

# تأثیر مرکزی هیستامین و آنتی هیستامین‌ها بر درجه حرارت بدن در خرگوش

دکتر اسماعیل تمدنفر<sup>۱</sup> دکتر صونا سیدنژاد یامچی<sup>۱</sup>

## The central effects of histamine and antihistamines on body temperature in the rabbit.

Tamaddonfard, E.,<sup>1</sup> Seyednejad Yamchi, S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia - Iran.

**Objective:** To study the effects of intracerebroventricular injection of histamine, its H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> antagonists on body temperature in rabbits.

**Design:** Experimental study.

**Animals:** Thirty male New Zealand White rabbits weighing 2.5 - 3 kg.

**Procedure:** Implantation of a stainless steel guide cannula into the lateral cerebral ventricle, intracerebroventricular injections of histamine (25, 50 and 100 g/rabbit), promethazine (150 g/rabbit), ranitidine (150 g/rabbit) and normal saline (as control) with a 25 µl hamilton syringe, measurement of rectal temperature at 15, 30, 45, 60, 75 and 90 minutes post - injection by a digital thermometer.

**Statistical analysis:** Repeated measures one way ANOVA, Duncan's Measures RelNge test, peireel "t" test.

**Results:** ICV injection of histamine at dose rates of 50 and 75 µg/rabbit decreased the rectal temperature for 30 and 60 minutes post - injection, respectively. Promethazine (150µg/rabbit) had no effect, whereas ranitidine (150µg/ rabbit) increased rectal temperature for 30 minutes post - injection. In addition, pretreatment with promethazine didn't inhibit the hypothermic effect of histamine but pretreatment with ranitidine prevented this effect.

**Clinical implication:** From the results it is concluded that the activation of brain histaminergic system produces a hypothermic effect which is mediated through its central H<sub>2</sub> but not H<sub>1</sub> receptors in rabbits. *J. Fac. Vet. Med. Univ. Tehran.57, 3: 7-12, 2002.*

**Key words:** Brain, Histamine, Body temperature, Rabbits.

هدف: مطالعه اثر تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین و آنتاگونیستهای H<sub>1</sub> و H<sub>2</sub> آن بر درجه حرارت بدن خرگوش.

طرح: مطالعه تجربی.

حیوانات: سی قطعه خرگوش سفید نیوزیلندی نر با وزن ۳ - ۲/۵ کیلوگرم.

روش: قراردادن کانول از فلز زنگ نزن راهنما به شماره ۲۱ در داخل بطن جانبی مغز، تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین (۲۵، ۵۰ و ۷۵ میکروگرم)، پرومتازین (۱۵۰ میکروگرم)، رانیتیدین (۱۵۰ میکروگرم) و سالین نرمال (کنترل) به وسیله سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری، اندازه گیری درجه حرارت رکتوم با ترمومتر دیجیتال در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰، ۷۵ و ۹۰ پس از تزریقات.

تجزیه و تحلیل آماری: آنالیز واریانس یک طرفه با اندازه گیری مکرر، آزمون دانکن و آزمون "t" زوج.

نتایج: تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقادیر ۵۰ و ۷۵ میکروگرم به ازای هر حیوان موجب کاهش درجه حرارت رکتوم به ترتیب تا ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق شدند. پرومتازین به تنهایی در مقدار ۱۵۰ میکروگرم به ازای هر حیوان اثری بر درجه حرارت بدن نگذاشت، اما رانیتیدین به تنهایی در همان مقدار موجب افزایش درجه حرارت رکتوم تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق شد. از طرف دیگر پیش تزریق پرومتازین کاهش درجه حرارت ناشی از تزریق هیستامین را مهار نکرد، در حالی که پیش تزریق رانیتیدین از اثر هیپوترمیک هیستامین جلوگیری نمود. نتیجه گیری: بر اساس نتایج می توان چنین استنباط نمود که فعال شدن سیستم هیستامینرژیک مغز خرگوش یک اثر هیپوترمیک از طریق گیرنده H<sub>2</sub> و نه H<sub>1</sub> مرکزی آن ایجاد می کند. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، (۱۳۸۱)، دوره ۵۷، شماره ۳-۷.

واژه های کلیدی: هیستامین، مغز، درجه حرارت بدن، خرگوش.

ثابت ماندن درجه حرارت بدن در یک محدوده بسیار باریک که برای عمل سیستمهای آنزیمی، سرعت واکنشهای شیمیایی و اعمال حیاتی بدن ضروری است، به وسیله مغز تنظیم می شود (۱۰). برای این تنظیم، اطلاعات از گیرنده های سرما و گرما که در همه بافتهای بدن منتشر شده اند، به مغز منتقل می شوند. در مغز مراکز اصلی تنظیم کننده درجه حرارت بدن در هیپوتالاموس قدامی و خلفی قرار دارند که با سایر مراکز عصبی مثل اندام عروقی تیغه انتهایی (Organum vasculosum laminae terminali)، ارگان زیرفورنیکس (Subfornical organ)، استریاتوم (Striatum)، هیپوکامپ (Hippocampus) و قشر مغز در کاهش و یا افزایش درجه حرارت بدن به صورت شبکه های عصبی وارد عمل می شوند (۳). در مراکز عصبی، به وسیله انواع مختلف میانجی های عصبی، اطلاعات تجزیه و تحلیل شده و پاسخهای مناسب برای تنظیم درجه حرارت بدن از طریق محورهای خودمختار، پیکری، آندوکراین و رفتاری ایجاد می شوند (۱۰). تعدادی از نوروترنسی ترها و نورومودولاتورهای مغزی دخالت کننده در تنظیم درجه حرارت بدن عبارت اند از: وازوپرسین (Vasopressin)، هورمون آدرنوکورتیکوتروپ بدن (Adrenocorticotropic hormone)، آلفا - ملانوتروپین (α-Melanotropin)، نوروتانسین (Neurotensin)، پپتیدهای اپیوئیدی (Opoids peptides)، بلمزین (Bombesin)، کوله سیستوکینین (Cholecystokinin) دوپامین (Dopamin).

۱) گروه آموزشی فیزیولوژی و حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران.

سروتونین (Serotonin)، مشتقات اسید آراشیدونیک (Arac hidonic acid derivatives)، سیتوکین ها (Cytokines) و هیستامین (۱۷، ۱۹، ۲۷). در مطالعات مربوط به بررسی نقش هیستامین در مغز مشخص شده است که هیستامین نورونی مغز در تنظیم خواب و بیداری، قلب و عروق، اعمال تنفس، سیستم عصبی خودمختار، پذیرش مرکزی درد، یادگیری و حافظه، اخذ غذا و آب، رفتار، اختلالات رفتاری و تنظیم درجه حرارت بدن نقش دارد (۲۷، ۲۵، ۲۲، ۱۴، ۵، ۴). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین موجب کاهش درجه حرارت بدن در موش سوری، رت، گربه، گوسفند، بز، خوکچه هندی و کبوتر شده است (۱۱، ۶). پیش تزریق آمودیاکوئین (Amodiaquin) (مهارکننده متیلاسیون هیستامین) اثر هیستامین مغزی را بر روی کاهش درجه حرارت بدن تقویت کرده است (۲۷). همچنین تزریق داخل صفاقی هیستیدین (اسید آمینه پیش ساز هیستامین) موجب کاهش درجه حرارت رکتوم موشهای سوری شده است (۶). از نقش گیرنده های هیستامین در عمل هیستامین بر روی درجه حرارت بدن



بین تزریقات، سالی نرمل، پرومتازین (۱۵۰ میکروگرم به ازاء هر خرگوش) و ۲- تیزولیل اتیل آمین (آگونیست های  $H_1$ ) و ۴- متیل هیستامین و دیماپریت (آگونیست های  $H_2$ ) هیپوترمی وابسته به مقدار در موش های سوری ایجاد کرده اند و پیش تزریق دیفن هیدرامین و کلرفینیرامین (آنتاگونیست های  $H_1$ ) و سایمتیدین و رانیتیدین (آنتاگونیست های  $H_2$ ) اثر هیپوترمیک هیستامین را تغییری نداده اند ولی تزریق داخل بطن مغزی و داخل صفاقی تیوپرامید (آنتاگونیست  $H_3$ ) هیپوترمی وابسته به مقدار در موشهای سوری ایجاد کرده اند و پیش تزریق دیفن هیدرامین، کلرفینیرامین، سایمتیدین و رانیتیدین اثر هیپوترمیک هیستامین را تغییری نداده اند ولی تزریق داخل بطن مغزی و داخل صفاقی تیوپرامید اثر هیپوترمیک ایجاد کرده است و از اثر هیپوترمیک آن با تزریق قبلی آلفامتیل R - هیستامین جلوگیری شده است. از طرفی دیگر اثر هیپوترمیک تیوپرامید توسط آنتاگونیست های  $H_1$  و  $H_2$  مهار شده است و مطرح کرده اند که گیرنده  $H_3$  هیستامین در بروز اثر هیپوترمیک مرکزی آن نقش دارند (۶). گیرنده  $H_3$  هیستامین در اکثر نقاط مغز در غشای پیش سیناپسی و گیرنده های  $H_1$  و  $H_2$  هیستامین در غشای پس سیناپسهای هیستامینرژیک قرار دارند. گیرنده  $H_3$  به عنوان اتورسپتور برای هیستامین و هترورسپتور برای سایر میانجیهای عصبی مثل سروتونین، استیل کولین، گلوتاماتو گابا عمل می کند آگونیست گیرنده  $H_3$  مثل R - آلفامتیل هیستامین موجب کاهش و آنتاگونیست گیرنده  $H_3$  مثل تیوپرامید موجب افزایش آزاد شدن هیستامین در سیناپس های هیستامینرژیک می شوند (۲۷).

براین اساس می توان مطرح نمود که اثر هیپوترمیک مشاهده شده در مطالعه Chen و همکاران در سال ۱۹۹۵ می تواند ناشی از افزایش هیستامین مغز توسط تیوپرامید باشد. اما در واسطه گری گیرنده ای اثر هیپوترمیک هیستامین هر دو رانیتیدین (۱۵۰ میکروگرم به ازای هر خرگوش) به داخل بطن مغز تزریق شد. در مرحله سوم از تعداد ۲۰ قطعه خرگوش استفاده شد و پیش تزریق پرومتازین (۱۵۰ میکروگرم به ازای هر خرگوش) و رانیتیدین (۱۵۰ میکروگرم به ازای هر خرگوش) (۷۵ میکروگرم به ازای هر خرگوش) آزمایش شد. درجه حرارت بدن با روش زیر اندازه گیری شد: پس از دوره سازگاری ۱۵ روزه، از روز ۱۶ تا ۲۵، به منظور جلوگیری از اثر استرس محدودیت نسبی حرکتی هر روز به مدت دو ساعت (از ۱۳ تا ۱۵) در قفس آزمایش قرار داده شدند (۲۹) و هر ۱۵ دقیقه یکبار و هر بار به مدت یک دقیقه حساسه ترمومتر دیجیتال LCD وارد رکتوم شده و درجه حرارت رکتوم ثبت گردید. داده ها در مرحله اول با روش آماری ANOVA با اندازه گیری مکرر، در مرحله دوم با آزمون "۲" - زوج و ANOVA با اندازه گیری مکرر، در مرحله سوم با ANOVA یکطرفه بین گروهها و ANOVA با اندازه گیری مکرر در هر گروه و نهایتاً با آزمون دانکن تجزیه و تحلیل گردیدند (۲۳). داده ها به صورت  $Mean \pm SEM$  آورده شده اند و در سطح معنی دار ( $P < 0.05$ ) ارزیابی به عمل آمد.

### نتایج

تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقدار ۲۵ میکروگرم در مقایسه با شاهد در همه دقایق اندازه گیری شده و در مقایسه بین دقایق در درجه حرارت رکتوم تغییر معنی داری ایجاد نکرد ( $P > 0.05$ ). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقدار ۵۰ میکروگرم در مقایسه با شاهد موجب کاهش معنی دار درجه حرارت رکتوم در دقایق ۱۵ و ۳۰ پس از تزریق شد

گزارشهای مختلفی ارائه شده است. در طی مطالعه ای مشخص کرده اند که اثر هیپوترمیک هیستامین از طریق گیرنده های  $H_3$  مرکزی به انجام می رسد چون تزریق داخل بطن مغزی تیوپرامید (Tioperamide) (آنتاگونیست گیرنده  $H_3$ ) هیپوترمی ایجاد کرده است و پیش تزریق با R - آلفامتیل هیستامین (R-alpha-methylhistamine) (آگونیست گیرنده  $H_3$ ) هیپوترمی ناشی از تیوپرامید را مهار کرده است (۶). در گربه تزریق داخل بطن مغزی مپیرامین (Mepyramin) (آنتاگونیست  $H_1$ ) هیپوترمی ابتدایی ناشی از هیستامین را مهار کرده و هیپوترمی متعاقب را به تأخیر انداخته است و به همین علت نقش گیرنده های  $H_1$  را مطرح کرده اند (۷). در موش رت پیش تزریق سایمتیدین از اثر هیپوترمیک هیستامین جلوگیری کرده است و پیشنهاد کرده اند که اثر هیپوترمیک مرکزی هیستامین از طریق گیرنده های  $H_2$  مرکزی به انجام می رسد (۲۷). به هر حال در گوسفند، بز و خوکچه هندی نقش گیرنده های  $H_1$  در کبوتر نقش گیرنده های  $H_1$  و  $H_2$  در عمل هیپوترمیک هیستامین مطرح شده است (۱۱). با توجه به مطالب فوق و همچنین مشخص بودن انتشار نورونهای هیستامینرژیک در مغز خرگوش (۱۲)، در مطالعه حاضر اثر تزریقات داخل بطن مغزی هیستامین، پرومتازین (آنتاگونیست  $H_1$ ) و رانیتیدین (آنتاگونیست  $H_2$ ) بر روی درجه حرارت رکتوم خرگوش مطالعه شده است.

### مواد و روش کار

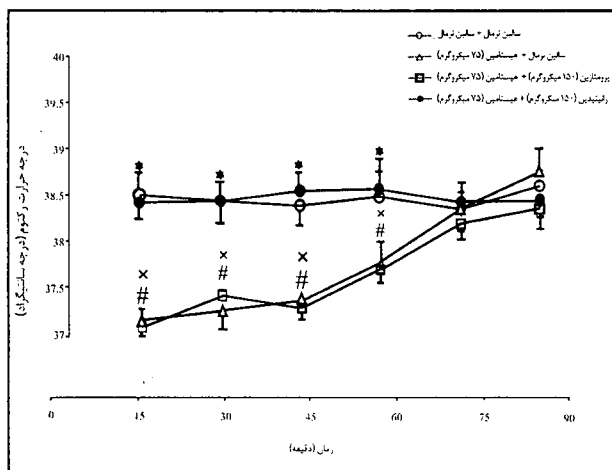
در این تجربه از تعداد ۳۰ قطعه خرگوش سفید آزمایشگاهی نر با وزن ۳ - ۲/۵ کیلوگرم که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه شده بود، استفاده شد. به منظور ایجاد سازگاری با محیط آزمایشگاه، خرگوشها به طور انفرادی در داخل قفسهای نگهداری در آزمایشگاه با درجه حرارت بین ۲۳ - ۲۲ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعت به مدت ۱۵ روز نگهداری شدند. غذای پلتنی تجارتنی و آب به طور آزاد در دسترس حیوانات قرار داشت. برای انجام تزریقات به داخل بطن مغز، پس از محرومیت شبانه از غذا و نه آب، خرگوشها با تزریق داخل عضلانی مخلوطی از کتامین (۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و گزیلازین (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و طی یک عمل جراحی در شرایط استریل، کانول استانیلیس شماره ۲۱ به طول ۱۸ میلی متر در داخل بطن جانبی مغز قرار داده شد (۱، ۲). به طور خلاصه پس از مشخص شدن برگما، سوراخی به قطر تقریبی یک میلیمتر در چهار میلیمتری جانب خط وسط ایجاد و کانول بطنی مغزی در عمق ۶ - ۵/۸ میلیمتری زیر سطح قشر مغز در داخل بطن جانبی مغز حیوان قرار داده شد. خروج مایع مغزی - نخاعی ضریبان دار از انتهای کانول دلیل بر صحت قرار گرفتن کانول در داخل بطن مغز بود. به منظور جلوگیری از عفونتهای احتمالی پس از جراحی، ۶۰۰۰ واحد پنی سیلین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سه روز متوالی به خرگوشها تزریق شد. در این تجربه پودر هیستامین دی هیدروکلراید، پرومتازین هیدروکلراید و رانیتیدین هیدروکلراید (مرک، آلمان) در سالی نرمل (گروه کنترل) حل و در حجم نهایی ۵ میکرولیتر و در مدت ۶۰ - ۴۰ ثانیه با سرنگ هامیلتون ۲۵ میکرولیتری تزریق شدند. تجربه در سه مرحله انجام گرفت: مرحله اول شامل ۵ قطعه خرگوش که پس از کانول گذاری با رعایت فاصله سه روز بین تزریقات، سالی نرمل و هیستامین در مقادیر ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میکروگرم به ازای هر خرگوش دریافت کردند. در مرحله دوم در ۵ قطعه خرگوش با رعایت فاصله چهار روز



موجب کاهش درجه حرارت رکتوم در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ پس از تزریق شد ( $P < 0.05$ ). در مقایسه با تزریق داخل بطن مغزی هیستامین پس از سالین نرمال تفاوت معنی داری مشاهده نشد به عبارت دیگر از کاهش درجه حرارت رکتوم ناشی از هیستامین جلوگیری نکرد. تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین در مقدار ۱۵۰ میکروگرم قبل از هیستامین (۷۵ میکروگرم) در مقایسه با تزریق دوبار سالین نرمال (شاهد) تغییر معنی داری ( $P > 0.05$ ) در درجه حرارت رکتوم ایجاد نکرد در حالی که در مقایسه با تزریق هیستامین پس از سالین نرمال، افزایش معنی دار در درجه حرارت رکتوم ایجاد کرد ( $P < 0.05$ ) که نشان می‌دهد پیش تزریق رانیتیدین از کاهش درجه حرارت بدن ناشی از هیستامین جلوگیری کرده‌است (نمودار ۳).

تزریق داخل بطن مغزی سالین نرمال و یا گذاشتن کانول به داخل بطن جانبی مغز در مقایسه با خرگوش‌های سالم، تغییر معنی داری در درجه حرارت رکتوم در همه دقایق اندازه‌گیری شده ایجاد نکرد (جدول ۱). همچنین درجه حرارت رکتوم خرگوش در مطالعه حاضر  $38.19 \pm 0.1$  تعیین گردید که با درجه حرارت رکتوم ذکر شده برای خرگوش (۳، ۲۹) همخوانی دارد.

نمودار ۳- اثرات پیش تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین بر درجه حرارت رکتوم ناشی از تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در خرگوش.



\* در مقایسه با سالین نرمال + هیستامین و پرومتازین + هیستامین ( $P < 0.05$ ). # در مقایسه با سالین نرمال + سالین نرمال ( $P < 0.05$ ). x در مقایسه با دقایق ۷۵ و ۹۰ ( $P < 0.05$ ).

### بحث

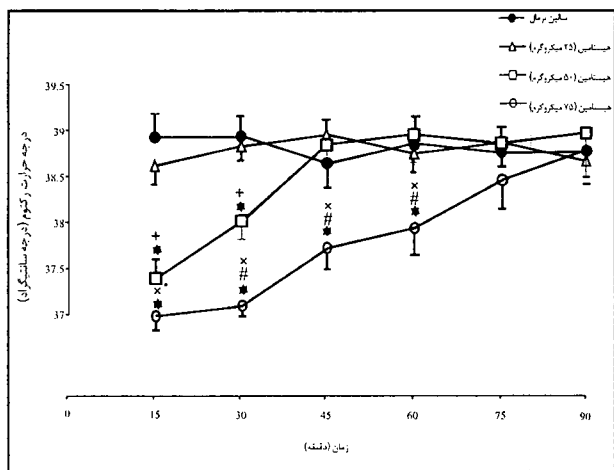
نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که با افزایش دادن میزان هیستامین مغز خرگوش با تزریق داخل بطن مغزی آن اثر هیپوترمیک ایجاد می‌شود و به علت اینکه آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  آن (رانیتیدین) به تنهایی درجه حرارت رکتوم را افزایش داده و پیش تزریق آن از کاهش درجه حرارت ناشی از هیستامین جلوگیری کرده‌است در حالی که آنتاگونیست گیرنده  $H_1$  آن (پرومتازین) به تنهایی اثری نداشته و پیش تزریق آن اثر هیپوترمیک هیستامین را مهار نکرده است می‌توان مطرح نمود که اثر هیپوترمیک مرکزی هیستامین از طریق گیرنده‌های  $H_2$  مرکزی آن به انجام می‌رسد. با بررسی گزارشات جمع آوری شده در فصل ۲۲ کتاب واتانابه و وادا (۱۱) و نیز در مقاله تحلیلی Schwartz و همکاران در سال ۱۹۹۱ این موضوع قابل استنباط است (۲۷) که به اثر هیپوترمیک مرکزی هیستامین برای اولین بار با تزریق داخل بطن مغزی آن در موش‌های سوری پی برده شده

( $P < 0.05$ ). در مقایسه بین دقایق، اختلاف معنی دار در دقایق ۱۵ و ۳۰ با دقایق ۴۵، ۶۰، ۷۵ و ۹۰ پس از تزریق مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقدار ۷۵ میکروگرم در مقایسه با شاهد درجه حرارت رکتوم را در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ پس از تزریق کاهش داد و در مقایسه بین دقایق، اختلاف معنی دار در دقایق ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ با دقایق ۷۵ و ۹۰ پس از تزریق مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). بین تزریق داخل بطن مغزی هیستامین ۵۰ و ۷۵ میکروگرم، در دقایق ۳۰، ۴۵ و ۶۰ پس از تزریق اختلاف معنی دار وجود داشت ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۱).

تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین در مقدار ۱۵۰ میکروگرم در مقایسه با شاهد در همه دقایق اندازه‌گیری شده و در مقایسه بین دقایق تغییر معنی داری در درجه حرارت رکتوم ایجاد نکرد ( $P < 0.05$ ). تزریق داخل بطن مغزی رانیتیدین در مقایسه با شاهد موجب افزایش درجه حرارت رکتوم در دقایق ۱۵ و ۳۰ پس از تزریق گردید و در بین دقایق اندازه‌گیری شده اختلاف معنی دار بین دقایق ۱۵ با سایر دقایق پس از تزریق مشاهده شد ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۲).

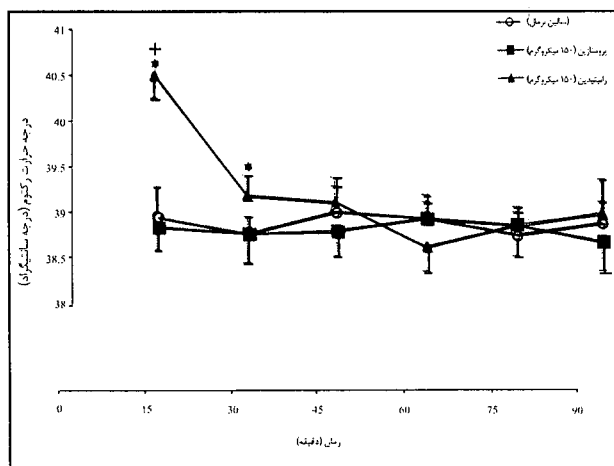
تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین در مقدار ۱۵۰ میکروگرم قبل از هیستامین (۷۵ میکروگرم) در مقایسه با تزریق دوبار سالین نرمال (شاهد)

نمودار ۱- اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین بروی درجه حرارت رکتوم در خرگوش.



\* در مقایسه با سالین نرمال و هیستامین ۷۵ میکروگرم ( $P < 0.05$ ). # در مقایسه با هیستامین ۵۰ میکروگرم ( $P < 0.05$ ). + در مقایسه با دقایق ۷۵ و ۹۰ ( $P < 0.05$ ).

نمودار ۲- اثرات تزریق داخل بطن مغزی پرومتازین و رانیتیدین بر درجه حرارت رکتوم در خرگوش.



\* در مقایسه با سالین نرمال و پرومتازین ( $P < 0.05$ ). + در مقایسه با دقایق اندازه‌گیری شده بعدی ( $P < 0.05$ ).



جدول ۱- تغییرات درجه حرارت رکتوم در خرگوشهای سالم، کانول گذاری شده و کانول گذاری شده به علاوه تزریق داخل بطن مغزی سالیان نرمال.

گروه	زمان	دقیقه پانزده	دقیقه سی	دقیقه چهل و پنج	دقیقه شصت	دقیقه هفتاد و پنج	دقیقه نود
سالم (دهمین روز دوره سازگاری)	۳۹/۱±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲	۳۸/۹±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲	۳۸/۸±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲
کانول گذاری شده (دهمین روز پس از کانول گذاری)	۳۸/۸±۰/۲	۳۹±۰/۲	۳۸/۸±۰/۲	۳۸/۸±۰/۲	۳۸/۸±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲	۳۹/۱±۰/۲
تزریق داخل بطن مغزی سالیان نرمال	۳۹±۰/۲	۳۸/۶±۰/۲	۳۸/۹±۰/۲	۳۸/۷±۰/۲	۳۸/۹±۰/۲	۳۸/۶±۰/۲	۳۸/۸±۰/۲

به هر حال در مطالعه حاضر در خرگوش، نتایج نشان می دهد که اثر هیپوترمیک هیستامین از طریق گیرنده  $H_2$  به انجام می رسد. این تفاوت می تواند در ارتباط با نوع حیوان و روش تزریق توجیه گردد (۱۱).

اثر مرکزی هیستامین بر روی درجه حرارت بدن می تواند در ارتباط با اثر سرما زایی مرکزی داخلی آن قابل توجه باشد چون هیستامین نورونی مغز موجب آزاد شدن وازوپرسین، هورمون آدرنوکورتیکوتروپ و هورمون محرک ملانوسیتی آلفا می گردد (۱۶، ۲۷) علاوه بر آن مشخص شده است که تزریقات داخل بطن مغزی وازوپرسین و هورمون محرک ملانوسیتی موجب کاهش درجه حرارت بدن در رت می شوند و گزارش شده که هر دو ترکیب به عنوان سرمازای داخلی عمل می کنند (۲۰، ۲۸). از طرف دیگر هیستامین نورونی مغز به عنوان یک میانجی عصبی اصلی در ایجاد رفتار سازگاری با محیط گرم عمل می کند و در هنگام افزایش درجه حرارت محیط، در مغز افزایش یافته (۹، ۱۳) و با کاهش دادن درجه حرارت بدن، کاهش اخذ غذا و افزایش اخذ آب به هومئوستازی انرژی بدن کمک می کند (۹، ۲۶). در همین رابطه طی تحقیقی مشخص کرده اند که در موشهای رت قرار داده شده در معرض استرس گرما، میزان اخذ آب حاوی اسید آمینه هیستیدین شدیداً افزایش می یابد (۱۸). در ضمن هیستامین نورونی مغز با برخی از اعمال مرکزی پروستاگلاندین  $E_2$  و سیتوکین اینترلوکین یک مخالفت کرده است (۱۵، ۲۶). به طور خلاصه می توان گفت که با فعال کردن سیستم هیستامینوزیک مغز با به کار گیری آنتاگونیست های  $H_1$  و یا تزریق محیطی هیستیدین در مقادیر زیاد می توان در حالات مختلف فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک در حیوان مقاومت و سازگاری ایجاد نمود.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه جهت تامین اعتبار مالی این تحقیق بر مبنای طرح تصویب شده به شماره کد ۰۰۴/د/۷۸ حوزه محترم تشکر و قدردانی می گردد.

### References

۱. تمدنفر، ا. (۱۳۷۸). اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین بر روی رفتار تغذیه ای در خرگوش، پایان نامه دکتری تخصصی فیزیولوژی دامپزشکی، شماره ۱۰۰، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران، صفحه: ۶۳ - ۲۶.
۲. تمدنفر، ا.، بابور، و. و فرشید، ا. ع. (۱۳۸۰). اثرات تزریق داخل بطن مغزی هیستامین بر روی نسبت اخذ غذا به اخذ آب در خرگوش، (۲) ۵۶، صفحه: ۱۱۲ - ۱۰۷.

است و با تزریق آن به داخل نواحی تنظیم کننده درجه حرارت بدن در هیپوتالاموس موشهای رت اثر فوق تأیید شده است. در گربه متعاقب تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مرحله اول کاهش طولانی مدت و در مرحله دوم افزایش درجه حرارت رکتوم مشاهده شده است (۷). با تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در گوسفند، بز، خوکچه هندی و کبوتر نیز کاهش درجه حرارت بدن گزارش شده است (۸، ۱۱). در موش سوری با تزریق داخل بطن مغزی هیستامین یک اثر هیپوترمی وابسته به مقدار تجویزی ایجاد شده است (۶). همچنین با تزریق داخل صفاقی و داخل بطن مغزی هیستیدین (اسید آمینه پیش ساز هیستامین) به ترتیب در موش سوری و رت کاهش درجه حرارت رکتوم وابسته به مقدار مشاهده شده است و مطرح کرده اند که اثر هیستیدین بر روی درجه حرارت بدن از طریق سیستم هیستامینوزیک مغز به انجام می رسد (۶، ۲۷). در تزریق داخل بطن مغزی آمودیاکونین (مهار کننده متیلاسیون هیستامین) اثر هیپوترمیک مرکزی هیستامین تقویت شده است (۲۷). همه یافته های فوق بیانگر این نکته اند که با فعال شدن هیستامین نورونی مغز یک اثر هیپوترمیک ایجاد می شود. در مطالعه حاضر با تزریق داخل بطن مغزی هیستامین در مقدار ۷۵ میکروگرم نسبت به هیستامین ۵۰ میکروگرم اثر هیپوترمیک طولانیتر و قویتری ایجاد شده است و در هر دو مقدار تزریقی، درجه حرارت رکتوم ظاهراً یک شکل دو مرحله ای با کاهش ابتدایی و افزایش متعاقب کاهش به خود گرفته است ولی چون افزایش متعاقب کاهش با شاهد اختلاف معنی دار نشان نداد می توان گفت که احتمالاً در مرحله ای نیست. به هر حال اثر هیپوترمیک مشاهده شده در مطالعه حاضر با یافته های دیگران مطابقت می نماید (۶). مطالعات انجام شده در ارتباط با نقش گیرنده های مرکزی هیستامین در تنظیم درجه حرارت بدن کم و بیش نشان می دهند که اثر هیپوترمیک مرکزی هیستامین از طریق گیرنده  $H_2$  مرکزی آن به انجام می رسد. چون تزریقات داخل بطن مغزی ۴- متیل هیستامین، دیماپریت و ایمپرومیدین (آگونیست های  $H_2$ ) در رت هیپوترمی ایجاد کرده اند و بیش تزریق با بوریمامید، متی آمید و سایمتیدین از اثر هیپوترمیک ناشی از آگونیست های ذکر شده جلوگیری نموده و مطرح کرده اند که اثر هیپوترمیک هیستامین از طریق گیرنده  $H_2$  مرکزی آن به انجام می رسد (۲۱، ۲۴). در مطالعه دیگری اثر هیپوترمیک هیستامین به گیرنده  $H_1$  مرکزی آن نسبت داده شده است چون تزریق داخل بطن مغزی میپرامین (آنتاگونیست  $H_1$ ) هیپوترمی ابتدایی و هیپوترمی متعاقب را در گربه مهار نموده است (۷). در تحقیق Chen و همکاران در سال ۱۹۹۵ به گیرنده های  $H_3$  در عمل هیپوترمیک مرکزی هیستامین ارزش داده شده است چون تزریقات داخل بطن مغزی ۲- متیل هیستامین و گیرنده های  $H_1$  و  $H_2$  نقش دارند چون اثر هیپوترمیک تیوپرامید با تزریق قبلی آنتاگونیست های گیرنده های  $H_1$  و  $H_2$  مهار شده است (۶).



3. Anderson, B. E., and Jonasson, H. (1996): Temperature regulation and environmental physiology, In: *Dukes Physiology of Domestic Animals*, Swenson, M. J., and Reece, W. O., (Editors), 11<sup>th</sup> edition, Cornell University Press, New York, USA, PP: 886 - 896.
4. Bealer, S. L. (1999): Central neuronal histamine contributes to cardiovascular regulation, *News Physiol. Sci.*, 14: 100 - 105.
5. Brown, R. E., Stevens, R. D., and Haas, H. L. (2001): The physiology of brain histamine, *Prog. Neurobiol.*, 63 (6): 637 - 672.
6. Chen, Z., Sugimoto, Y., and Kamei, C. (1995): Effects of intracerebroventricular injection of histamine and its related compounds on rectal temperature in mice, *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.*, 17 (10): 664 - 675.
7. Clark, W. G., and Cumby, H. R. (1976): Biphasic changes in body temperature produced by intracerebroventricular injection of histamine in the cat, *J. Physiol.*, (London), 261: 235 - 253.
8. Driver, P. M., Forbes, J. M., and Scanes, C. G. (1979): Hormones, feeding and temperature in sheep following cerebroventricular injections of neurotransmitters and carbachol, *J. Physiol.*, (London), 290: 399 - 415.
9. Fujimoto, K., Sakata, T., Ookuma, K., Kurokawa, M., Yamatodani, A., and Wada, H. (1990): Hypothalamic histamine modulates adaptive behavior of rats at high environmental temperature, *Experientia*, 46: 283 - 291.
10. Ganong, W. F. (1993): *Review of Medical Physiology*, 16<sup>th</sup> Edition, Appleton Lange, New York, USA, PP: 225 - 230.
11. Itowi, N., and Yamatodani, A. (1991): Comprehensive list of effects of centrally administered histamine and related compounds, In: *Histaminergic neuron, Morphology and Function*, Watanabe, T., and Wada, H., (Editors), CRC Press. Inc., Boca Raton, New York, USA, PP: 383 - 403.
12. Iwase, M., Homma, I., Shioda, S., and Nakai, K. (1993): Histamine immunoreactive neurons in the brain stem of the rabbit, *Brain Res. Bull.* 32 (3): 267 - 272.
13. Kanamura, M., Iwase, M., and Homma, I. (2001): Neuronal histamine release elicited by hyperthermia mediates tracheal dilation and pressor response, *Am. J. Physiol.*, 280: R1748 - R1754.
14. Kanamura, M., Iwase, M., and Homma, I. (1994): Centrall mediation of tracheal pressure through H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub> receptors after histamine administration to the fourth ventricle of anaesthetized rabbit, *Neurosci. Lett.*, 169: 35 - 38.
15. Kang, M., Yoshimatsu, H., Chiba, S., Kurokawa, M., and Sakata, T. (1995): Hypothalamic neuronal histamine modulates physiological responses induced by interleukin -1B, *Am. J. Physiol.*, 269: R1308 - R1313.
16. Kjaer, A., Knigge, U., and Warberg, J. (2000): Dehydration - induced vasopressin secretion in humans: involvement of the histaminergic system, *Am. J. Physiol.*, 279: E1305 - E1310.
17. Kluger, M. J. (1991): Fever: Role of pyrogens and cryogens, *Physiol. Rev.*, 71 (1): 93 - 129.
18. Kondoh, T., Torii, K., Nishijo, H., Takamura, Y., Kawanishi, C., and Ono, T. (1996): Increased histidine preference during specific alternation of rhythm of environmental temperature stress in rats, *Behav. Neurosci.*, 110 (5): 1187-1192.
19. Lipton, J. M., and Clarck, W. G. (1986): Neurotransmitters in temperature control, *Ann. Rev. Physiol.*, 48: 613 - 623.
20. Naylor, A. M., Cooper, K. E., and Veale, W. L. (1987): Vasopressin and fever: evidence supporting the existence of an endogenous antipyretic in the brain, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 65: 1333 - 1338.
21. Nowak, J. Z., Bielkiewicz, B., and Lebrecht, U. (1979): Dimaprit induced hypothermia in normal rats, its attenuation by cimetidine and by tricyclic antidepressant drugs, *Neuropharmacol.* 18: 738 - 789.
22. Onodera, K., Yamatodani, A., Watanabe, T., and Wada, H. (1994): Neuropharmacology of the histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders, *Prog. Neurobiol.*, 42: 685 - 702.
23. Phillips, D. S. (1978): *Basic Statistics for Health Science Students*, W. H. Freeman and Company, New York, USA, PP: 93 - 108.
24. Pilc, A., and Nowak, J. Z. (1980): The influence of 4-methyl histamine, an agonist of histamine H<sub>2</sub> receptor on body temperature in rats, *Neuropharmacol.* 19: 773 - 776.
25. Sakata, T. Yoshimatsu, H., and Kurokawa, M. (1997): Hypothalamic neuronal histamine: implications of its homeostatic control of energy metabolism, *Nutrition*, 13 (5): 403 - 411.
26. Sakata, T., Kang, M., Kurokawa, M. and Yoshimatsu, H. (1995): Hypothalamic neuronal histamine modulates



- adaptive behavior and thermogenesis in response to endogenous pyrogen, *Obes. Res.*, 3 suppl 5: 707S - 712S.
27. Schwartz, J. C., Arrang, J. M., Garbarg, M., Pollard, H., and Ruat, M. (1991): Histaminergic transmission in mammalian brain, *Physiol. Rev.*, 71 (1): 1-51.
28. Shih, S. T., Khorram, O., Lipton, J. M., and McCann, S. M. (1986): Central administration of  $\alpha$ -MSH antiserum augments fever in the rabbit, *Am. J. Physiol.* 250: R803 - R806.
29. Zampronio, A., Silva, A. A. C., Cunha, F. Q., Ferreira, S. H., Pela, I. R., and Souza, G. E. P. (1995): Indomethacin blocks the febrile response induced by interleukin - 8 in rabbits, *Am. J. Physiol.*, 269: R1469 - R1474.

