Journal of Arak University of Medical Sciences
Volume 29, Issue 1
April & May 2026

Research Article

Study of Changes in the Expression of Histamine and Histamine N-Methyltransferase Genes in the Lumbar Spinal Cord of Male Rats during Methamphetamine Abuse and Buprenorphine Treatment

Zahra Nanava[1], Homeira Hatami Nemati[2], Hatem Ahmadi*[3], Roghaieh Khakpay[2]

[1] MSc, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[2] Associate Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Farhangian University, P.O. Box 14665- 889 Tehran, Iran

*** Corresponding author**: Hatem Ahmadi, Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Farhangian University, P.O. Box 14665- 889 Tehran, Iran. Email: hahmadi@cfu.ac.ir

DOI: 10.61882/jams.29.1.0005

How to Cite this Article:
Nanava Z, Hatami Nemati H, Ahmadi H, Khakpay R. Study of Changes in the Expression of Histamine and Histamine N-Methyltransferase Genes in the Lumbar Spinal Cord of Male Rats during Methamphetamine Abuse and Buprenorphine Treatment. *J Arak Uni Med Sci*. 2026;**29**(1): 5-12. DOI: 10.61882/jams.29.1.0005

Received: 12.06.2025
Accepted: 30..3.2026

Keywords:
Methamphetamine;
Buprenorphine;
Histamine Gene;
Spinal Cord

© 2024 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Methamphetamine is a powerful psychostimulant that has been significantly abused in recent years. Buprenorphine, a derivative of morphine alkaloids, is effective in treating opioid addiction.

Methods: This experimental study involved eight groups of seven male rats each. It examined the effects of a 5-day intraperitoneal injection of methamphetamine, buprenorphine, their interactions, and methamphetamine withdrawal on the expression of histamine and histamine N-methyltransferase genes in the lumbar spinal cord. The data were analyzed using One-way ANOVA.

Results: The intraperitoneal administration of 10 mg/kg of methamphetamine and 6 or 10 mg/kg of buprenorphine over five days did not change the expression levels of the histamine or histamine N-methyltransferase genes in the lumbar spinal cord of male rats. However, discontinuing methamphetamine led to an increase in the expression of both genes in this area ($P < 0.01$). Furthermore, when examining the interaction between the two drugs, it was found that the expression of the histamine N-methyltransferase gene was significantly higher in the group receiving methamphetamine plus 10 mg/kg buprenorphine compared to the methamphetamine-only group ($P < 0.01$).

Conclusions: Based on the results of this study and the mechanisms proposed in previous studies, it seems that methamphetamine withdrawal and/or the use of buprenorphine as a possible therapeutic approach can lead to the stabilization of the physiological balance of the central nervous system by temporarily increasing brain histamine, and thus help reduce the complications of methamphetamine abuse.

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of Arak University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http"//creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) witch permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مقاله پژوهشی

بررسی تغییرات بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N– متیل ترانسفراز در قطعه کمری نخاع رت‌های نر طی سوء مصرف مت‌آمفتامین و درمان با بوپره نورفین

زهرا نانوا[۱]، حمیرا حاتمی نعمتی[۲]، حاتم احمدی[۳*]، رقیه خاکپای[۲]

[۱] کارشناسی ارشد گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[۲] دانشیار، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[۳] استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران

* نویسنده مسئول: حاتم احمدی، استادیار، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۹-۱۴۶۶۵ تهران، ایران.

ایمیل: hahmadi@cfu.ac.ir

DOI: 10.61882/jams.29.1.0005

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۱۰

واژگان کلیدی:
مت‌آمفتامین؛
بوپره نورفین؛
ژن هیستامین؛
نخاع

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: متامفتامین داروی محرک روانی قوی است که در سالیان اخیر به طور گسترده مورد سوء مصرف قرار گرفته است. بوپره نورفین به‌عنوان مشتقات الکالوئیدی مورفینی در درمان وابستگی به اوپیوئیدها اثربخش است.

روش کار: در این مطالعه تجربی که بر روی ۸ گروه آزمایشی ۷تایی از موش‌های صحرایی نر صورت گرفت، اثر تزریق درون صفاقی ۵ روزه مت‌آمفتامین، بوپره‌نورفین، برهم کنش داروها و ترک مصرف مت‌آمفتامین برتغییرات بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز در قطعه کمری نخاع بررسی شد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون آنالیز واریانس یک طرفه صورت گرفت.

یافته‌ها: تزریق درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین و دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین در طی دوره ۵ روزه تغییری در بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز در قطعه‌ی کمری نخاع موش‌های صحرایی نر ایجاد نکرد. محرومیت از داروی اعتیادآور مت‌آمفتامین موجب افزایش بیان هر دو ژن در این ناحیه شد ($P < ۰/۰۱$). همچنین آزمایش بررسی برهم‌کنش اثر دو دارو نشان داد که بیان ژن هیستامین N- متیل ترانسفراز درگروه مت‌آمفتامین + دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره نورفین نسبت به گروه مت‌آمفتامین افزایش معنی‌داری یافت ($P < ۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: بر پایه نتایج این مطالعه و مکانیسم‌های مطرح شده در مطالعات پیشین، به نظر می‌رسد ترک مصرف مت‌آمفتامین و/یا به‌کارگیری بوپرنورفین به‌عنوان رویکرد درمانی امکان‌پذیر، با افزایش موقت هیستامین مغزی می‌تواند به تثبیت تعادل فیزیولوژیک دستگاه عصبی مرکزی منجر شود و در نتیجه به کاهش عوارض سوءمصرف مت‌آمفتامین کمک کند.

ارجاع: نانوا زهرا، حاتمی نعمتی حمیرا، احمدی حاتم، خاکپای رقیه. بررسی تغییرات بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز در قطعه کمری نخاع رت‌های نر طی سوء مصرف مت‌آمفتامین و درمان با بوپره نورفین. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک* ۱۴۰۵؛ ۲۹ (۱): ۵- ۱۲.

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر اختلال مزمن عودکننده‌ای است که با وابستگی روانی به مواد پاداش‌آور همراه می‌شود. این وضعیت جست‌وجو برای مصرف را تشدید کرده و کنترل مصرف را محدود می‌کند و با احساسات منفی مانند بی‌نظمی و اضطراب همراه است (۱). علاوه بر استفاده پزشکی از مواد افیونی، این مواد عوارضی چون سرخوشی، افسردگی، یبوست و ترشح هیستامین دارند (۲) و همین ترکیب می‌تواند دلیلی برای بررسی نقش ژن‌های هیستامین در این مطالعه باشد.

مت‌آمفتامین (N-methyl-1-phenylpropan-2-amine) داروی محرک قوی با ساختار شبه آمفتامین (1-phenylpropan-2-amine) است که به‌طور گسترده مصرف می‌شود (۳). اگرچه می‌تواند در برخی اختلالات مانند اختلال نقص توجه یا بیش‌فعالی مفید باشد، سوءمصرف آن به تخریب نورون‌های حرکتی، رفتارهای خشن، نقص ادراک و اضطراب شدید منجر می‌شود و در برخی افراد ممکن است روان‌پریشی ایجاد کند (۴، ۵). مصرف مزمن این دارو باعث بروز حرکت‌ها و رفتارهای کلیشه‌ای و ایجاد وابستگی می‌شود که به آن مدل‌های حساسیت رفتاری حیوانی می‌گویند و از علائم آشکار سوء مصرف این داروی اعتیادآور است (۶، ۷). تاکنون درمان قطعی برای سوءمصرف حاد آن یافت نشده است (۷). یافتن راهکارهای نوین درمانی از اهمیت بالایی برخوردار است.

بوپرنورفین پودر سفید و از مشتقات مورفین است که همزمان آگونیست نسبی گیرنده‌ی مو و آنتاگونیست قوی کاپا است و در درمان وابستگی به اوپیوئیدها مؤثر است (۸). پس از مصرف، در مدت کوتاهی و با مقدار کم، علائم ترک در حیوانات آزمایشگاهی دیده می‌شود که نشان‌دهنده اعتیاد خفیف به این دارو است (۹).

در چند دهه اخیر، اکثر پژوهش‌های پایه‌ای اعتیاد به مواد مخدر بر مدار پاداش دوپامین مزولیمبیک تمرکز داشته‌اند (۱۰). هیستامین به‌عنوان ناقل/تعدیل کننده عصبی، عملکردهای فیزیولوژیک گوناگونی مانند خواب، اشتها و یادگیری هیجانی را تنظیم می‌کند و نقش مهمی در تعدیل اثرات روانی- حرکتی داروهای اعتیادآور دارد (۱۱، ۱۲). برخلاف سیستم دوپامینرژیک، هیستامینرژیک مهارکننده‌ی پاداش است (۱۳) و با افزایش نفوذپذیری سد مغزی در اثر مصرف مواد اوپیوئیدی در ارتباط است (۱۴). نورون‌های هیستامینرژیک عمدتاً در هسته‌ی توبروماميلاری هیپوتالاموس خلفی قرار دارند و به بسیاری از مناطق مغز گسترش دارند. این نورون‌ها به هسته‌ی لوکوس سرلئوس می‌روند و به کنترل درد کمک می‌کنند (۱۵). آنزیم هیستامین N-متیل ترانسفراز (Histamine N-methyltransferase) HNMT، که هیستامین را متابولیزه می‌کند، نشان‌دهنده‌ی نقش مهم متابولیسم هیستامین است (۱۰). شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که سطح بالای هیستامین می‌تواند هیپرلوکوموشن و رفتارهای کلیشه‌ای ناشی از مت‌آمفتامین را کاهش دهد که گواهی بر نقش هیستامین در حفظ هموستاز عصبی در برابر محرک‌ها است (۱۶، ۱۷).

اگرچه مطالعات اعتیاد اغلب بر مغز متمرکز است، نخاع نیز به‌علت ارتباط ساختاری و عملکردی با مغز می‌تواند دچار آسیب شود (۱۸). مسیر نزولی هیستامینرژیک از مغز به ساقه و نخاع در کنترل درد نقش دارد (۱۵). در عین حال سطح بالایی از بیان ژنی آنزیم غیرفعال کننده هیستامین تحت عنوان هیستامینN متیل ترانسفراز در نخاع گزارش شده است (۱۹). با توجه به اهمیت این ژن در تنظیم سطح هیستامین مرکزی و تثبیت پاسخ‌های هیجانی- فیزیولوژیک، می‌توان چنین نتیجه گیری کرد که افزایش بیان این ژن در نخاع اغلب در مواجهه با محرک‌های پاداش-دوپامینری مشاهده می‌شود. این مطالعه همسو و در تکمیل کارهای پیشین نویسندگان درباره تغییر بیان ژن‌های AKT، GSK3β، BDNF و CREB در اعتیاد به مت‌آمفتامین و درمان با بوپرنورفین است (۲۰)، اما در نخاع کمری موش‌های نر به تغییر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N-متیل ترانسفراز پرداخته و هدف، ارائه اطلاعاتی درباره سمیت مت‌آمفتامین و اثر آن بر دستگاه عصبی مرکزی است.

روش کار

حیوانات و طرح مورد مطالعه

در این مطالعه تجربی، ۵۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار خریداری شده از انستیتو پاستور ایران با وزن بین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. برای کاهش استرس و آشناکردن با محیط آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری در دانشگاه تبریز، ۵ سر موش در قفس‌هایی از پلی‌اتیلن شفاف با سقف فلزی و مشبک به مدت دو هفته در دمای ثابت (۲۲ درجه سانتی‌گراد ±۲) و با چرخه نور و تاریکی ۱۲ ساعته (نور از ساعت ۷ صبح) نگهداری شدند. در طول تحقیقات، آب و غذا بدون محدودیت برای موش‌ها در دسترس قرار گرفت. در حین کار با موش‌ها، اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. این پژوهش بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان با شماره ۹۴۰۷۰۷۳۷۲۲ و با کد اخلاق مصوب IR.TABRIZU.REC.1401.002 در دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز صورت گرفته است. انتخاب موش‌های نر به دلیل سهولت بیشتر در مطالعه بر روی سیستم هورمونی و نیز کاهش تداخل هورمون‌های جنسی با داروها بود.

دستگاه‌های مورد استفاده در این پژوهش عبارت بودند از: گراندر، سانترفیوژ با قابلیت خنک‌سازی (شرکت زیگما)، حمام حرارتی خشک (Dry Bath) (شرکت زیگما)، نانودراپ (Nano drop) (شرکت Termo) و ترموسایکلر (Thermal cycler). مواد مورد استفاده در پژوهش نیز عبارت بود از: محلول ترایزول،کلروفرم، ایزوپروپانول، اتانول ۷۵-۷۰ درصد، ژل آگارز ۱ درصد (یکتا تجهیز آزما- ایران)،کریستال مت‌آمفتامین (شرکت زیگما)، بوپره نورفین (شرکت فاران شیمی- ایران). داروهای تزریقی قبل از تزریق، در سالین سرد حل می‌شد.

تمامی داروها در یک دوره‌ی حاد به مدت ۵ روز و طی یک دقیقه به صورت درون صفاقی (Intraperitoneal) IP تزریق شدند. الگوی حجم و مدت زمان تزریق بر اساس تحقیقات قبلی بوده است (۱۷، ۲۰).

پروتکل آزمایشی

موش‌های صحرایی نر با وزن مشخص به طور تصادفی به هشت گروه آزمایشی۷تایی تقسیم شدند. گروه کنترل که هیچ گونه تیماری دریافت نکردند. گروه شاهد (sham) که ۱ میکرولیتر سالین دریافت کردند. گروه مت‌آمفتامین که دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی مت‌آمفتامین دریافت کردند. دو گروه بوپره نورفین که دوزهای ۶ یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین را دریافت کردند. دو گروه ترکیبی مت‌آمفتامین و بوپره‌نورفین که ابتدا دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی مت‌آمفتامین و سپس دوزهای ۶ یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین را دریافت کردند و گروه محرومیت از دارو که ابتدا دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین را دریافت و سپس به مدت چهار روز از مصرف آن محروم شدند. ۷۲-۳۶ ساعت بعد از آخرین مصرف مت‌آمفتامین، علایم اولیه ترک مانند سیخ شدن مو، ترشح اشک، آبریزش بینی، اسهال، دندان قروچه و رفتارهایی نظیر به خود پیچیدن (Writhing) و حرکت شبه پر زدن (Flying) و پرش مکرر (Jumping) مشاهده می‌شود. این علایم در مدت ۹۸ ساعت پس از آخرین مصرف افزایش می‌یابد (۲۱).

استخراج RNA از بافت نخاع کمری

پس از تزریق دارو، موش‌ها با ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کلرال هیدرات معدوم شدند. پوست ناحیه کمری کنار زده شد تا به ستون فقرات دسترسی پیدا شود و قطعات نخاع از ناحیه کمری ۶–۸ میلی‌متر بالا و پایین جدا شد. این قطعات در دی‌اتیل‌پیروکربنات (Diethylpyrocarbonate) DEPC استریل در میکروتیوپ‌ها قرار داده شده و در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد فریز شدند (۲۲).

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده در real time PCR

نام ژن	طول قطعه	توالی پرایمر	
histamine N- methyltransferase	210bp	Forward primer	AGTTGTAGAGCCAAATGCCG
		Reverse primer	AGGGTGGCTGGGATATCCTTT
Histamine	115bp	Forward primer	CTCAACCTGCTGGTGCTGTAC
		Reverse primer	GCATGACAACTGCCCCTACAA

۵۰۰ میلی‌گرم بافت نخاع کمری برای استخراج RNA جدا و در ۷۰۰ میکرولیتر محلول ترایزول هموژنیزه شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفورم به مخلوط اضافه و ۱۰–۱۵ دقیقه روی یخ نگه داشته شد. مخلوط در میکروتیوپ سانتریفیوژ در ۴ درجه سانتی‌گراد و سرعت ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. رسوب RNA در حمام خشک به مدت ۱۵ دقیقه در ۶۰درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا در آب حل شود. سپس غلظت RNA را با دستگاه نانو دراپ اندازه‌گیری شد (۲۰).

کیفیت و غلظت RNA استخراج‌شده با نانودراپ بررسی شده و صحت آنها با الکتروفورز در ژل آگارز ۱ درصد تأیید شد. سپس RNAها به CDNA تبدیل، با پرایمرهای اختصاصی هر ژن و کیت بایوفکت (Biofact) انجام شد. این پرایمرها بطورخاص به نقاط مختلف رشته RNA متصل می‌شوند. طراحی پرایمرهای مورد نظر با استفاده از نرم‌افزار الیگو (Oligo) انجام گرفت (۲۳). فهرست پرایمرها و توالی آن‌ها در جدول ۱ آورده شده است.

تکنیک Real-time PCR

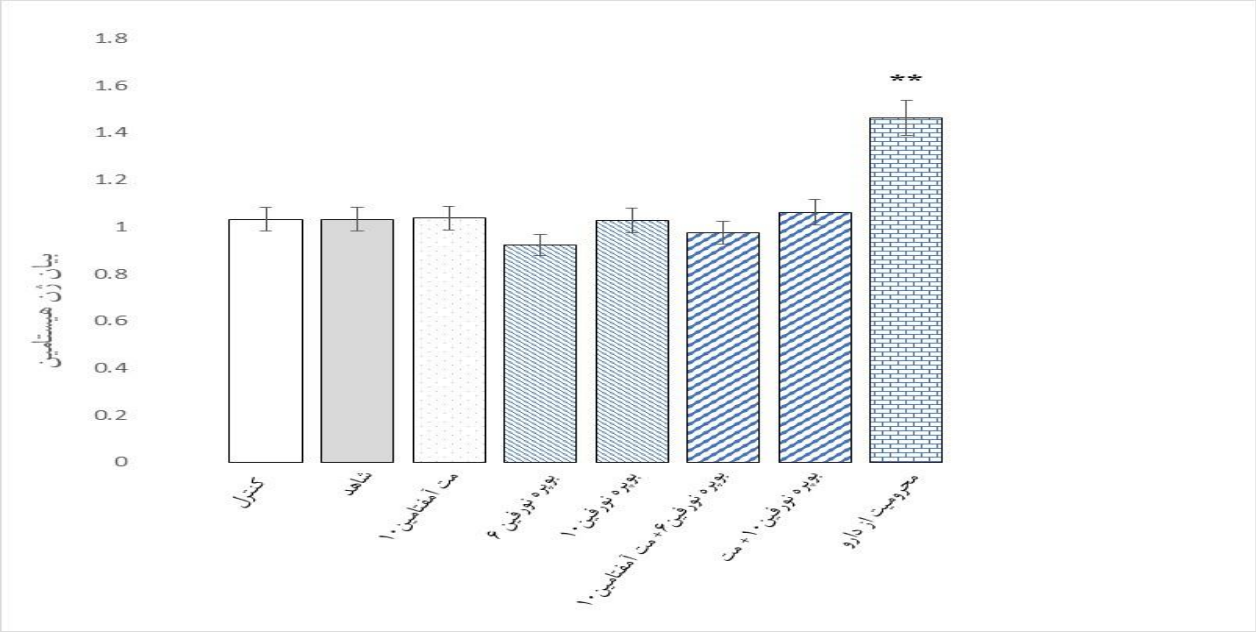
در این تکنیک به منظور بررسی سطح بیان ژن‌های هیستامین، هیستامین N- متیل ترانسفراز و همچنین رابطه بین سطح بیان این ژن‌ها با مصرف مت‌آمفتامین و بوپره‌نورفین، نمونه‌های بافتی با استفاده از دستگاه Light Cycler 96 و رنگ syber green I مورد ارزیابی قرار گرفتند (۲۴).

برای آنالیز تغییرات میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف از آزمون انالیز واریانس یکطرفه و آزمون تکمیلی Turkey استفاده شد. این تحلیل‌ها با بهره‌گیری از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) صورت گرفت. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد و برای معنی‌دار بودن تفاوت گروه‌ها، مقدار معنی‌دار P < ۰/۰۵ مورد ملاک قرار گرفت. نتایج به صورت نمودارهایی با استفاده از نرم‌افزار Excel ۲۰۱۰ ترسیم شدند.

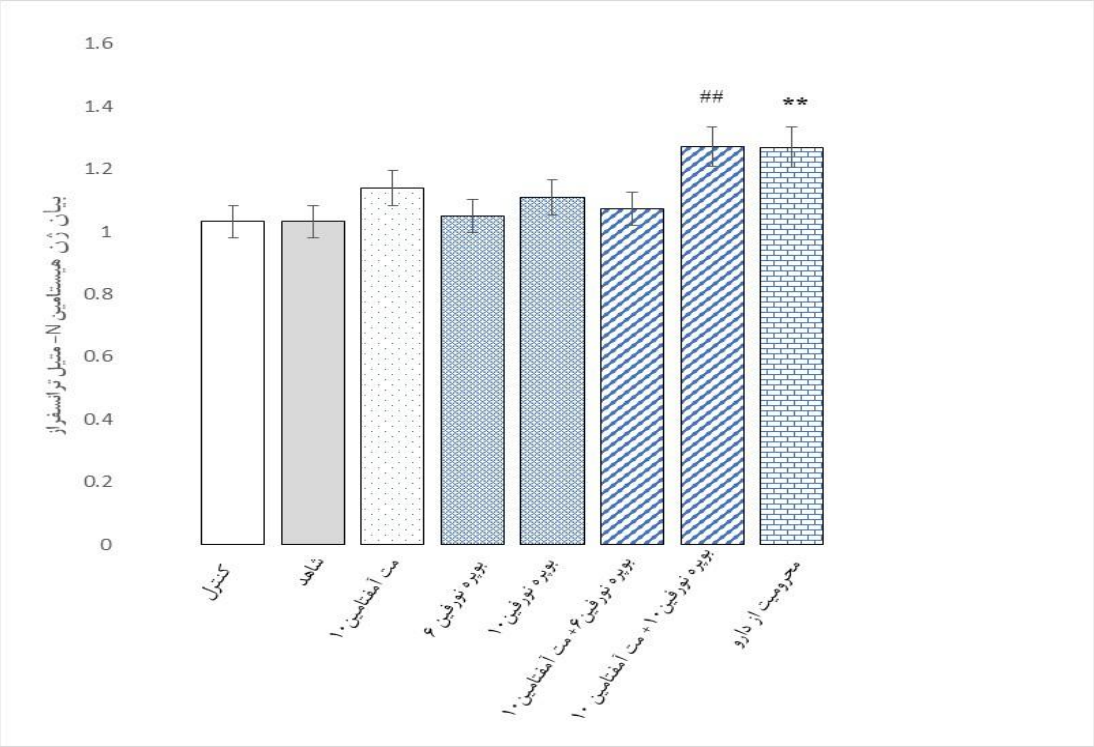
یافته‌ها

بررسی تأثیر ۵ روزه تزریق داخل صفاقی مت‌آمفتامین و محرومیت از آن بر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N متیل ترانسفراز در نخاع کمری موش صحرایی

آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین به مدت ۵ روز متوالی به طور معنی‌داری بیان ژن هیستامین را نسبت به گروه کنترل تغییر نداد (P > ۰/۰۵، شکل ۱، سمت چپ). همچنین تزریق دارو در مدت معین بر بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز نیز اثر معنی‌داری نداشت (P > ۰/۰۵، شکل ۲، سمت چپ). آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که محرومیت از مت‌آمفتامین به مدت چهار روز پس از آخرین تزریق دارو، موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن هیستامین نسبت به گروه مت‌آمفتامین شد (P < ۰/۰۱، شکل ۱، سمت راست). همچنین محرومیت از داروی مذکور بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز را نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی مت‌آمفتامین افزایش داد (P < ۰/۰۱، شکل۲، سمت راست).



نمودار ۱. تأثیر درون صفاقی غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین، غلظت‌های ۱۰ و ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین، برهم‌کنش دو دارو به مدت ۵ روز متوالی و محرومیت از مت‌آمفتامین بر بیان ژن هیستامین در قطعه کمری نخاع. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده‌اند. (علامت ** بیانگر P < ۰/۰۱ گروه محرومیت از دارو نسبت به گروه مت‌آمفتامین است).



نمودار ۲. تأثیر درون صفاقی غلظت ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین، غلظت‌های ۱۰ و ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین، برهم‌کنش دو دارو به مدت ۵ روز متوالی و محرومیت از مت‌آمفتامین بر بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز در قطعه کمری نخاع. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده‌اند. (** بیانگر P۰/۰۱ > گروه محرومیت از دارو نسبت به گروه مت‌آمفتامین و علامت ## بیانگر P۰/۰۱ > گروه مت‌آمفتامین+دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین نسبت به گروه مت‌آمفتامین است).

بررسی تأثیر ۵ روزه تزریق داخل صفاقی غلظتهای بوپره‌نورفین بر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N متیل ترانسفراز در نخاع کمری موش صحرایی

آزمون آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد تجویز درون صفاقی دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین در ۵ روز متوالی سطح بیان ژن هیستامین را نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری تغییر نداد (P > ۰/۰۵، شکل ۱، وسط). همچنین تزریق دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این دارو در ۵ روز متوالی به طور معنی‌داری بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز را نسبت به گروه کنترل تغییر نداد (P > ۰/۰۵، شکل ۲، وسط).

بررسی تأثیر برهم‌کنش تزریق داخل صفاقی مت‌آمفتامین و بوپره‌نورفین در دوره‌ی مصرفی حاد ۵ روزه بر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N متیل ترانسفراز در نخاع کمری موش صحرایی

آزمون آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت‌آمفتامین به مدت ۵ روز متوالی و درمان با دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین در همان دوره‌ی ۵ روزه تأثیری معنی‌دار بر میزان بیان ژن هیستامین نسبت به گروه دریافت‌کننده مت‌آمفتامین ایجاد نکرد (P > ۰/۰۵، شکل ۱، سمت راست). همچنین بررسی برهم‌کنش دوزهای بکار رفته بوپره‌نورفین با دوز بکار رفته مت‌آمفتامین بر بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که ترکیب دوز پایین بوپره‌نورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با مت‌آمفتامین تغییری معنی‌دار در بیان ژن هیستامین N متیل ترانسفراز نسبت به گروه مت‌آمفتامین ایجاد نکرد (P > ۰/۰۵، شکل ۲، سمت راست)، در صورتی‌که غلظت بالای بوپره‌نورفین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با دوز بکاررفته داروی مت‌آمفتامین موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن مذکور نسبت به گروه دریافت‌کننده متامفتامین شد (P < ۰/۰۱، شکل ۲، سمت راست).

بحث

نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی مت‌آمفتامین و نیز دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین در۵ روز متوالی تغییری معنی‌دار در بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز ناحیه کمری نخاع موش‌های صحرایی ایجاد نمی‌کند. همچنین در بیان ژن هیستامین درگروه مت آمفتامین + دوزهای ۶ یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین نسبت به گروه مت آمفتامین تغییر معنی‌داری ایجاد نشد، درصورتیکه مقدار بیان ژن هیستامین N- متیل ترانسفراز درگروه مت‌آمفتامین + دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بوپره‌نورفین نسبت به گروه مت آمفتامین افزایش معنی‌داری یافت. همچنین مقدار بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز در گروه محرومیت از داروی مت آمفتامین نسبت به گروه مت آمفتامین افزایش یافت. با توجه به اینکه توزیع رشته‌های عصبی هیستامینرژیک، گیرنده‌ها وهیستامین N- متیل ترانسفراز بعنوان آنزیم متابولیزه کننده هیستامین به طور قابل ملاحظه‌ای در نواحی مختلف مغزی متفاوت است (۱۰، ۱۵)، تفسیر نتایج گزارش شده در مورد اثرات برهم‌کنش

این دو دارو بر بیان ژن هیستامینی و ژن آنزیم متابولیزه کننده آن در ناحیه کمری نخاع پیچیده است.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داروی اعتیادآور مت‌آمفتامین در ۵ روز متوالی تغییری معنی‌دار در بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز ناحیه کمری نخاع موش‌های صحرایی ایجاد نمی‌کند. نتایج بدست آمده در این پژوهش با نتایج مطالعات برخی محققین قبلی مشابه و با نتایج برخی دیگر ناهمسو بود.

Itoh و همکاران در پژوهشی که به منظور بررسی اثر تزریق مت‌آمفتامین بر تغییرات مقدار هیستامین مغزی انجام دادند، گزارش کردند که تزریق حاد و مزمن مت‌آمفتامین دارای اثرات مختلفی بر روی مقدار هیستامین نواحی مختلف مغزی است، طوریکه تجویز حاد و مزمن مت‌آمفتامین باعث افزایش سطح هیستامین استریاتوم و قشر مغز شد، اما سطح هیستامین دیانسفالون را کاهش داد اما درکل متابولیسم هیستامین مغز تغییری معنی‌دار ایجاد نمی‌شود (۱۶).

همچنین Kitanaka و همکاران در مطالعه‌ای دیگر گزارش کردند که محتوای هیستامین هیپوتالاموس (اما نه متابولیت مغزی آن) پس از تجویز مت‌آمفتامین افزایش می‌یابد ولی گردش هیستامین در جسم مخطط و هسته اکومبنس کاهش یافت (۲۵). توجیه و تفسیر چگونگی برهم‌کنش اثرات مت‌آمفتامین و هیستامین با یکدیگر پیچیده بوده و در برخی از مطالعات پیشین به تغییرات در فعالیت حرکتی و مقدار دوپامین در زمینه برهم‌کنش مت‌آمفتامین با هیستامین اشاره شده است. تجویز مکرر مت آمفتامین باعث افزایش تدریجی حرکت و رفتار کلیشه‌ای می‌شود که به آن «حساسیت رفتاری» گویند (۲۶).

گزارش شده است موش‌هایی که دوزهای ۱، ۳ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم مت آمفتامین دریافت کرده‌اند، فعال‌سازی حرکتی را در ماز Open field نشان می‌دهند (۲۶). سوء مصرف حاد مت‌آمفتامین باعث افزایش فعالیت گیرنده دوپامین می شود، در حالی که مصرف مزمن آن باعث کاهش فعالیت گیرنده‌های دوپامین می‌شود (۲۷). مت‌آمفتامین در حیوانات آزمایشگاهی با مهار بازجذب و تسهیل در آزادسازی دوپامین، باعث افزایش فعالیت حرکتی و رفتار کلیشه‌ای می‌شود (۶). در عین حال Kitanaka و همکاران گزارش کردند که هیچ رفتار کلیشه‌ای ناشی از افزایش هیستامین مغزی در موش‌های تحت درمان با مت‌آمفتامین مشاهده نشد (۲۵) که افزایش هیستامین در موش‌های تحت درمان با مت‌آمفتامین در مطالعه Kitanaka و همکاران همسو با نتایج مطالعه حاضر بود. گزارش شده که سیستم نورونی هیستامین دارای نقش سرکوب‌کننده بر حساسیت رفتاری ناشی از سوءمصرف مت‌آمفتامین از طریق گیرنده‌های H1 و H2 در دستگاه عصبی مرکزی است و میزان و مدت بیش‌فعالی یا رفتارهای کلیشه‌ای ناشی از مت‌آمفتامین را سرکوب می‌کند (۲۸). نورون‌های هیستامینرژیک ممکن است عملکرد نورون‌های دوپامینرژیک را مهار کنند، طوریکه تجویز آنتی‌هیستامین‌ها با کاهش بازجذب دوپامین در پایانه‌های نورونی نورون‌های دوپامینرژیک، فعال‌سازی روانی حرکتی ناشی از مت‌آمفتامین را تقویت می‌کند (۱۷). لذا ممکن است عدم تغییر معنی‌دار در بیان ژن هیستامین نخاع موش‌های صحرایی ناشی از تجویز حاد مت‌آمفتامین در این پژوهش، همراه با افزایش فعالیت گیرنده‌های دوپامینی و نیز عدم تغییر در فعالیت حرکتی باشد (۲۷). در پستانداران، هیستامین N- متیل ترانسفراز تنها آنزیمی است که عامل تخریب هیستامین در مغز است و مهارکننده‌های هیستامین N- متیل ترانسفراز می‌تواند سطح هیستامین مغز را افزایش دهد (۲۹). طبیعتاً عدم افزایش بیان ژن هیستامین ناحیه کمری نخاع در نتیجه تزریق مت‌آمفتامین در این مطالعه، عدم تغییر در مقدار آنزیم تجزیه‌کننده هیستامین را هم بدنبال داشته است که در نتایج به آن اشاره شد. همچنین افزایش معنی‌دار در بیان ژن‌های هیستامین و هیستامینN- متیل ترانسفراز در گروه محرومیت از داروی مت‌آمفتامین نسبت به گروه مت‌آمفتامین ممکن است با کاهش تحریک‌پذیری سیستم دوپامینرژیک و درعوض افزایش فعالیت حرکتی و بی‌قراری باشد که مشخصه شرایط محرومیت از این داروی اعتیادآور باشد.

از دیگر نتایج این مطالعه در مورد تزریق درون صفاقی دوزهای ۶ و ۱۰ میلی‌گرم برکیلوگرم بوپره‌نورفین به موش‌های صحرایی در دو گروه آزمایشی مربوطه بود که نتایج نشان داد داروی مذکور در دوزهای تجویز شده تأثیری معنی‌دار بر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز ناحیه کمری نخاع موش‌های صحرایی ایجاد نمی‌کند. بوپره‌نورفین به دلیل مشخصات دارویی متمایز و بروز کمتر عوارض جانبی در مقایسه با سایر مواد افیونی، گزینه‌ای بی‌خطر برای درمان درد در نظر گرفته می‌شود. با این حال، علیرغم استفاده گسترده بالینی از این دارو، اطلاعات کمی در مورد اثرات سیناپسی آن وجود دارد (۳۰).

اگرچه آزادسازی هیستامین از ماست‌سل‌ها در گردش سیستمیک و در پوست بدن از عوارض جانبی سوءاستفاده از بیشتر مواد افیونی در شرایط تجویز in vitro و in vivo است (۲)، اما مطالعات نشان داده که بوپرنورفین ترشح پوستی هیستامین را تغییر نمی‌دهد (۳۱) و حتی تأثیری بر سطح هیستامین خون نیز ندارد (۳۲) که همسو با نتایج مطالعه حاضر در مورد عدم تغییر بیان ژن هیستامین در ناحیه نخاع موش‌های صحرایی در اثر تجویز دوزهای بکاررفته بوپره‌نورفین است. عدم تاثیر بوپره‌نورفین بر بیان ژن‌های هیستامین و هیستامین N- متیل ترانسفراز ناحیه کمری نخاع در این مطالعه ممکن است به دلیل خاصیت قلیایی ضعیف و غلظت ناکافی دوزهای بکار فته بوپره‌نورفین (۳۱) و نیز به دلیل تحریک کمتر گیرنده‌های شبه مواد افیونی توسط دوزهای بکاررفته این دارو در طول تجویز پنج روزه باشد (۲۰). در مطالعه قبلی توسط نویسندگان مقاله حاضر نشان داده شد که برهم‌کنش دو داروی مت‌آمفتامین و بوپره‌نورفین در طی ۵ روز تجویز درون صفاقی در موش‌های صحرایی دارای اثر ضددردی بوده که با افزایش زمان تأخیر تکانه دمی (Tail Flick Latency) نشان داده شده است (۲۰). در عین حال اثرات برهم کنش این دو دارو بر ژن‌های AKT، GSK3b، BDNF و CREB در ناحیه کمری نخاع متفاوت است که در مطالعات منتشره قبلی تشریح شده است (۲۰).

همچنین مطالعاتی دیگری در زمینه برهم‌کنش تجویز بوپره‌نورفین و متامفتامین بر رفتارهای اضطرابی و فعالیت حرکتی در موش‌های صحرایی صورت گرفته است (۳۳). تجویز هفت روزه بوپره‌نورفین و متامفتامین هیچ تاثیری بر فعالیت کلی و حرکتی نداشتند. تجویز بوپره‌نورفین و متامفتامین به تنهایی در موش‌ها ضد اضطراب بود، در حالی که تجویز همزمان این داروها با هم اضطراب‌زا بود (۳۳). فعالیت حرکتی در موش‌هایی که با

ترکیب مت‌آمفتامین و آنتی‌هیستامین‌های نسل اول تیمار شدند، بیشتر از موش‌هایی بود که تنها با مت‌آمفتامین درمان شدند (۱۷).

Kitanaka و همکاران نشان داده‌اند که محتوای هیستامین هیپوتالاموس مغز موش‌ها پس از تجویز متوپرین یا مت‌آمفتامین افزایش می‌یابد. با این وجود، این افزایش هیستامین با کاهش آزادسازی هیستامین در ارتباطات سیناپسی جسم مخطط و هسته اکومبنس همراه است. این یافته نشان‌دهنده چالش در تفسیر دقیق برهم‌کنش این دو دارو بر مقدار هیستامین و دوپامین مغزی است که نیازمند بررسی‌های بیشتر است (۲۵). تحلیل‌های ارائه شده در این کار، تفاوت بین اثرات متوپرین و مت‌آمفتامین را روشن می‌کند: افزایش هیستامین پس از مصرف متوپرین ممکن است از طریق مهار هیستامین-N متیل ترانسفراز رخ دهد و این مکانیسم می‌تواند با مکانیسم اثر مت‌آمفتامین تفاوت داشته باشد، به گونه‌ای که هر دو دارو به طور جداگانه بر سیستم دوپامینرژیک نیز اثرگذارند (۲۵). در زمینه پیش‌ساز هیستامین، شواهدی وجود دارد که-L هیستدین می‌تواند سطح هیستامین مغز را افزایش دهد و این افزایش احتمالاً به کاهش برخی رفتارهای ناشی از مصرف مت‌آمفتامین منجر می‌شود. با این حال، این اثر ممکن است بستگی به شرایط آزمایشی، دوزها و زمان‌بندی داشته باشد و به عنوان بخشی از یک واکنش هموستاتیک یا با مکانیسم‌های متفاوت تفسیر گردد (۳۴). لذا اگرچه برخی یافته‌ها نشان می‌دهد که مت‌آمفتامین سطح هیستامین مغز را افزایش می‌دهد، سایر داده‌ها نشان می‌دهند که افزایش هیستامین یا پیش‌سازهای آن می‌تواند رفتارهای ناشی از مصرف این دارو را کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

تزریق منفرد و جداگانه هر دو داروی مت‌آمفتامین و بوپره‌نورفین، اثری معنی‌دار بر مقدار بیان ژن هیستامین و ژن آنزیم تخریب‌کننده نداشته است ولی درگروه ترکیبی دریافت کننده داروی مت‌آمفتامین و دوز بالای بوپره‌نورفین بیان ژن هیستامین N –متیل ترانسفراز و در گروه محرومیت هردو ژن هیستامین و هیستامین N –متیل ترانسفراز افزایش یافته است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که محرومیت از مت‌آمفتامین و/یا استفاده از بوپره‌نورفین می‌تواند با تغییرات هیستامین مغزی همراه باشد، اگرچه این مطالعه تغییرات رفتاری مربوط به حرکات یا رفتارهای کلیشه‌ای/استریوتاپی را اندازه‌گیری نکرده است.

از جمله محدودیت این مطالعه، بررسی تغییرات فیزیولوژیک هیستامین و ژن‌های مرتبط با آن است که نمی‌تولند به تنهایی مدرکی برای کارآیی بالینی بوپره‌نورفین یا محرومیت از مت‌آمفتامین به عنوان درمان قطعی محسوب شود. لذا نتیجه‌گیری درباره اثربخشی بالینی یا کاربرد درمانی نیازمند ارزیابی‌های رفتاری و بررسی تأثیر هم‌زمان آنتی‌هیستامین‌ها و سایر عوامل فیزیولوژیک است و دراین راستا پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده اندازه‌گیری طولانی‌مدت بیان ژن و پروتئین، تأثیر عوامل آنتی‌هیستامینی و نیز ارزیابی رفتاری- کلینیکی حیوانات مورد بررسی قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد تأیید ۹۴۰۷۰۷۳۷۲۲ در دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز صورت گرفته است. از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان و نیز معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تبریز بابت تأمین اعتبار لازم، قدردانی می‌گردد.

سهم نویسندگان

مدیریت و راهنمایی پروژه: حمیرا حاتمی نعمتی، انجام عملی پروژه: زهرا نانوا، تحلیل و بررسی داده‌ها: رقیه خاکپای، نگارش و ویرایش مقاله: حاتم احمدی.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافعی ندارند.

References

1. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. Physiol Rev 2019;99(4):2115-40. **pmid**: 31507244 **doi:**10.1152/physrev 00014.2018.
2. Clark TP. The history and pharmacology of buprenorphine: New advances in cats. J Vet Pharmacol Ther. 2022;45:1-30. **doi:** 10.1111/jvp.13073.
3. Hamamoto DT, Rhodus NL. Methamphetamine abuse and dentistry. Oral Dis. 2008;15(1):27-37. **pmid**: 18992021 **doi:**10.1111/j.1601-0825.2008. 01459.x
4. Stitt D. Substance use and the nervous system. Neurol System Dis. 2023;29(3): 923-45. **doi:** 10.1212/CON.0000000000001234
5. Pierce R. C, Kalivas P. W. A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. Brain Res Brain Res Rev. 1997;25(2):192–216. **pmid**: 9403138 **doi:** 10.1016/s0165-0173(97)00021-0
6. Jones S.R, Gainetdinov R.R, Wightman R.M, Caron M.G. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. J Neurosci. 1998;18(6):1979-86. **pmid**: 9482784 **doi:** 10.1523/JNEUROSCI.18-06-01979.1998
7. Hamel C, Corace K, Hersi M, Rice D, Willows M, Macpherson P, et al. Psychosocial and pharmacologic interventions for methamphetamine addiction: protocol for a scoping review of the literature. Syst Rev. 2020;9(1):245. **pmid**: 33099314 **doi**: 10.1186/s13643-020-01499-z
8. Gowing L, Ali R, White JM, Mbewe D. Buprenorphine for managing opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(2):CD002025. **pmid**: 28220474 **doi:** 10.1002/14651858.CD002025.pub5
9. Kletter GB, Padmanabhan V, Beitins IZ, Marshall JC, et al. Acute effects of estradiol infusion and naloxone on luteinizing hormone secretion in pubertal boys. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(12):4010-14. **pmid**: 9398704 **doi:** 10.1210/jcem.82.12.4458
10. Brabant C, Alleva L, Quertemont E, Tirelli E. Involvement of the brain histaminergic system in addiction and addiction-related behaviors: A comprehensive review with emphasis on the potential therapeutic use of histaminergic compounds in drug dependence. Prog Neurobiol. 2010;92(3):421-41. **pmid**: 20638439 **doi:** 10.1016/j.pneurobio.2010.07.002
11. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. Prog Neurobiol. 2001;63(6):637–72. **pmid**: 11164999 **doi:** 10.1016/s0301-0082(00)00039-3
12. Lin J, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, et al. An inverse agonist of the histamine H3 receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/-

mice and patients. Neurobiol Dis. 2008;30(1):74–83. **pmid**: 18295497 **doi:** 10.1016/j.nbd.2007.12.003
13. Horton JR, Sawada K, Nishibori M, Cheng X. Structural Basis for Inhibition of Histamine N-Methyltransferase by Diverse Drugs. J Mol Biol. 2005;353(2):334-44. **pmid**: 16168438 **doi:**10.1016/j.jmb.2005.08.040.
14. Oishi R, Baba M, Nishibori M, Itoh Y, Saeki K. Involvement of central histaminergic and cholinergic systems in the morphine-induced increase in blood-brain barrier permeability to sodium fluorescein in mice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1989;339(1-2):159-65. **pmid**: 2566923 **doi:** 10.1007/BF00165138.
15. Sanna MD, Borgonetti V, Masini E, Galeotti N. Histamine H4 receptor stimulation in the locus coeruleus attenuates neuropathic pain by promoting the coeruleospinal noradrenergic inhibitory pathway. Eur J Pharmac. 2020;868(5):172859. **pmid**: 31843515 **doi:** 10.1016/j.ejphar.2019.172859
16. Itoh Y, Nishibori M, Oishi R, Saeki K. Neuronal histamine inhibits methamphetamine-induced locomotor hyperactivity in mice. Neurosci Lett. 1984;48(3):305–9. **pmid**: 6541326 **doi:** 10.1016/0304-3940(84)90055-7
17. Watanabe T, Yanai K. Studies on functional roles of the histaminergic neuron system by using pharmacological agents, knockout mice and positron emission tomography. Tohoku J Exp Med. 2001;195:197–217. **pmid**: 11908822 **doi**: 10.1620/tjem.195.197
18. Asser A, Taba P. Psychostimulants and movement disorders. Front Neurol 2015;6:75. **pmid**: 25941511 **doi:** 10.3389/fneur. 2015.00075.
19. Schwelberger H.G. Histamine N-methyltransferase (HNMT) enzyme and gene. In Histamine N-methyltransferase[19-May-2026]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3176
20. Shahbazi R, Hatami Nemati H, Ahmadi H, Zogoulipour F. Nociceptive threshold response and alterations of special genes expression during methamphetamine administration and treatment with buprenorphine. J Basic Res Med Sci. 2022;9(2):25-34.
21. Tracy L, Hellem TL. A review of methamphetamine dependence and withdrawal treatment: a focus on anxiety outcomes. Journal of Subst Abuse Treat. 2016;71:16-22. **pmid**: 27776672 **doi:** 10.1016/j.jsat.2016.08.011
22. Ferrucci M, Pasquali L, Paparelli A, Ruggieri S, Fornai F. Pathways of Methamphetamine Toxicity. Ann N Y Acad Sci. 2008;1139:177-85. **pmid**: 18991862 **doi:** 10.1196/annals.1432.013
23. Nolan T, Hands R.E, Bustin S.A. Quantification of mRNA using real-time RT-PCR. Nat Protoc. 2006;1(3):1559-82. **pmid**: 17406449 **doi:** 10.1038/nprot.2006.236
24. Safdar M, Junejo Y. Development and validation of fast duplex real-time PCR assays based on SYBER Green florescence for detection of bovine and poultry origins in feedstuffs. Food Chem. 2015;173:660-4. **pmid**: 25466073 **doi:** 10.1016/j.foodchem.2014.10.088
25. Kitanaka N, Hall FS, Kobori S, Kushihara S.Oyama H, Sasaoka Y, et al. Metoprine, a histamine N-methyltransferase inhibitor, attenuates methamphetamine-induced hyperlocomotion via activation of histaminergic neurotransmission in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2021;209:173257. **pmid**: 34418452 **doi:** 10.1016/j.pbb.2021.173257
26. Milesi-Hallé A, McMillan DE, Laurenzana EM, Byrnes-Blake KA, Owens SM. Sex differences in (+)-amphetamine- and (+)-methamphetamine-induced behavioral response in male and female Sprague–Dawley rats. Pharmacol Biochem Behav. 2007;86(1):140-9. **pmid**: 17275894 **doi:** 10.1016/j.pbb.2006.12.018
27. Thrash B, Karuppagounder SS, Uthayathas S, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Neurotoxic effects of methamphetamine. Neuroch Res. 2010;35:171-9. **pmid**: 34186102 **doi:** 10.1016/j.expneurol.2021.113795
28. Ogawa S, Yanai K, Watanabe T, Wang ZM, Akaike H, Ito Y, et al. Histamine responses of large neostriatal interneurons in histamine H1 and H2 receptor knock-out mice. Brain Res Bull. 2009;16;78(4-5):189-94. **pmid**: 19063949 **doi:** 10.1016/j.brainresbull.2008.10.016.
29. Yoshikawa T, Nakamura T, Yanai K. Histamine N-Methyltransferase in the Brain. Int J Mol Sci .2019; 20(3):737. **pmid**: 30744146 **doi:** 10.3390/ijms20030737.
30. Blaney A, Jampachaisri K, Huss MK, Pacharinsak C. Sustained release buprenorphine effectively attenuates postoperative hypersensitivity in an incisional pain model in neonatal rats (Rattus norvegicus). PLoS One .2021;16(2):e0246213. **pmid**: 33534864 **doi:** 10.1371/journal. pone.0246213
31. Girotra S, Atray R, Mittal M. No cutaneous histamine release with buprenorphine? Acta Anaesthesiol Scand. 1990;34(4):301-3. **pmid**: 1693031 **doi:** 10.1111/j.1399-6576. 1990.tb03090. x.
32. Shintani S, Umezato M, Toba Y, Yamaji Y, Kitaura K, Tani T, et al. [Pharmacological properties of buprenorphine, a new analgesic agent. Part II. (author's transl)]. [in Japanese] Nihon Yakubutsugaku Zasshi. 1982;79(3):173-91. **pmid**: 6123475 **doi:** 10.1254/fpj.79.173.
33. Etaee F, Asadbegi M, Taslimi Z, Shahidi S, Sarihi A. The effects of methamphetamine and buprenorphine, and their interaction on anxiety-like behavior and locomotion in male rats. Neurosci Lett. 2017;655:172-8. **pmid**: 28698151 **doi:** 10.1016/j.neulet.2017.04.043
34. Kitanaka N, Kitanaka J, Tatsuta T, Tanaka K, Watabe K, Nishiyama N, et al. Withdrawal from fixed-dose injection of methamphetamine decreases cerebral levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and induces the expression of anxiety-related behavior in mice. Neurochem Res. 2010;35(5):749-60. **pmid**: 20148307 **doi:** 10.1007/s11064-010-0132-4