مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره سوم، شماره یازدهم، تابستان ۱۳۹۲

Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی اثر بنزودیازپین ها بر اضطراب و تداخل آن با هیستامین در مدل ماز بعلاوه ای شکل در موش های صحرایی

پروین خدارحمی*[۱]، شادی سرهرودی[۲]

[۱] استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران، ایران
[۲] استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران

چکیده

سابقه و هدف: هیستامین به عنوان یک تنظیم کننده، در بسیاری از رفتارهای شبه اضطرابی حیوانات و انسان دخالت دارد. از طرفی داروهای میانجگری کننده رسپتور گابای A مانند بنزودیازپین برای درمان اضطراب استفاده شده اند. تجویز همزمان داروهای مزبور از نظر اضطراب می تواند مورد توجه باشد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه حاضر اثر تزریق داخل صفاقی هیستامین و دیازپام و تداخل این دو ماده بر رفتارهای شبه اضطرابی بررسی شد. پارامترهای اندازه گیری شده درصد زمان گذرانده(%OAT= Open Arm Times) در بازوی باز و درصد تعداد ورود به بازوی باز %OAE= Open Arm Entries) در مدل مازبعلاوه ای شکل اضطراب بود.

یافته ها: تجویز هیستامین ۲۰ (میلی گرم بر کیلوگرم) به درون صفاق درصد زمان گذرانده در بازوی باز (%OAT) را کاهش داد، اما بر فعالیت حرکتی (LA= Locomotion Activity) تاثیری نداشت، که یک اثر اضطراب زایی را برای هیستامین نشان می دهد. تجویز دیازپام، بصورت زیر جلدی در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم درصد زمان گذرانده در بازوی باز (%OAT) و درصد تعداد ورود به بازوی باز(%OAE) را بدون اثر بر فعالیت حرکتی افزایش داد که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه های مورد مطالعه است. تجویز دیازپام، بصورت زیر جلدی در دوز ۱ (میلی گرم بر کیلوگرم) قبل از تزریق داخل صفاقی هیستامین در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم درصد زمان گذرانده در بازوی باز (%OAT) و درصد تعداد ورود به بازوی (%OAE) را بدون اثر بر فعالیت حرکتی (LA) افزایش داد که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه های مورد مطالعه است.

نتیجه گیری: نتایج به دست آمده نشان می دهد که اثرات اضطراب زایی ایجاد شده به وسیله هیستامین، در حضور دیازپام معکوس می شود.

کلمات کلیدی: هیستامین، دیازپام، اضطراب، ماز بعلاوه ای شکل، صفاق، رت

مقدمه

اضطراب حالتی است که هر فرد در زندگی آن را تجربه می کند. نشان داده شده است که کاهش آستانه سیناپسی در زمان اضطراب باعث افزایش پاسخ تدافعی به تحریکات معمولی می شود . مطالعات نقش سیستم های نوروشیمیایی وسیعی را در پدیده اضطراب نشان داده اند اما سیستم گاباارژیک و گیرنده گابا A از مهم ترین سیستم های درگیر در اضطراب به شمار می آید (۲۶،۲۲). بنزودیازپین ها با افزایش انتقال دهنده عصبی گاما آمینوبوتیریک اسید، اثرات آرام بخشی، خواب آور، ضد اضطراب، ضد تشنج، خواص شل کننده عضلات داشته و همچنین در فارماکولوژی کاربردی بالایی دارند (۱۱). خواص مفید بنزودیازپین ها در درمان اضطراب، بی خوابی، بی قراری، تشنج، اسپاسم های عضلانی، قطع مصرف الکل و به عنوان یک دارو برای اقدامات پزشکی و یا دندان پزشکی است (۲۶).

آدرس نویسنده مسئول : گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند، تهران، ایران
Email : khodarahmiparvin@yahoo.com
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۲۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

بنزودیازپین ها بصورت کوتاه، متوسط یا طولانی اثر می باشند. اثر کوتاه و متوسط بنزودیازپین ها برای درمان بی خوابی ترجیح داده شده است و اثر طولانی بنزودیازپین ها برای درمان اضطراب توصیه می شود (۱۵،۲۲). دیازپام به مقدار زیادی حجم ترشح گاستریک را کاهش، pH را بالا برده و از شکل گیری زخم معده جلوگیری می کند و از زخم مزمن دئودنوم ایجاد شده به وسیله تزریق داخل عضلانی هیستامین یا کارباکول در خوکچه ها و رت ها جلوگیری می کند. اثرات ضد زخم معده دیازپام احتمالا وابسته به عملکرد آرام بخشی، ضد اضطرابی و ضد ترشحی آن می باشد (۷). از طرفی، هیستامین به عنوان یک میانجی عصبی یا یک تنظیم کننده، در بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک مانند برانگیختگی، چرخه خواب و بیداری، کنترل اشتها، حالت های عصبی، حافظه و یادگیری، رفتارهای تهاجمی و احساسی دخالت دارد (۱۸، ۳،۱۶). همچنین یک اثر اضطراب زایی برای تزریق یک طرفه و دو طرفه هیستامین در هیپوکامپ شکمی نشان داده شده است (۲۷). به علاوه، هیستامین توسط انواع مختلف سلول های بدن شامل ماست سل ها، بازوفیل ها، پلاکت ها، سلول های شبه آنتروکرومافین، سلول های اندوتلیال و نورون ها ساخته می شود و در اعمال فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف مثل انقباض عضله صاف، افزایش نفوذ پذیری عروق، تحریک ترشح اسید معده، انتقال عصبی، آلرژی و واکنش های التهابی شرکت می کند (۱۴، ۱۳، ۱۲). به خوبی شناخته شده است که هیستامین ترشح اسید معده را تحریک می کند (۴). همچنین اثبات شده است که به دنبال درمان با هیستامین شکل گیری زخم معده اتفاق می افتد (۲۳). ترشح اسید معده به وسیله سلول های دیوارهای (parietal) معده انجام می شود و تحت کنترل استیل کولین، هیستامین، پروستاگلاندین ها و هورمون گاسترین می باشد. اتصال استیل کولین، هیستامین یا گاسترین به گیرنده خود نتیجه اش در فعالیت پمپ پروتئینی پتاسیم-هیدروژن ATPase است که نهایتاً اسید کلریدریک را به داخل لومن معده ترشح می کند (۲۱). اثر محافظتی دیازپام بر زخم معده ناشی از هیستامین، در خوکچه هندی مشاهده شده است. نتایج نشان می دهد که گابا، عوامل تقلیدی گابا و گلیسین (یک انتقال دهنده عصبی مهاری) برای حفاظت در برابر برخی مدل های آزمایشی از زخم معده در موش صحرایی فراهم شده اند. به نظر می رسد اثرات مهاری خود را از طریق عملکرد بر عوامل دفاعی مخاط اعمال می کنند (۶). یافته های دیگری نیز نشان می دهد که درد در پاسخ به داروهای ضد اضطراب تغییر پاسخ می دهد (۱۶). لذا بر آن شدیم که این سوال را مورد بحث قرار دهیم، که آیا عوامل با خواص اضطراب زا (anxiogenic) که در طی التهاب تولید می شوند می توانند به اثرات دیازپام تغییر پاسخ دهد یا خیر؟ بر اساس این یافته ها هدف از مطالعه اخیر ارزیابی اثر هیستامین ، دیازپام و تداخل دیازپام با هیستامین به صورت محیطی بر اضطراب در موش های صحرایی می باشد.

مواد و روش ها

حیوانات مورد آزمایش

در این تحقیق از موش های صحرایی نر نژاد ویستار(Wistar) به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش ها در قفس های جدا در گروه های ۸ تایی نگهداری شده و درجه حرارت اتاق پرورش حیوانات ۲۲-۲۴ درجه سانتی گراد بود و میزان نور بر اساس سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تنظیم شد. به جزء در زمان آزمایش آب و غذای کافی در دسترس حیوان قرار داشت. موش ها روزی ۳ دقیقه جهت کاهش اضطراب احتمالی نوازش می شدند تا با شخص آزمایش کننده خو بگیرند. هر حیوان تنها یکبار استفاده شد و پس از انجام آزمایش حذف شد.

داروها

داروهای مورد استفاده شامل هیستامین دی هیدروکلراید (تهیه شده از شرکت مرک، آلمان)، و دیازپام (تهیه شده از شرکت کیمیدارو، تهران، ایران). تمام داروها در سالین استریل ۹/ . درصد حل می شدند. تزریق هیستامین بصورت داخل صفاقی و تزریق دیازپام به صورت زیر پوستی به حجم ۲ میلی لیتر صورت می گرفت. تزریقات پنج دقیقه قبل از انجام تست رفتاری انجام می گرفت. در این مطالعه، هدف بررسی اثر هیستامین و دیازپام به صورت محیطی بود ولی برای عدم بر هم کنش آن ها دیازپام به صورت زیر جلدی تزریق می شد (۲۷). برای ارزیابی تداخل هیستامین و دیازپام، تزریق هیستامین به صورت داخل صفاقی و به حجم ۲ میلی لیتر صورت می گرفت، ولی تزریق دیازپام

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

بصورت زیر پوستی به حجم ۲ میلی لیتر ۱۰ دقیقه قبل از تزریق هیستامین انجام می گرفت.

تست رفتاری Elevated plus-maze (EPM)

این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد راهرو باز و بسته ۱۰×۵۰ سانتی متر بوده و دو طرف و انتهای راهرو بسته دیواره ای به بلندی ۴۰ cm داشته و برای جلوگیری از افتادن موش ها در دو طرف و انتهای بازوی باز لب های به ارتفاع ۱ cm از جنس شیشه نصب گردید. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد۱۰× ۱۰ سانتی متر منتهی می شوند. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ cm از سطح زمین قرار می گیرد. موش ها درون محدوده مرکزی (maze) قرار گرفتند، بطوریکه که روبه یک بازوی باز قرار می گرفتند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از مرکز ماز قرار داشت، تامین می شد. در مدت ۵ دقیقه ای که حیوان آزادانه در قسمت های مختلف ماز حرکت می کرد، پارامترهای زیر به روش مشاهده اندازه گیری می شد:

۱- تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو باز می شود.۲- تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو بسته می شود.۳- مدت زمانی که حیوان در راهرو باز باقی می ماند.۴- مدت زمانی که حیوان در راهرو بسته باقی می ماند. منظور از ورود به راهرو باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان در راهرو مورد نظر قرار می گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شده است. برای هر حیوان درصد تعداد ورود به بازوی باز و درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز به طریق زیر محاسبه شد (۱۷):

تعداد ورود به راهرو باز× ۱۰۰ = درصد تعداد ورود به راهرو باز تعداد ورود به راهرو باز + تعداد ورود به راهرو بسته درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز× ۱۰۰= مدت زمان گذرانده شده در راهرو باز مدت زمان گذرانده شده در راهرو باز+ مدت زمان گذرانده شده در راهرو بسته تعداد کل ورود به بازوی بسته معیاری برای فعالیت حرکتی می باشد (۱۹).

درمان دارویی

آزمایش۱: بررسی اثر تزریق هیستامین بر اضطراب

در این تجربه حیوانات سالین و یا هیستامین در دوزهای ۵ و۱۰، ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر دریافت نمودند. ۵ دقیقه بعد از تزریقات درون صفاقی درصد زمان گذرانده در بازوی باز ، تعداد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی اندازه گیری شد.

آزمایش۲: بررسی اثر تزریق دیازپام بر اضطراب

در این تجربه حیوانات سالین و یا دیازپام در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر به دریافت نمودند. ۵ دقیقه بعد از تزریقات زیر جلدی درصد زمان گذرانده در بازوی باز ، تعداد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی اندازه گیری شد.

آزمایش۳: بررسی اثر دیازپام بر رفتارهای اضطرابی ناشی از هیستامین

در این تجربه حیوانات سالین و یا دیازپام به صورت زیر جلدی در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به حجم ۲ میلی لیتر ۱۰ دقیقه قبل از تزریق درون صفاقی هیستامین در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند. ۵ دقیقه بعد از تزریقات درون صفاقی درصد زمان گذرانده در بازوی باز ، تعداد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی اندازه گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری

محاسبات از طریق انجام روش آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه گروه ها با گروه کنترل آن ها و سپس بعد از یکF معنی دار، به کمک Post hoc ادامه یافت. برای رسم نمودارها از آنالیز آماری Excel استفاده شد. در نمودارها داده ها به صورت Mean±S.E.M و p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار فرض شد.

یافته ها

بررسی اثر تزریق هیستامین بر اضطراب

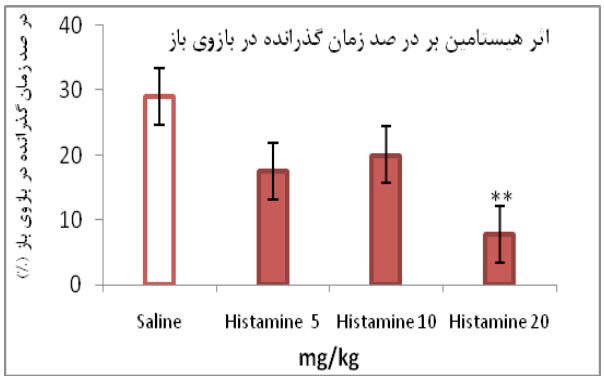
در این تجربه حیوانات سالین و یا هیستامین در دوزهای ۵ و۱۰، ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر بر رت دریافت نمودند. نتایج نشان می دهد تزریق هیستامین به درون صفاق

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

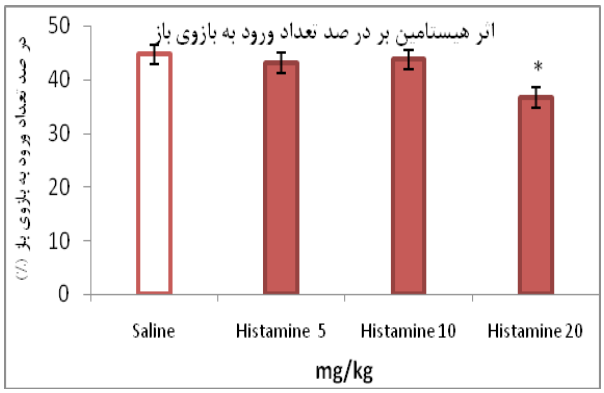
[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش درصد زمان گذرانده در بازوی باز و کاهش درصد تعداد ورود به بازوی شد ولی بر فعالیت حرکتی تاثیری نداشت که نشان دهنده اضطراب در گروه مورد مطالعه است.۰/۰۵ >p* و ۰/۰۱>p ** اختلاف از گروه کنترل است (نمودار ۱).

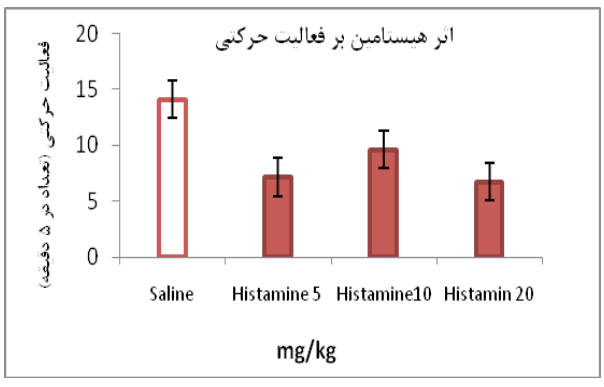
A



B



C

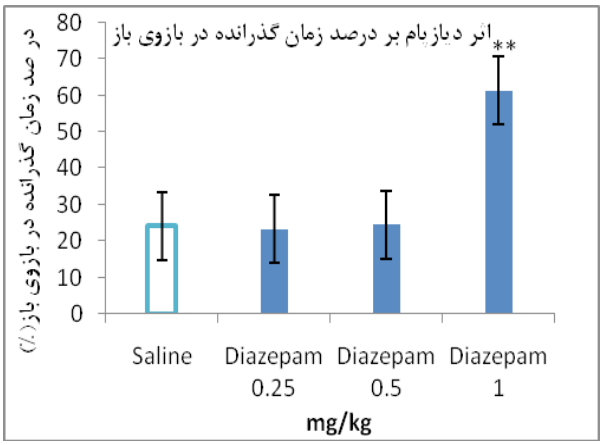


نمودار ۱ – تزریق هیستامین به درون صفاق در دوزهای ۵ ، ۱۰و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر بر رت. تنها در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش درصد زمان گذرانده در بازوی باز و کاهش درصد تعداد ورود به بازوی شد ولی بر فعالیت حرکتی تاثیری نداشت که نشان دهنده اضطراب در گروه مورد مطالعه است. A) درصد زمان گذرانده در بازوی باز B) درصد تعداد ورود به بازوی باز C) فعالیت حرکتی.۰/۰۵ >p* و ۰/۰۱>p ** اختلاف از گروه کنترل است .(n=8).

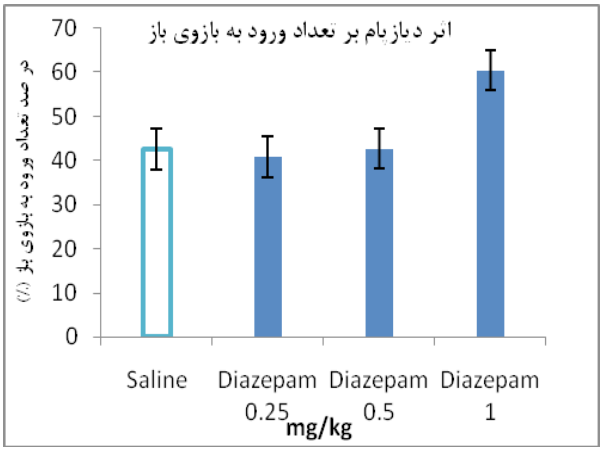
بررسی اثر تزریق دیازپام بر اضطراب

در این تجربه حیوانات سالین و یا دیازپام در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر بر رت دریافت نمودند. نتایج نشان می دهد تزریق دیازپام به صورت زیر جلدی در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش درصد زمان گذرانده در بازوی باز شد ولی بر فعالیت حرکتی تاثیری نداشت که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه مورد مطالعه است.۰/۰۱>p ** اختلاف از گروه کنترل است (نمودار ۲).

A



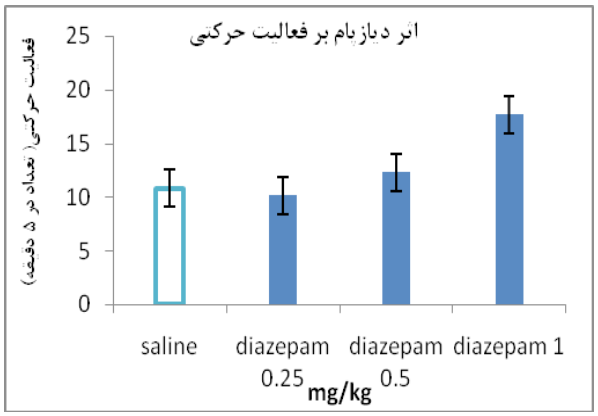
B



[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

C

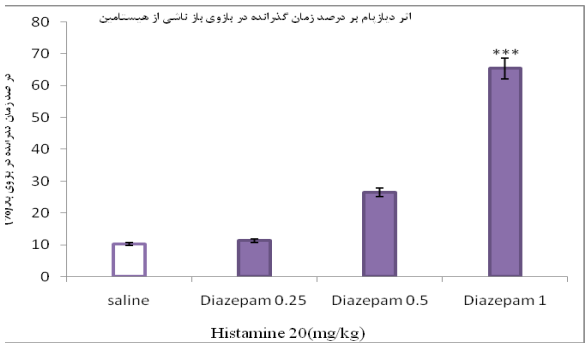


نمودار ۲- تزریق دیازپام به صورت زیر جلدی در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم و به حجم ۲ میلی لیتر بر رت باعث افزایش درصد زمان گذرانده در بازوی باز شد ولی بر فعالیت حرکتی تاثیری نداشت که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه مورد مطالعه است. A) درصد زمان گذرانده در بازوی باز B) درصد تعداد ورود به بازوی باز C) فعالیت حرکتی.۰/۰۱ p ** اختلاف از گروه کنترل است(n=8).

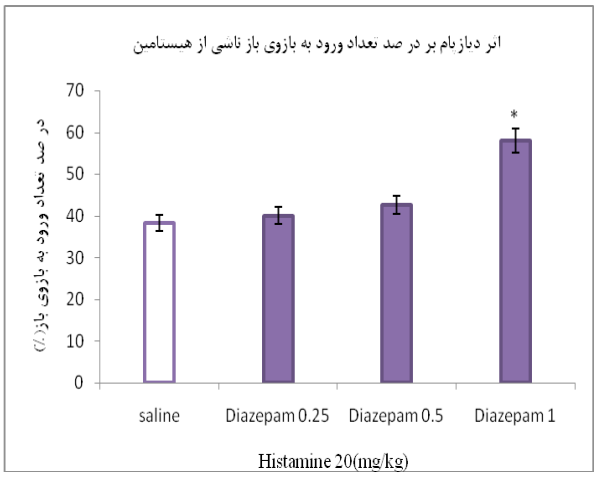
بررسی اثر دیازپام بر رفتارهای اضطرابی ناشی از هیستامین

در این تجربه حیوانات سالین و یا دیازپام به صورت زیر جلدی در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم قبل از تزریق هیستامین(۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت نمودند. نتایج نشان می دهد تزریق دیازپام به صورت زیرجلدی در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به حجم ۲ میلی لیتر بر رت ۱۰ دقیقه قبل از تزریق درون صفاقی هیستامین در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش درصد زمان گذرانده در بازوی باز و افزایش درصد تعداد ورود به بازوی باز گردید ولی برتعداد فعالیت حرکتی اثری نداشت که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه های مورد مطالعه است. ۰/۰۵ >p* و ۰/۰۱>p ** اختلاف از گروه کنترل است (نمودار ۳).

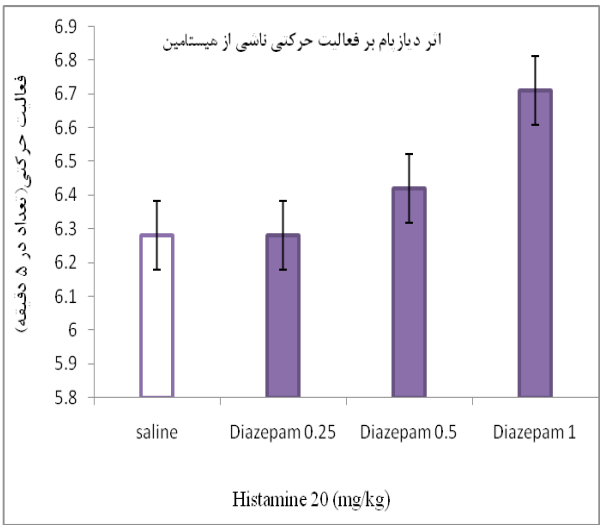
A



B



C



نمودار ۳- تزریق دیازپام به صورت زیرجلدی در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به حجم ۲ میلی لیتر بر رت ۱۰ دقیقه قبل از تزریق درون صفاقی هیستامین در دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم. تزریق دیازپام در دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش درصد زمان گذرانده در بازوی باز و افزایش درصد تعداد ورود به بازوی باز گردید ولی برتعداد فعالیت حرکتی اثری نداشت که نشان دهنده کاهش اضطراب در گروه های مورد مطالعه است. A) درصد زمان گذرانده در بازوی باز B) درصد تعداد ورود به بازوی باز C) فعالیت حرکتی. ۰/۰۵ >p* و ۰/۰۱>p ** اختلاف از گروه کنترل است (n=8).

بحث

در این مطالعه، اثر تجویز عوامل هیستامین،دیازپام و همزمان دوزهای موثر آن دو، که اعمال اثر ضد اضطرابی و اضطراب زایی خود را از طریق مکانیسم های مختلف انجام می دهند،

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

مورد مطالعه قرار گرفت. مدل مورد استفاده در این تجربیات مدل ماز بعلاوه ای شکل مرتفع می باشد. اول، کمترین دوز از هر دارو مورد مطالعه قرار گرفت. در مورد دیازپام، اثر ضد اضطراب دوزهای مختلف دیازپام (۰/۲۵ ، ۰/۵و ۱ mg/kg) در موش های صحرایی بررسی شد و تنها دوز ۱ mg/kg دیازپام اثر ضد اضطرابی نشان داد. از این رو به نظر می رسد در دوز ۱ mg/kg است که با توجه به این مطالعه اثر ضد اضطرابی ایجاد شده است، با این حال، این دوز اثر ضد اضطرابی را نشان می دهد ولی پس از دو برابر شدن دوز ، فعالیت حرکتی حیوانات کاهش یافت و موش خواب آلود به نظر می رسید. در دوز ۱ mg/kg زمان صرف شده در فضای باز و تعداد ورود به بازوی باز به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است. به طوری که این دوز هم اثر ضد اضطرابی دارد و همچنین هیچ تغییری در پارامتر فعالیت حرکتی ایجاد نشد. از این رو، این دوز به عنوان دوز موثر دیازپام انتخاب شد. در مطالعات شبیه دوز موثر ۱ mg/kg دیازپام در موش سوری بدست آمده است . این دوز، دوز ضد اضطرابی نامیده شده و می تواند زمان صرف شده در فضای باز و تعداد ورود به بازوی باز را افزایش دهد (۱۲،۹، ۵). در بخش دیگری از این مطالعه اثر تزریق داخل صفاقی هیستامین نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. تزریق هیستامین در دوز ۲۰ mg/kg درصد OAT را نسبت به گروه کنترل کاهش می دهد. نتایج این تحقیق نشان می دهد که تزریق هیستامین در ناحیه صفاق باعث افزایش رفتارهای شبه اضطرابی در مدل ماز بعلاوه ای شکل می گردد. بنابر این هیستامین به صورت محیطی باعث اضطراب می گردد. هیستامین به عنوان یک میانجی عصبی مغز است و از طرفی این ماده علاوه بر نورون ها در مست سل ها هم یافت می شود. از طرفی هیستامین مولکولی است که نمی تواند از سد خونی مغزی عبور کند (۱،۲۵). به خوبی شناخته شده است که هیستامین ترشح اسید معده را تحریک می کند (۲). به علاوه هیستامین توسط انواع مختلف سلول های بدن شامل ماست سل ها، بازوفیل ها، پلاکت ها، سلول های شبه آنتروکرومافین، سلول های اندوتلیال و نورون ها ساخته می شود و در اعمال فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف مثل انقباض عضله صاف، افزایش نفوذپذیری عروق، تحریک ترشح اسید از معده، انتقال عصبی، آلرژی و واکنش های التهابی شرکت می کند (۱۴، ۱۳،۱۰) و به دنبال درمان با هیستامین شکل گیری زخم معده اتفاق می افتد (۲۳). تحقیقات ما نیز نشان می دهد با اینکه هیستامین نمی تواند از سد خونی مغزی عبور کند ولی باعث افزایش فعالیت های اضطرابی شده است. احتمالا از طریق تحریک ترشح اسید معده، ایجاد التهاب و از بین رفتن مکانیزم های حفاظتی در معده باعث اضطراب شده است.بخش اصلی آزمایش با تجویز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم هیستامین و دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ (میلی گرم / کیلوگرم) دیازپام قبل از هیستامین انجام شد. در دوز ۲۰ میلی گرم / کیلوگرم هیستامین و ۱ میلی گرم / کیلوگرم دیازپام هر دو پارامتر اضطرابی، یعنی زمان ماندن در بازوی باز و تعداد ورودی به منطقه باز افزایش یافت ولی بر پارامتر فعالیت حرکتی اثری نداشت. اثر محافظتی دیازپام بر زخم معده ناشی از هیستامین، در خوکچه هندی مشاهده شده است. نتایج نشان می دهد که گابا ، عوامل تقلیدی گابا و گلیسین (یک انتقال دهنده عصبی مهاری) برای حفاظت در برابر برخی مدل های آزمایشی از زخم معده در موش صحرایی استفاده شده اند. به نظر می رسد اثرات مهاری خود را از طریق عملکرد بر عوامل دفاعی مخاط اعمال می کنند (۸). بعلاوه درد نیز در پاسخ به داروهای ضد اضطراب تغییر پاسخ می دهد (۶). با توجه به نتایج به دست آمده چنانچه سیستم گابا توانست این اثر اضطرابی را بلوکه و اضطراب ایجاد شده ناشی هیستامین از طریق سیستم محیطی را از بین ببرد، به نظر می رسد که اضطراب ایجاد شده از هیستامین به صورت محیطی می تواند ناشی از تحریک ترشح اسید ، درد و یا التهاب باشد. نتیجه گیری این داده ها نشان می دهد که اضطراب ایجاد شده به وسیله هیستامین از طریق سیستم محیطی، به وسیله داروهای ضد اضطراب مانند بنزودیازپین ها تغییر پاسخ می دهد.

تشکر و قدردانی

از همکاری حوزه پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند که در تامین هزینه های انجام این تحقیق یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]

منابع

(1) Ahmadi S, Malekmohammadi N, Zarrindast MR. Repeated histamine pretreatment decreased amnesia induced by post-training administration of the drug in a step-down inhibitory avoidance test in mice. 2010; 13(3):209-16.

(2) Brown N J, Roberts J. Histamine, bradikinin and their antagonist in Goodman- Gillman,s. In The Pharmacological Basis of Thera- peutics. Hardman J G, Limbird L E, Gilman A G.(Eds.). Tenth ED. Mc Graw Hill New York, 2001; 645-68.

(3) Brown RE, Stevens DR, Hass HL. The physiology of brain histamine. Prog Neurobiol. 2001;(63) 637–72.

(4) Butterfield WC. Experimental stress ulcers: a review. Surg Annu. 1975; 7:261-78.

(5) Consoli D, Leggio GM, Mazzola C, Micale V, Drago F. Behavioral effects of the β3 adrenoceptor agonist SR58611A: is it the putative prototype of a new class of antidepressant/anxiolytic drugs? Eur J Pharmacol. 2007; 57:139–147.

(6) Fernández-Guasti A, Reyes R, Martínez-Mota L, López-Muñoz FJ. Influence of inflammatory nociception on the anxiolytic-like effect of diazepam and buspirone in rats. Psychopharmacology (Berl). 2005; 180(3):399-407.

(7) Gupta MB, Nath R, Gupta GP, Bhargava KP. A study of the anti-ulcer activity of diazepam and other tranquillosedatives in albino rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1985; 12(1):61-6

(8) Goel RK, Abbas WR, Maiti RN, Bhattacharya SK. Anti-ulcerogenic activity of GABA and GABA mimetic agents in rats. Indian J Exp Biol. 1996; 34(8):745-9.

(9) Luuk H, Plaas M, Raud S, Innos J, Sütt S, Lasner H. Wfs1-deficient mice display impaired behavioural adaptation in stressful environment. Behav Brain Res. 2009; 198: 334–345.

(10) MacGlashan D Jr. Histamine: a mediator of inflammation. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2003; 112: S53-S59.

(11) Michael C, Sutter M, Walker M, Hoffman BB .Integrated Pharmacology (2nd ed.). (2002).

(12) Naghibi B, Rayatnia F. Co-Administration of Subeffective Anxiolytic Doses of Diazepam and Hydroxyzine in Elevated Zero-Maze in Mice .Psychiatry Investig. 2011; 8(2): 169–173.

(13) Novak I, Falus A. Molecular biology and role of histamine in physiological and pathological reactions. A review Acta Biologica Hungarica, 1997; 48(4): 385-394.

(14) Ohtsu H, Watanabe T. New functions of histamine found in histidine decarboxylase gene knockout mice. Biochemical. 200; 305(3):443-7.

(15) Olkkola KT, Ahonen J .”Midazolam and other benzodiazepines”. Handb Exp Pharmacol, 2008; (182):335-60.

(16) Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T, Wada H . Neuropharmacology histaminergic neuron system in the brain and its relationship with behavioral disorders. Prog Neurobiol, 1994; 42, 685–702.

(17) Pellow s, chopin File S. Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. Neurosci Methods, 1985; 14: 149-67.

(18) Prell, GD, Green JP. Histamine as a neuroregulator. Annu Rev Neurosc. 1998: 9; 209–54.

(19) Rodgers RJ, Johnson NJ. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. Pharmacol Biochem Be. 1995, 52; 297–303.

(20) Rostami P, Hajizadeh A, Moghaddam A, Zarrindast MR. The effects of histaminergic agents in the ventral hippocampus of rats in the plus- maze test of anxiety-like behaviours. Physiology & Behavior, 2006: 87; 891–896.

(21) Richard A.Harvay. Lippincott s Illustrated Reviews. PHARMACOLOGY-2000.

(22) Smith KS, Engin E, Meloni EG, Rudolph U. Benzodiazepine-induced anxiolysis and reduction of conditioned fear are mediated by distinct GABA(A) receptor subtypes in mice. Neuropharmacology. 2012; 63(2):250-8.

(23) Song, D U, RYU, M H, Chau, K O. Effect of rebamipide on glycodaminoglycan content of the ulcerated rat stomach. Fundam Clin Pharmacol. 1998, 12: 546-52.

(24) Shorter E. “Benzodiazepines”. A Historical Dictionary of Psychiatry. Oxford University Press, 2005; 41–2.

(25) William M, Pardridge. Blood–Brain Barrier Drug Targeting: The Future of Brain Drug Development. Molecular interventions. 2003.

(26) Yamada K, Miura T, Mimake Y, et al. Effect of inhalation of chamomile oil vapor on plasma ACTH level in ovariectomized rat under restriction stress. Bio Pharmaceut Bul. 1996;9)19):1244-6.

(27) Zarrindast M, Khodarahmi P, Rezayof A, Oryan SH. Withdrawal from repeated administration of morphine alters histamine-induced anxiogenic effects produced by intra-ventral hippocampal microinjection. Journal of Psychopharm, 2010; 0(00) 1–9.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-08]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1392.3.11.7.9]