

## نقش گیرنده‌های مرکزی هیستامین در مهار فعالیت سیستم ایمنی بدنبال استرس بی‌حرکتی (restraint) در موش صحرائی

تقی قفقازی<sup>۱</sup>، فاطمه زراعتی<sup>۱</sup>، مینو ادیب<sup>۲</sup>، عباس رضایی<sup>۲</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی

۲- دانشکده علوم پزشکی دانشگاه اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

### چکیده

آزاد شدن هیستامین در مغز بدنبال استرس و تنظیم فعالیت بعضی از سیستم‌های عصبی توسط آن در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است اما تاکنون نقش مرکزی هیستامین و گیرنده‌های آن در مهار فعالیت سیستم ایمنی بدنبال استرس مشخص نشده است.

در این مطالعه سیستم ایمنی هومورال و سلولی با تزریق گلبول قرمز گوسفند به موش صحرائی نر از نژاد Wistar تحریک گردید و اثر مهار استرس بی‌حرکتی بر روی فعالیت سیستم ایمنی و همچنین تأثیر پیش‌درمانی از طریق ICV با کلرفنیرآمین و رانیتیدین به ترتیب بعنوان مهارکننده‌های انتخابی گیرنده H1 و H2 و آرفامتیل هیستامین بعنوان محرک انتخابی گیرنده H3 به منظور ایجاد اثر مهار در آزاد شدن هیستامین بر فعالیت تضعیف شده سیستم ایمنی متعاقب استرس بی‌حرکتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که فعالیت ایمنی هومورال و سلولی توسط استرس مهار گردید ( $P < 0/01$ ) و تزریق ICV هیستامین ( $150 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) در غیاب استرس اثری مشابه با اثر مهار استرس بی‌حرکتی ایجاد نمود ( $P < 0/01$ ). پیش‌درمانی با کلرفنیرآمین ( $50 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) موجب کاهش اثر مهار استرس گردید ( $P < 0/01$ ). این اثر کلرفنیرآمین با تزریق همزمان هیستامین ( $50 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) برگشت داده شد. تزریق رانیتیدین ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) بی‌تأثیر بود. دوزهای کم آر - آلفامتیل هیستامین ( $5 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) مهار ایجاد شده توسط استرس را وقفه داد و دوز بیشتر ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) این دارو عمل استرس را تشدید نمود.

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر یک نقش مرکزی برای هیستامین در کاهش فعالیت سیستم ایمنی متعاقب استرس بی‌حرکتی می‌باشد که از طریق گیرنده H1 هیستامین انجام می‌شود و گیرنده H3 هیستامین متناسب با دوز پاسخ‌های متضاد ایجاد می‌کند که احتمالاً بخاطر نقش این گیرنده بر روی سیستم عصبی غیر هیستامینرژیک می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** استرس بی‌حرکتی، هیستامین، سیستم ایمنی، گیرنده‌های مرکزی هیستامین

### مقدمه

رفتاری، عصبی، اندوکربنی و ایمنی وجود دارد.

سایکونورویمونولوژی جهت کشف ارتباط بین این

امروزه درک جدیدی از تداخلات میان فرایندهای

می‌گردد [۱۰،۱۱،۱۲].

اثر مهارى هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی از طریق تحت تأثیر قرارداد سلول‌های ایمنی و بطور مستقیم مورد مطالعه قرار گرفته است و گیرنده H<sub>2</sub> هیستامین را در این امر دخیل دانسته اند. اما تاکنون مطالعه ای که نقش هیستامین آزاد شده بدنبال استرس را در تضعیف سیستم ایمنی ناشی از استرس بررسی کرده باشد، صورت نگرفته است. تعیین نقش هیستامین و گیرنده‌های آن در مغز که هدف از مطالعه انجام شده می‌باشد، می‌تواند گامی دیگر جهت تشخیص دقیق‌تر ارتباط موجود بین استرس و سیستم ایمنی باشد و می‌تواند ارتباط بین استرس و بیماری‌های مختلف را بهتر مشخص نماید.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات مورد آزمایش:** در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر از نژاد Wistar با وزن بین ۲۵۰g-۲۰۰g استفاده شد. حیوانات در درجه حرارت ۲۲°C و در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

**داروها:** آر - آلفا متیل هیستامین و هیستامین، رانیتیدین و کلرفنیرامین از شرکت سیگما، کتامین از شرکت Park Davis تهیه شد.

**تهیه محلول‌های دارویی:** کلیه داروهای مورد آزمایش بصورت محلول در آب تهیه شدند و به حجم ۵ μl/rat قبل از شروع استرس بصورت ICV تزریق شدند.

**نحوه کانول گذاری:** جهت انجام تزریقات ICV، کانول گذاری در بطن راست موش صحرائی به روش زیر انجام شد. حیوان با تزریق کتامین (۱۵۰ μg/rat) بی‌هوش گردید و بر روی دستگاه استرنوتاکس ثابت شد طبق

سیستم‌ها توسعه یافته است [۱] و از چگونگی تأثیر سیستم اعصاب مرکزی روی سیستم ایمنی و اینکه چگونه احساسات و محرکات سیستم ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند بحث می‌نماید [۳]. عوامل مختلف استرس زا قادرند تغییرات گوناگونی در بخش‌های مختلف سیستم عصبی و هورمونی از طریق مرکز و یا محیط از جمله سیستم ایمنی ایجاد کنند [۲]. چگونگی تأثیر استرس بر سیستم ایمنی بستگی به عوامل مختلف دارد از قبیل: نوع و طول مدت استرس اعمال شده، نوع آزمایش که مورد استفاده قرار گرفته است و همچنین جنس و گونه حیوانات مورد آزمایش و زمانی از روز که استرس بر حیوان مورد آزمایش القا می‌گردد [۱۴،۱۷]. استرس می‌تواند فعالیت اعصاب و ترشح هورمون‌های مختلف را در مغز و محیط تحت تأثیر قرار دهد و بواسطه آنها اثرات محسوسی بر فعالیت سیستم ایمنی اعمال نماید. از جمله سیستم‌های عصبی (سمپاتیک، دوپامینرژیک) و هورمون‌های رشد، پرولاکتین، اوپیوئیدهای اندوژن و کورتیکواستروئیدها می‌توانند تحت تأثیر استرس قرار گرفته و بدنبال آن فعالیت سیستم ایمنی را تغییر دهند. بعضی از آنها مانند پرولاکتین و هورمون رشد تقویت کننده سیستم ایمنی می‌باشند. اوپیوئیدها و کورتیکواستروئیدها تضعیف کننده و اعصاب سمپاتیک و دوپامینرژیک هم متناسب با نوع رسپتوری که تحریک می‌شود و اینکه در چه مرحله‌ای از فعالیت سیستم ایمنی عمل کنند می‌توانند پاسخ‌های متفاوتی مثل تحریک یا تضعیف سیستم ایمنی را به همراه داشته باشند [۲،۶،۸،۱۴،۱۷،۱۹،۲۰،۲۱].

اعصاب هیستامینرژیک در مغز نیز بدنبال استرس فعال می‌شوند [۴] و هیستامین آزاد شده از طریق گیرنده H<sub>1</sub> موجب افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک، سروتونرژیک و دوپامینرژیک بدنبال استرس

مجاورت هم قرار گرفته و به مدت یک ساعت در انکوباتور با دمای  $37^{\circ}\text{C}$  قرار گرفت.

بالاترین رقتی که هماگلوتیناسیون مشاهده گردید، بعنوان تیترا آنتی بادی در نظر گرفته شد. حداقل رقت  $(1/2)$  را کد ۱ و متناسباً سایر رقت‌ها کدگذاری گردید. میانگین این کدها در هر گروه با گروه بعدی از نظر آماری مقایسه گردید.

کلیه داروها در گروه تحت استرس و در روز هفتم و قبل از ورود به مرحله استرس تزریق شدند و در گروه بدون استرس در روز هفتم و زمان دریافت دوز دوم خون تزریق گردید.

**بررسی ایمنی سلولی:** موش‌های صحرایی با تزریق  $0.5$  میلی لیتر از خون سه بار شستشو داده شده گوسفند ( $0.5 \times 10^9 \text{ cell/ml}$ ) در پشت ایمنیوزه شدند. این تزریق در روز صفر از آزمایش انجام شد. از روز یکم تا روز پنجم روزی یک ساعت تحت استرس بی‌حرکتی قرار گرفتند. در روز پنجم  $0.1$  میلی لیتر از خون ذکر شده در کف پای راست و  $0.1$  میلی لیتر نرمال سالین در کف پای چپ تزریق گردید. پس از  $24$  ساعت که بعنوان زمان پیک بدست آمده جهت التهاب در آزمایش مقدماتی محسوب گردید. اختلاف حجم پای رات و چپ توسط دستگاه پله تیزموگراف تعیین گردید. میانگین اختلاف حجم‌های بدست آمده پس از  $24$  ساعت از تزریق خون در کف پا در گروه‌های مختلف مقایسه گردید.

**تجزیه و تحلیل آماری:** نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شد. جهت مقایسه میانگین تیترا آنتی‌بادی از گروه‌های مختلف آزمایش با گروه کنترل و میانگین اختلاف حجم پای راست و چپ موش‌های صحرایی در هر گروه با گروه کنترل از Student's t-test و نرم‌افزار SPSS استفاده گردید. در آزمون ذکر شده

اطلس Paxinos, Watson [۱۴] نقطه برگما مشخص گردید و با حرکت  $0.8$  میلی متر به سمت خلفی جمجمه و  $1.4$  میلی متر به سمت جانبی و راست، نقطه‌ای که باید کانول‌گذاری شود مشخص گردید. کانول‌ها از سر سوزن  $23$  تهیه شدند و اندازه میزان نفوذ کانول از سطح جمجمه  $3/7$  میلی‌متر بود نقطه بدست آمده توسط مته (شماره ۲) سوراخ شده و کانول آماده شده در سوراخ ایجاد شده قرار گرفت و توسط سمند دندانپزشکی محکم شد.

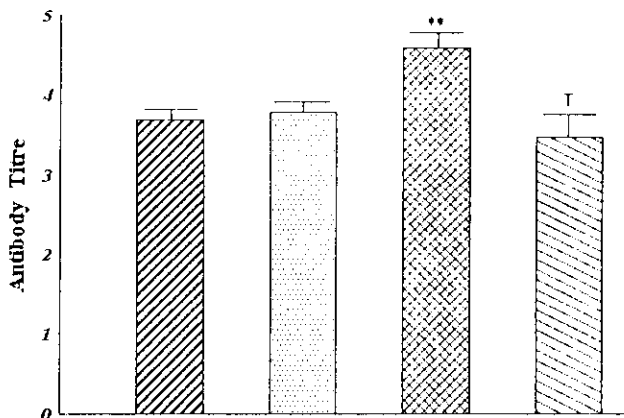
### روش انجام آزمایش

**نحوه انجام استرس:** استرس بی‌حرکتی با استفاده از محفظه‌هایی از جنس Plexiglas انجام شد [۱۸].

جهت تضعیف سیستم ایمنی در آزمایش ایمنی هومورال، استرس به مدت  $24$  ساعت [۱۷، ۱۹] و در آزمایش مربوط به ایمنی سلولی به مدت  $5$  روز و روزی  $1$  ساعت [۱۹] انجام گرفت.

**بررسی ایمنی هومورال:** موش‌های صحرایی با خون گوسفند سه بار شستشو داده شده توسط نرمال سالین به تعداد  $0.5 \times 10^9 \text{ cell/ml}$  به ازاء هر  $100$  گرم وزن [۱۷ و ۱۹] در روز صفر از آزمایش ایمنیوزه شدند و چون سطح Ab پس از اولین برخورد با Ag قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد و فعال شدن سیستم ایمنی برای ایجاد پاسخ هومورال به کندی انجام می‌گیرد. در روز هفتم آزمایش موش‌های صحرایی دوز مشابه با روز صفر از گلوبول قرمز گوسفند (SRBC) بصورت داخل صفاقی دریافت کردند و پس از آن به مدت  $24$  ساعت تحت استرس قرار گرفتند. بعد از  $24$  ساعت نمونه خون (به روش خونگیری از گوشه چشم) تهیه و سرم آن جدا گردید. رقت‌های دو برابر از سرم تهیه و به میزان  $25$  میکرولیتر از سرم با رقت‌های مختلف، با  $25$  میکرولیتر از خون گوسفند یک درصد در پلیت‌های میکروتایتر (هماگلوتیناسیون) در

افزایش تیتر آنتی بادی ( $P < 0/01$ ) و کاهش اثر استرس بر میزان تیتر آنتی بادی گردید (شکل ۲) و این اثر کلرفنیرآمین با تزریق همزمان هیستامین ( $150 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) برگشت داده شد (شکل ۲). پیش درمانی با رانیتیدین ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) تغییری در کاهش تیتر آنتی بادی ایجاد شده توسط استرس نشان نداد (شکل ۲).



**شکل ۲-** بررسی نقش گیرنده های HI و H2 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرانی. اثر تجویز ICV رانیتیدین ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ )، کلرفنیرآمین ( $50 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) و تجویز همزمان کلرفنیرآمین با هیستامین ( ) با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر میزان تیتر آنتی بادی در موش های صحرانی ایمونیزه شده با گلوبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، ( $n=6-10$ ). و کلیه داروها ۱۵ دقیقه قبل از استرس تزریق شده اند. در مقایسه با گروه کنترل  $**P < 0/01$  در مقایسه با گروه دریافت کننده کلرفنیرآمین بدون هیستامین  $T P < 0/01$

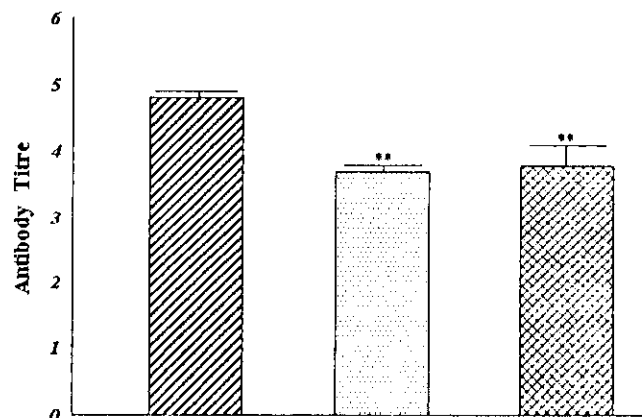
آر-آلفامتیل هیستامین اثری متضاد در دوزهای مختلف نشان داد. این دارو با دوز ( $5 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) موجب برگشت اثر مهاری ناشی از استرس بر میزان تیتر آنتی بادی گردید و تیتر آنتی بادی افزایش یافت ( $P < 0/01$ ) و با دوز ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) اثر مهاری استرس شدیداً تشدید گردید ( $P < 0/01$ ) (شکل ۳).

حدود اطمینان  $P < 0/05$  بعنوان سطح اهمیت آماری در نظر گرفته شد.

## نتایج

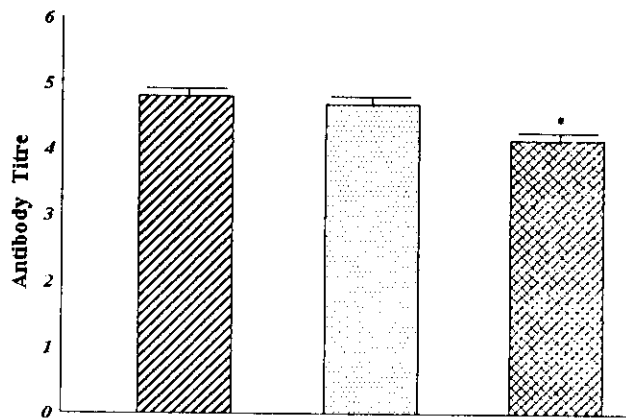
نتایج مربوط به آزمایش ایمنی هومورال : در موش های صحرایی که با تزریق گلوبول قرمز گوسفند ایمونیزه شده بودند تزریق دوز ثانویه خون موجب ایجاد پاسخ ایمنی هومورال گردید که از طریق تیتر آنتی بادی اندازه گیری شد.

همانگونه که در (شکل ۱) آمده است این پاسخ بوسیله استرس بی حرکتی شدیداً کاهش یافت ( $P < 0/01$ ).

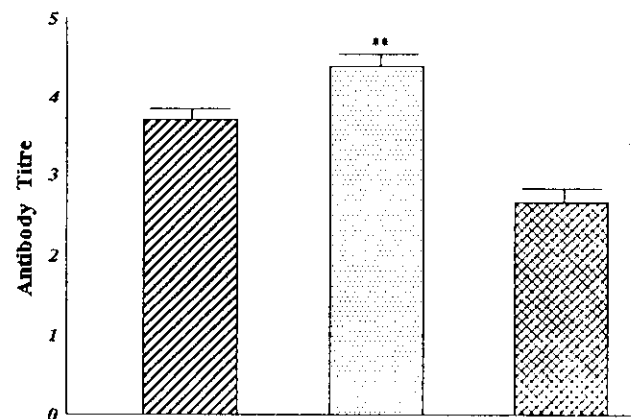


**شکل ۱-** بررسی اثر مرکزی هیستامین بر فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرانی اثر استرس ( ) و تجویز ICV هیستامین ( $150 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) در غیاب استرس ( ) با گروه کنترل بدون القای استرس و با دریافت نرمال سالین ( ) بر میزان تیتر آنتی بادی در موش های صحرانی ایمونیزه شده با گلوبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، ( $n=6-12$ ). در مقایسه با گروه کنترل  $**P < 0/01$

هیستامین ( $150 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) نیز در غیاب استرس تیتر آنتی بادی را کاهش داد ( $P < 0/05$ ) و اثری مشابه با استرس نشان داد پیش درمانی با کلرفنیرآمین ( $50 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) موجب



**شکل ۴-** بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی هومورال در غیاب استرس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV آر - آلفا - متیل هیستامین (۵ µg/rat) ( ) و (۱۰ µg/rat) ( ) با گروه دریافت کننده نرمال سالیین بعنوان کنترل ( ) در غیاب استرس بر میزان تیتر آنتی بادی در موش‌های صحرائی ایمونیزه شده با گلوبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰). در مقایسه با گروه کنترل \*P<۰/۰۵



**شکل ۳-** بررسی اثر مرکزی آگونیست H3 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی هومورال متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرائی. اثر تجویز ICV آر - آلفا - متیل هیستامین (۵ µg/rat) ( ) و (۱۰ µg/rat) ( ) ۱۵ دقیقه قبل از استرس با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر میزان تیتر آنتی بادی در موش‌های صحرائی ایمونیزه شده با گلوبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند هر ستون نشان دهنده میانگین ± انحراف معیار، (n=۶-۱۰). در مقایسه با گروه کنترل \*\*P<۰/۰۱

غیاب استرس دیده نشد (شکل ۵).

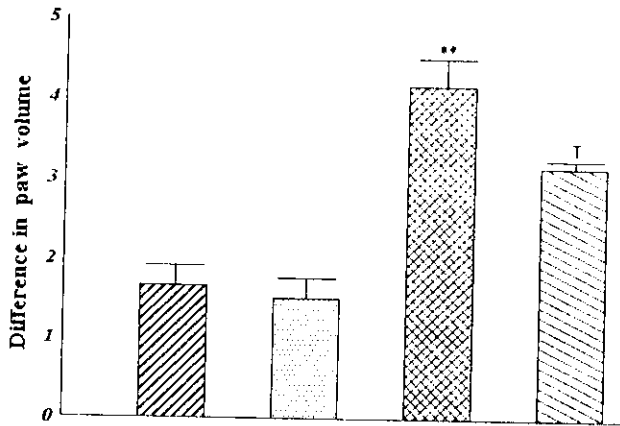
پیش درمانی با کلرفنیرامین (۵۰ µg/rat) از طریق ICV باعث برگشت اثر مهارى استرس گردید و التهاب ایجاد شده در پای موش صحرائی را افزایش داد (P<۰/۰۱) (شکل ۶). تجویز هیستامین (۱۵۰ µg/rat) متعاقب تزریق کلرفنیرامین موجب مهار اثر کلرفنیرامین گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۶).

رانیتیدین (۱۰ µg/rat) تغییر معنی‌داری را در کاهش فعالیت ایمنی سلولی ایجاد شده توسط استرس بی‌حرکتی موجب نگردید (شکل ۶).

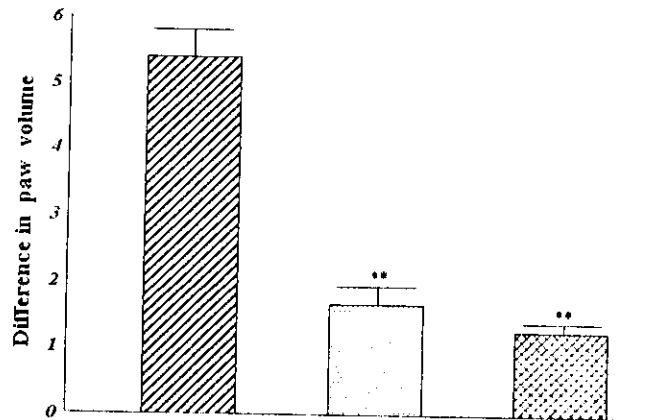
پیش درمانی با آر - آلفا متیل هیستامین از طریق ICV با افزایش دوز اثری متضاد نشان داد. این دارو با دوز (۵ µg/rat) اثر مهارى استرس را روی ایمنی سلولی

اثر مهارى آر - آلفامتیل هیستامین (۱۰ µg/rat) در غیاب استرس نیز مشاهده گردید (P<۰/۰۵) (شکل ۴) در حالی که با دوز (۵ µg/rat) در غیاب استرس تأثیری بر میزان آنتی بادی نشان نداد (شکل ۴).

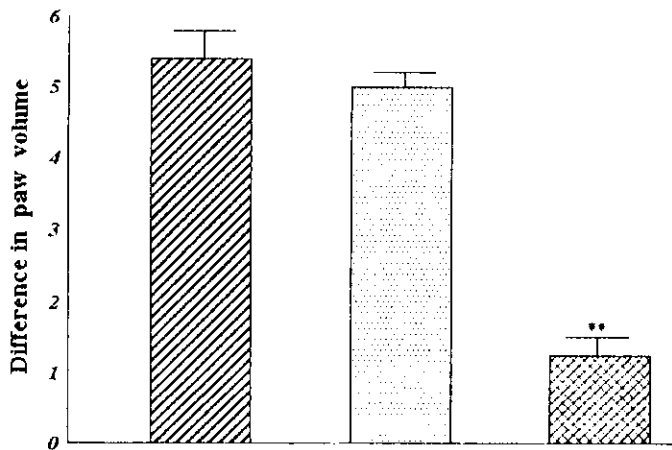
**نتایج مربوط به آزمایش ایمنی سلولی :** تزریق گلوبول قرمز گوسفند در کف پای موش‌های صحرائی ایمونیزه شده با آن موجب پاسخ ایمنی سلولی بصورت التهاب در پای موش صحرائی شد. این پاسخ التهابی شدیداً توسط استرس بی‌حرکتی کاهش یافت (P<۰/۰۱) (شکل ۵). تزریق ICV هیستامین (۱۵۰ µg/rat) در غیاب استرس موجب کاهش التهاب ایجاد شده در پای موش صحرائی گردید (P<۰/۰۱). این آزمایش در حضور استرس تکرار گردید و تفاوت معنی‌داری بین پاسخ ایمنی سلولی به استرس بی‌حرکتی و تزریق ICV هیستامین در حضور و



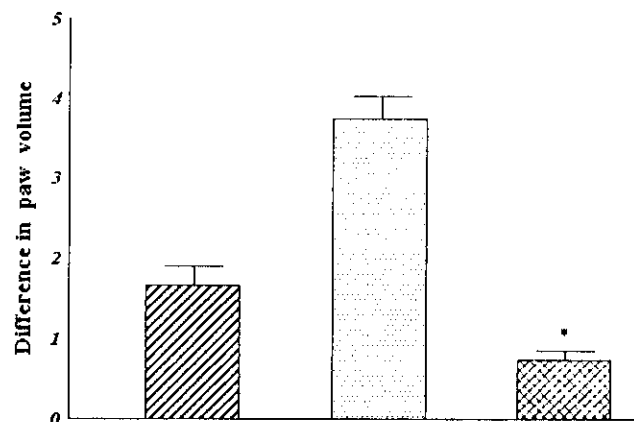
**شکل ۶-** بررسی نقش گیرنده های H1 و H2 هیستامین بر کاهش فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرانی. اثر تجویز ICV رانیتیدین ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) کلرفنیرامین ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) و تجویز همزمان کلرفنیرامین با هیستامین ( ) با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش های صحرانی ایمونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، (n=6-10). در مقایسه با گروه کنترل  $P < 0.01$  \*\* در مقایسه با گروه دریافت کننده کلرفنیرامین بدون هیستامین  $P < 0.01$  TP



**شکل ۵-** بررسی اثر مرکزی هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرانی. اثر استرس ( ) و تجویز ICV هیستامین ( $150 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) در غیاب استرس ( ) با گروه کنترل بدون اقیاء استرس و با دریافت نرمال سالین ( ) بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش های صحرانی ایمونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، (n=6-12). در مقایسه با گروه کنترل  $P < 0.01$  \*\*



**شکل ۸-** بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی در غیاب استرس در موش صحرانی. اثر تجویز ICV آر - آلفا - متیل هیستامین ( $5 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) و ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) با گروه دریافت کننده نرمال سالین بعنوان کنترل ( ) در غیاب استرس بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش صحرانی ایمونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، (n=6-10). در مقایسه با گروه کنترل  $P < 0.01$  \*\*



**شکل ۷-** بررسی اثر مرکزی محرک انتخابی H3 هیستامین بر فعالیت ایمنی سلولی متعاقب استرس ناشی از حبس در موش صحرانی. اثر تجویز ICV آر - آلفا - متیل هیستامین ( $5 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) و ( $10 \mu\text{g}/\text{rat}$ ) ( ) ۱۵ دقیقه قبل از استرس با اثر استرس ( ) بعنوان کنترل بر اختلاف حجم پای ایجاد شده توسط تزریق خون در کف پای موش های صحرانی ایمونیزه شده با گلبول قرمز گوسفند مقایسه گردیدند. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار، (n=6-10). در مقایسه با گروه کنترل  $P < 0.05$  \*

کاهش داد ( $P < 0/01$ ). در حالیکه بطور کاملاً متناقض با دوز (۱۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) اثر مهارى استرس را روی سیستم ایمنی تشدید کرد ( $P < 0/01$ ) (شکل ۷). این دارو با این دوز در غیاب استرس نیز موجب مهار فعالیت سیستم ایمنی گردید ( $P < 0/01$ ) (شکل ۸). در غیاب استرس دوز (۵  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) این دارو بی تأثیر بود (شکل ۸).

## بحث

استرس می تواند تحت شرایط خاصی موجب کاهش فعالیت سیستم ایمنی گردد. طبق مطالعات قبلی ۲۴ ساعت استرس بی حرکتی می تواند موجب کاهش تیترا آنتی بادی گردد [۱۷، ۱۹] و همچنین استرس به مدت ۵ روز و روزی یک ساعت موجب کاهش پاسخ ایمنی سلولی می شود [۱۹]. در این مطالعه نیز استرس بی حرکتی توانست کاهش قابل ملاحظه ای در فعالیت ایمنی هومورال و سلولی ایجاد کند. آزاد شدن هیستامین بدنبال استرس و تنظیم فعالیت بعضی از سیستم های عصبی توسط هیستامین قبلاً به اثبات رسیده است [۲، ۱۰، ۱۱، ۱۲].

تزریق ICV هیستامین در غیاب استرس پاسخی مشابه با القاء استرس بر فعالیت ایمنی هومورال و سلولی نشان داد و پاسخ ایمنی را در هر دو قسمت کاهش داد. نتیجه بدست آمده تا حدود زیادی تأکید بر حضور هیستامین در بین واسطه های آزاد شده بدنبال استرس و وجود یک نقش مؤثر برای آن می باشد. اثر تضعیف کننده استرس بر روی فعالیت ایمنی سلولی و هومورال توسط پیش درمانی با کلرفنیرآمین مهار گردید در حالی که پیش درمانی با رانیتیدین اثری بر تضعیف سیستم ایمنی توسط استرس نداشت. این نتیجه نشانگر نقش گیرنده H1 هیستامین در مغز در تنظیم آثار هیستامین بدنبال

استرس می باشد. از آنجائی که آنتاگونیست های گیرنده H1 علاوه بر مهار این گیرنده دارای آثاری از قبیل ایجاد آرامش، اثرات آنتی کلی نرژیک و ضد سروتونینرژیک می باشند که مربوط به مهار گیرنده H1 نیست، بنابراین ممکن است اثر دیده شده از کلرفنیرآمین مربوط به آثار غیر مرتبط با گیرنده H1 باشد. بنابراین از آزمایش تزریق همزمان کلرفنیرآمین و هیستامین قبل از استرس استفاده گردید و برگشت اثر کلرفنیرآمین مربوط به آثار غیر مرتبط با گیرنده H1 باشد. بنابراین از آزمایش تزریق همزمان کلرفنیرآمین و هیستامین قبل از استرس استفاده گردید و برگشت اثر کلرفنیرآمین توسط تزریق همزمان هیستامین که در اتصال با گیرنده H1 با هم رقابت می کنند، نشان دهنده این مطلب است که اثر مشاهده شده از کلرفنیرآمین ناشی از مهار گیرنده H1 بوده است.

گیرنده H3 هیستامین بعنوان یک گیرنده پیش سیناپسی مطرح می باشد که ترشح و سنتز هیستامین را مهار می کند [۱۳]. اما طبق تحقیقات موجود حضور این گیرنده محدود به اعصاب هیستامینرژیک نمی باشد. تحریک این گیرنده می تواند باعث کاهش ترشح استیل کولین، دوپامین، گلوتامات، گابا، نورآدرنالین و سروتونین از اعصاب مربوطه گردد [۱۳]. اثر کاهش دهنده مقادیر کم آر - آلفا - متیل هیستامین بر مهار فعالیت سیستم ایمنی توسط استرس می تواند با مهار ترشح هیستامین توسط این گیرنده توجیه گردد. اثر ایجاد شده با دوز بالا در غیاب استرس نیز به صورت معنی دار مشاهده گردید و مشخص کرد که این اثر بدون دخالت استرس ارتباط مستقیم با تحریک گیرنده H3 دارد. این اثر متضاد با دوز بالا احتمالاً مرتبط با تغییراتی است که در یکی یا چند تا از واسطه های شیمیایی دیگر ایجاد می کند که نیازمند بررسی بیشتر می باشد و این سؤال مطرح می شود که آیا

روی سیستم ایمنی بدنبال استرس نقش ندارد. گیرنده H3 نیز متناسب با دوز آگونیست آثاری متضاد ایجاد می کند. احتمال اینکه آیا حضور زیرگروه های مختلف از گیرنده H3 موجب این تضاد در پاسخ گویی شده اند؟ و نقش فیزیولوژیک این گیرنده در طی پروسه استرس چه می باشد؟ نیاز به بررسی بیشتری وجود دارد.

زیرگروه هایی از H3 در مغز وجود دارند که در مقادیر مختلف آگونیست پاسخ های متفاوتی دیده می شود؟ بطور خلاصه نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر نقش مرکزی هیستامین در مهار فعالیت سیستم ایمنی متعاقب استرس بی حرکتی می باشد که از طریق گیرنده H1 اعمال می گردد. گیرنده H2 در اعمال اثر هیستامین بر

### منابع

- [1] Ader, R., Cohen, N. Felton, D., Interaction between the nervous system and the immune system, *Lancet*, 315 (1995) 99-103.
- [2] Adoms, W.J., Morris, D.L., Pilot study- Cimetidine enhance lymphocyte infiltration on human colorectal carcinoma results of a small randomized control trial, *Cancer*, 80 (1997) 15-21.
- [3] Black, P.H., Central nervous system-immune system interaction, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 38 (1994) 1-6.
- [4] Bugajski, A.J., Chlop, Z., Gaded, M., Bugajski, J., Effect of isolation stress on brain mast cells and brain histamine levels in rats *Agents Actions*, 41 (1994) 75-76.
- [5] Brybe, M., Hansson, M., Melgovist, V.H., Hermodson, S., Hellstrand, K., NK cell-mediated killing of Aml Blasts : role of histamine, monocytes and reactive oxygen metabolites, *Eur. J. Hematol.*, 57 (1996) 312-319.
- [6] Cacioppo, J.T., Social neuroscience: Autonomic, neuroendocrine, and immune response to stress, *Psychophysiology*, 31 (1994) 113-128.
- [7] Clapham, J., Kilpatrick, G.J., Histamine H<sub>3</sub> receptors modulate the release of acetylcholine from slices of rat entorhinal cortex: Evidence for the possible existence of H<sub>3</sub> receptor subtypes *Br. J. Pharmacol.*, 107 (1997) 919-923.
- [8] Dardenne, M., Moraes, C.L., Kelly, P.A., Cagneroult, M.C., Prolactin receptor expression in human hematopoietic tissues analysed by flow cytometry, *Endocrinology*, 134 (1994) 2108-2113.
- [9] Drabick, J.J., Tong, D.B., Moran, E.E., Trofa, A.F., Foster, J.S., Zollinger, W.D., A randomized, placebo-controlled study of oral cimetidine as an immunopotentiator of parenteral immunization with a group B meningococcal *Vaccine*, 15 (1997) 1144-1148.
- [10] Fleckensein, A.E., Lookingland, K.J., Moore, K.E., Histaminergic neurons mediate restraint stress-induced activation of central 5-hydroxytryptaminergic neurons in the rat, *Eur. J. Pharmacol.*, 264 (1994) 163-167.
- [11] Lleckentein, E., Lookingland, K.J., Moore, D., Histaminergic neurons mediate restraint stress-induced increases in the activity of noradrenergic neurons projecting to the hypothalamus, *Brain Res.*, 653 (1994) 273-277.
- [12] Govdreav, J.L., Manzan, R.J., Lookingland, K.J., Moore, K.J., 5HT<sub>2</sub> receptors mediate the effects of stress on the activity of periventricular hypothalamic dopaminergic neurons and the stimulation of alpha-melanocyt-stimulating hormone, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 258 (1993) 303-307.
- [13] Garbarg, M., Truong, M.D., Cros, C., Schartz, J.C., Effects of histamine H<sub>3</sub>-receptor ligands on various biochemical indices of histaminergic neuron activity in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 164 (1989) 1-11.
- [14] Paxions, G. and Wastson, C., *The rat brain in stereotaxic coordinates*, Vol2, Academic Press, New York, (1986).
- [15] Kusnecow, A.W., Rabin, B.S., Stress-induced alteration of immune function: mechanisms and issues, *J. Arch Allergy Immunology*, 105 (1994) 107-121.
- [16] Katoh, J., Tuchiya, K., Osawa, K., Stato, W.,



- Matsumura, G., Lida, Y., Suzuki, S., Cimetidine reduce impairments of cellular immunity after cardiac operations with cardiopulmonary bypass, *J. Therap. Cardiovas. Surg.*, 116 (1993) 312-318.
- [17] Leurs, F., Brandina, P., tedford, C., Timmorman, A., Therapeutic potential of histamine H<sub>3</sub> receptor agonists and antagonists, *Tips.*, 19 (1998) 177-183.
- [18] Millan, S., Conzales, M. T., Giordane, M., Ste, L., Martin, A.L., Lope, Z., Calderon, a., Short and long restraint differentially affect humoral and cellular immune function., *Life science.*, 59 (1996) 1431-1442.
- [19] Madden, K.S., Mouhan, J.A., Brenner, G.J., Felten, S.K., Felthen, D.L., Livant, S. Sympathetic nervous system modulation of the immune system. *J. Neuroimmunol.*, 49 (1994) 77-87.
- [20] Puri, S., Ray, a., Chakravarti, A.K. Role of dopaminergic mechanisms in the regulation of stress responses in experimental animals, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 48 (1994) 53-56.
- [21] Sudha, S. Pradhan, N. Stress-induced changes in regional monoamine metabolism and behavior in rat, *Physiol. Behav.*, 57 (1995) 1061-1066.
- [22] Samtambrogio, L., Lipartiti, M., Bruni, A., Toso, R.D., Dopamine receptors on human T and B lymphocytes, *J. Neuroimmunol.*, 45 (1993) 113-120.