.c.v) administration of histaminergic drugs on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. *Pharmacology*, 74, 106-112.
- Zarrindast, M. R., & Rezayof, O. F. (2004). Morphine state-dependent learning: Sensitization and interactions with dopamine receptors. *European Journal of Pharmacology*, 497, 197-204.