

The effect of glutaminergic system on cardiovascular regulation of rat

M. Hatam, PhD¹ M. Vatankhah, ² A. Hesabi, ² Sh. Namdar, BSc ³ A. Nasimi, PhD ⁴

Assistant Professor Department of Physiology ¹, Medical Students ², Medical Lab Technician ³, Hormozgan University of Medical Sciences, Assistant Professor Department of Physiology Isfahan University of Medical Sciences ⁴

ABSTRACT

Introduction: The bed nucleus stria terminalis (BST) is a part of the limbic system, which plays a role in regulation of heart beat and blood circulation. It was recently shown that microinjection of L-glutamate in the BST elicits cardiovascular depressive, but the role of glutamate receptor subtypes has not been investigated yet. In this study, the role of glutamate receptor subgroups in regulation of heart and blood circulation was investigated.

Methods: In this experimental study, experiments were performed on 36 anaesthetized and paralyzed rats with Urethane. Drugs were microinjected into the BST in 50 nl volume using stereotaxic system. Blood pressure and heart rate were recorded before and after each injection. The average changes in the mean arterial pressure and heart rate at different intervals, were compared both within each case group and between case and control groups using analysis of variance.

Results: Microinjection of L-glutamate (0.25 M) into the BST, resulted in a decrease of mean arterial pressure (-25.8 ± 3.7 mmHg) and heart rate (-19.2 ± 3.8 bpm). Injection of AP5, antagonist of glutamate NMDA receptor (2.5mM, 5mM) and CNQX, antagonist of glutamate AMPA receptor (0.5, 1mM) had no remarkable effect on the mean arterial pressure and heart rate.

Conclusion: This study shows that activation of glutaminergic system in BST causes decrease of heart rate and mean arterial pressure, which is similar to previous findings, but inhibition of AMPA and NMDA receptors had no effect on mean arterial pressure and heart rate. These findings suggest that the glutaminergic neurons of the BST are quiescent or have little activity to be detected by microinjection of antagonists under these experimental conditions.

Key words: Limbic System – Cardiovascular Physiology Rats – Receptors, N-Methyl-D-Aspartate – Receptors, AMPA

Correspondence:

M. Hatam, PhD.
Department of Physiology
Medical School Hormozgan
University of Medical
Sciences
Bandar Abbas, Iran.
Tel: +98 761 3332424
Fax: +98 761 3330612
Email:
Hatam_m@yahoo.com

تأثیر سیستم گلوتامینرژیک در تنظیم سیستم قلبی عروقی رت

دکتر معصومه حاتم^۱، امیر حسابی^۲، مجید وطنخواه^۲، شهین نامدار^۳، دکتر علی نسیمی^۴
^۱ استادیار گروه فیزیولوژی^۲ دانشجوی پزشکی^۳ کارشناس علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان^۴ استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره اول بهار ۸۵ صفحات ۲۴-۱۶

چکیده

مقدمه: ناحیه *Bed nucleus stria terminalis (BST)* جزء سیستم لیمبیک است که نقش آن در کنترل قلب و گردش خون نشان داده شده است. تزریق ال - گلوتامیت به این هسته فشارخون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد. در این تحقیق نقش زیرگروههای رسپتورگلوتامات در کنترل قلب و گردش خون مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه آزمایشگاهی، آزمایشات بر روی ۱۸ موش آزمایشگاهی بزرگ بیهوش با یورتان انجام گرفت. تزریق داروها توسط میکروپیپت و بصورت داخل هسته‌ای و به میزان ۵۰ نانولیترا صورت گرفت. فشارخون و ضربان قلب حیوان قبل و بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. میانگین تغییرات فشارخون و ضربان قلب در داخل هر گروه و در مقایسه با گروه کنترل با استفاده از آزمون آنالیز واریانس مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: نتایج نشان داد که تزریق ۵۰ نانولیترا ال - گلوتامات ۰/۲۵ مولار باعث کاهش فشارخون به میزان ۲۵/۳±۸/۷ میلی‌متر جیوه و کاهش ضربان قلب ۱۹/۲±۳/۸ ضربان در دقیقه شد. تزریق دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌مول *Ap5* آنتاگونیست رسپتور *NMDA* و دوزهای ۰/۵ و یک میلی‌مول *CNQX* آنتاگونیست رسپتور *AMPA* تغییری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد تحریک سیستم گلوتامینرژیک در *BST* باعث افت فشارخون و ضربان قلب می‌گردد که مشابه یافته‌های قبلی است در حالی که مهار گیرنده‌های *NMDA* و *AMPA* تغییری بر فشارخون و ضربان قلب نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که نورونهای گلوتامینرژیک در *BST* در شرایط آزمایش و با تزریق آنتاگونیست‌ها در شرایط آزمایش و فشارخون طبیعی فعالیت ناچیزی دارند و یا خاموشند.

کلیدواژه‌ها: لیمبیک سیستم - قلبی و عروقی - فیزیولوژی - رتها - گیرنده‌های *N-methyl-D-Aspartate* - گیرنده‌های *AMPA*

نویسنده مسئول:
دکتر معصومه حاتم - گروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان بندرعباس - ایران
تلفن: ۰۹۸ ۷۶۱ ۳۳۳۳۴۴۴
پست الکترونیکی: Hatam_m@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۳/۱۰/۲۴ اصلاح نهایی: ۸۴/۱/۲۲ پذیرش مقاله: ۸۴/۷/۱

مقدمه:

آمبیگوس و هسته مسیر منزوی (۶،۸) دارد. همه این هسته‌ها در کنترل اتونومیک قلب و گردش خون نقش دارند.

هسته پاراونتریکولارهیپوتالاموس همراه با هسته سوپراپتیک با ترشح وازپرسین در افزایش فشار شریانی نقش محوری دارد (۹،۱۰،۱۱). هسته وینترال مدولا نیز حاوی نورونهایی است که فعالیت آنها منجر به بروز رفلکسهایی می‌شود که در ایجاد تون عروقی و حفظ آن نقش اصلی را دارد (۱۲). هسته آمبیگوس نیز منشأ اعصاب پاراسمپاتیکی برای کنترل ضربان قلب است (۱۳،۱۴) و در نهایت هسته مسیر منزوی محل ختم

هسته *Bed nucleus stria terminalis (BST)* یکی از هسته‌های سیستم لیمبیک واقع در مغز جلویی است. این هسته در مطالعات کلاسیک به بخشهای جانبی، میانی و شکمی تقسیم شده است (۱،۲). در حالی که با تکنیکهای پیشرفته بافت شناسی و سلول شناسی به ۱۵ بخش جانبی، میانی و شکمی تقسیم می‌شود (۳). قبلاً نقش این هسته در تنظیم دمای بدن هم نشان داده شده بود (۴). از لحاظ آناتومیکی *BST* بطور ایده‌آل در محلی قرار دارد که ارتباطات مستقیمی با هسته‌ای پاراونتریکولار هیپوتالاموس (۵) هسته وینترال مدولا (۶،۷) هسته

می‌شد. نای حیوان کانول‌گذاری شد و به منظور ثبت فشارخون و ضربان قلب شریانی رانی سمت چپ با قرار دادن کاتتر پلی‌اتیلن PE.50 حاوی سالیین هیپارین کانول‌گذاری گردید.

فشارخون توسط ترانس‌دیوسر فشار هاروارد و اوسیلوگراف یونیورسال هاروارد و ضربان قلب توسط کاردیوتاگراف هاروارد بصورت پیوسته در تمام مدت آزمایش ثبت گردید. همچنین توسط یک نرم‌افزار که در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه و نصب گردیده، فشارخون و ضربان قلب از اوسیلوگراف به کامپیوتر انتقال و در آن ذخیره می‌گردید.

دمای بدن حیوان توسط کنترل‌کننده دما (Narco-Bio System, USA) در محدوده 37 ± 1 درجه سانتی‌گراد حفظ می‌گردید و سپس حیوان در موقعیت رو به شکم در استریوتاگس (Stolting USA) قرار داده شد و دو سوراخ کوچک توسط دریل در استخوان آهیانه ایجاد گردید.

تحریک شیمیایی: تحریکات شیمیایی هسته BST توسط یک میکروپپیت شیشه‌ای که به کمک میکروالکتروپولر (Stolting USA) با قطر داخلی ۴۵-۳۵ میکرومتر تهیه شده بود، انجام گرفت. میکروپپیت توسط یک لوله پلاستیکی به سرنگ انسولین وصل گردید. تزریق مواد با فشار هوای داخل سرنگ صورت می‌گرفت و حجم تزریق تمام محلولها ۵۰ نانولیترا بود و با مشاهده مستقیم حباب مایع و هوا توسط یک میکروسکوپ مخصوص با عدسی چشمی مدرج (ساخت دانشگاه UWO کانادا) کنترل گردید. مختصات BST به کمک اطلس استریوتاگسی (۱۶) به اندازه $8/2-8/74$ میلی‌متر جلو خط *intra-aural* و جانبی ۱ تا ۲ میلی‌متر از خط وسط و عمق $5/5-5/7$ میلی‌متر تعیین گردید. به منظور مطالعه همه بخشهای هسته میکروپپیت به تدریج در فواصل ۳۰۰ میکرون پس از هر تزریق پایین و به اطراف برده می‌شد. بطوری که بطور چند تزریق در هر حیوان انجام گرفت.

کلیه داروها در نرمال سالیین حل شدند بجز CNQX که ابتدا در *dimethyl sulfoxid* (Merk) حل گردید و سپس نرمال سالیین اضافه شد. آزمایشات در گروههای ذیل انجام شد:

آورانهای اولیه قلب و گردش خون است (۱۵). ارتباط هسته BST با این هسته‌ها نشان می‌دهد که BST یکی از محلهایی است که از یک سو با اعصاب سمپاتیکی و پاراسمپاتیکی و از سوی دیگر با اثر بر ترشح وازپرسین از غده نورهیپوفیز بر قلب و عروق تأثیر می‌گذارد.

هسته BST ارتباطات شناخته شده‌ای با آمیگدال دارد. تزریق کلروکبالت به BST به منظور مسدود نمودن انتقال پیام و سپس تحریک نورونهای بخش مرکزی آمیگدال پاسخهای قلبی عروقی BST را به مدت ۲۰ دقیقه پس از تزریق از بین می‌برد (۳).

بنا بر این شواهد موجود نشان می‌دهد که BST یک جزء مهم مکانیزمهای مرکزی برای تنظیم قلب و عروق است. تزریق ال‌گلوتامات به BST موجب افت فشارخون در محدوده ۶ تا ۵۵ میلی‌متر جیوه و کاهش ضربان در محدوده ۱۵ تا ۴۰ ضربه در دقیقه می‌شود (۳) اما هنوز معلوم نشده چرا فعال شدن نورونهای این هسته موجب پاسخهای کاهنده فشارخون در ضربان قلب می‌شود. برای دستیابی به این سؤال بایستی گیرنده‌ها و نوروترانسمیترها و ارتباطات نورونی در داخل خود هسته و با هسته‌های اطراف مورد بررسی قرار گیرد. این تحقیق در پاسخ به بخشی از این سؤالات انجام گرفته است.

وجود نورونها گلوتاماترژیک و نقش فیزیولوژیک گلوتامات بر فشارخون و ضربان قلب در BST نشان داده شده است. اما نقش زیرگروههای رسپتور گلوتامات یعنی رسپتور NMDA و NonNMDA تاکنون مورد مطالعه قرار نگرفته است. در بررسی حاضر بر آن شدیم تا نقش این سیستم و زیرگروههای این رسپتور را در تنظیم قلب و گردش خون مورد مطالعه قرار دهیم.

روش کار:

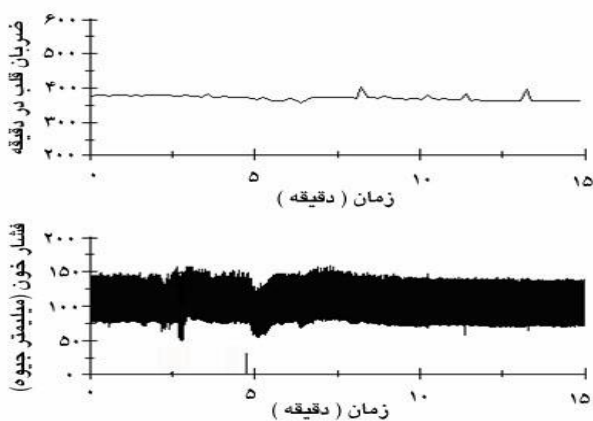
جراحی: آزمایشات بر روی ۲۲ موش صحرایی نر از نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۵۰ گرم انجام شد. حیوانات در قفس‌های چهارتایی در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با آب و غذای کافی در دسترس نگهداری می‌شدند.

حیوانات با یوروتان $1/4 \text{ g/kg}$ و دوز تکمیلی $0/7 \text{ g/kg}$ هر ۲-۱ ساعت بصورت داخل صفاقی بیهوش گردیدند. عمق بیهوشی با فشار دم و رفلکس Withdrawal بررسی

گروه آزمایشی با فاکتور زمان بعنوان *Within subject* و فاکتور *Case-control* بعنوان *between subject* مورد مقایسه قرار گرفت. در صورت معنی‌دار بودن تفاوتها، میانگین زمانی که بیشترین تفاوت را نشان می‌داد با میانگین قبل، با استفاده از *Paired-t-test* مورد مقایسه قرار گرفت. آزمونهای آماری *Paired-t-test* با استفاده از نرم‌افزار *Excel 7* و آزمونهای *ANOVA* با استفاده از *SPSS10* انجام گرفت.

نتایج:

بررسی نقش سیستم گلوتامینرژیک: برای بررسی نقش سیستم گلوتامینرژیک در تنظیم قلب و گردش خون، در اولین گروه از آزمایشات ۵۰ نانولیتتر محلول $PH=7/4$ مولار گلوتامیت در فسفات بافر سالین با $PH=7/4$ به داخل *BST* تزریق شد. در شکل ۱، یک نمونه از ثبت نشان داده شده است. کاهش فشار و ضربان قلب ۳۰ ثانیه پس از تزریق آغاز شد و حداکثر تا ۲ دقیقه ادامه داشت و تا ۱۰ دقیقه بعد به میزان اولیه برگشت. در حالی که تزریق حجم مشابهی از سالین در گروه کنترل ($n=21$) تأثیری بر فشارخون و ضربان قلب ایجاد نکرد. در شکل ۲ میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه کنترل و گلوتامیت بر حسب زمان رسم شده است.



شکل ۱- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتتر گلوتامات 0.25 مولار خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.

تزریق گلوتامیت (*L-Glutamate, Sigma*) ۰/۲۵ مولار که در محلول فسفات بافر سالین ۰/۴ مولار با $PH=7/4$ حل شده بود ($n=4$).

تزریق دوزهای ۵mM و ۲/۵mM از محلول *DL-2-amino-5-phosphopentotanic acid, Sigma* (AP5) آنتاگونیست رسپتور *NMDA*.

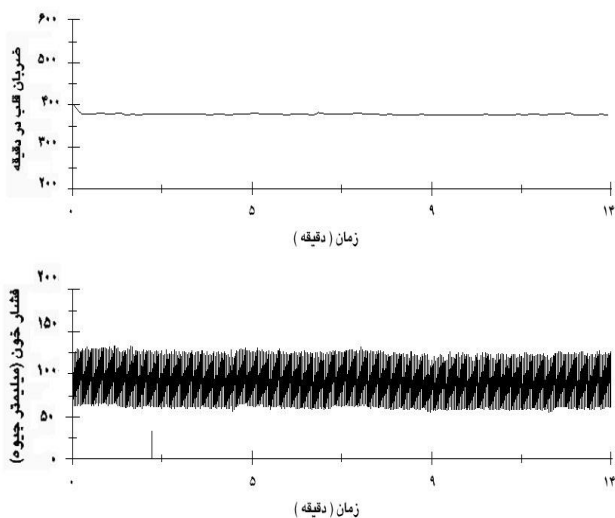
تزریق دوزهای ۰/۵mM و ۱mM از محلول *cyano-7-nitroquinoxaline-2-3-dione Sigma* (CNQX) آنتاگونیست رسپتور *AMPA*.

در گروه کنترل ($n=4$) نیز ۵۰ نانولیتتر فسفات بافر سالین ۰/۴ مولار (*Vehicle*) تزریق شد و در سه حیوان بطور جداگانه *DSMO* حلال *CNQX* تزریق گردید.

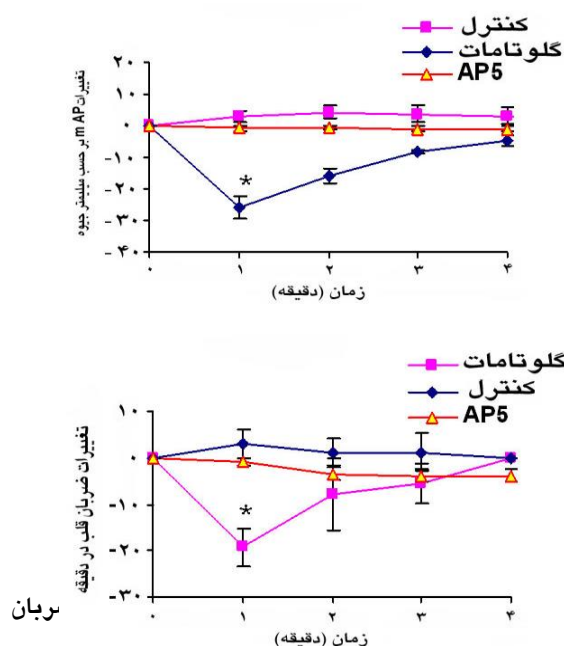
بافت شناسی: در پایان هر آزمایش از طریق پرفیوژن درون قلبی *Transcardial Perfusion* ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین هیپارین و سپس ۱۰۰ میلی‌لیتر فرمالین ۱۰٪ تزریق شد و مغز حیوان در درون جمجمه فیکس گردید و پس از چند ساعت مغز خارج شد و پس از بریدن قسمتهای اضافی منطقه موردنظر در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد و برشهای پشت سرهم (*Serial*) انجامی توسط میکروتوم انجامی (*Crayo cut 1800*) با ضخامت ۶۰ میکرون تهیه و به کمک *Neutral red* رنگ شد. پس از آن به کمک میکروسکوپ نوری محل تزریق مشاهده گردید. آزمایشات خارج از *BST* از آنالیز آماری حذف می‌شد.

جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها: ابتدا در تمام گروهها به مدت ۱۵ دقیقه فشارخون و ضربان قلب بدون هیچ تزریقی ثبت گردید تا از ثابت ماندن فشارخون اطمینان حاصل شود. سپس ثبت تا پایان هر آزمایش ادامه داشت. پس از آزمایش توسط برنامه کامپیوتر مقادیر فشار سیستول، فشار دیاستول و فشار متوسط شریانی و ضربان قلب از این برنامه به برنامه *Excel* انتقال داده شد و میانگین و خطای معیار داده‌ها در هر گروه بدست آمد.

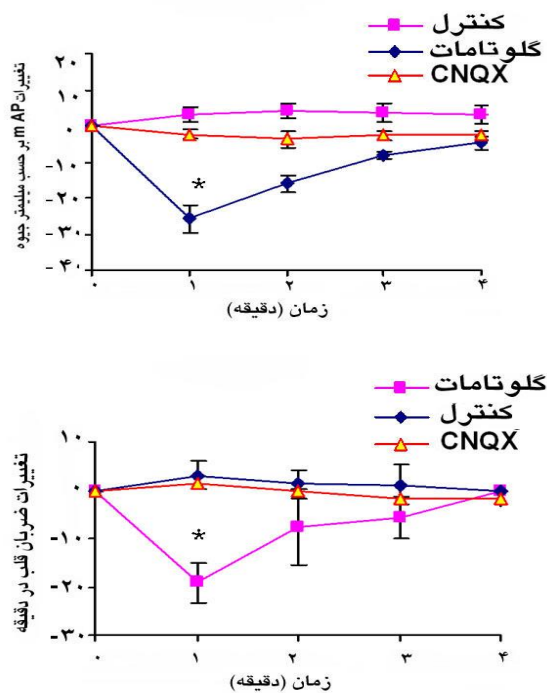
برای انجام آزمونهای آماری ابتدا تست نرمالیتی روی هر نمونه انجام گرفت و پس از اطمینان از نرمال بودن داده‌ها برای مقایسه میانگینها در داخل هر گروه از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر (*ANOVA, repeated measures*) استفاده گردید. همچنین تغییرات فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دقایق مختلف در هر



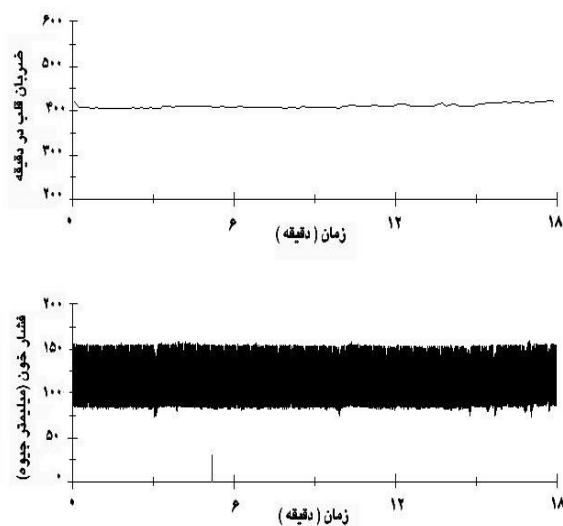
شکل ۴- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول ۵ میلی مول CNQX خط عمودی روی محور X ها نشانگر زمان تزریق است.



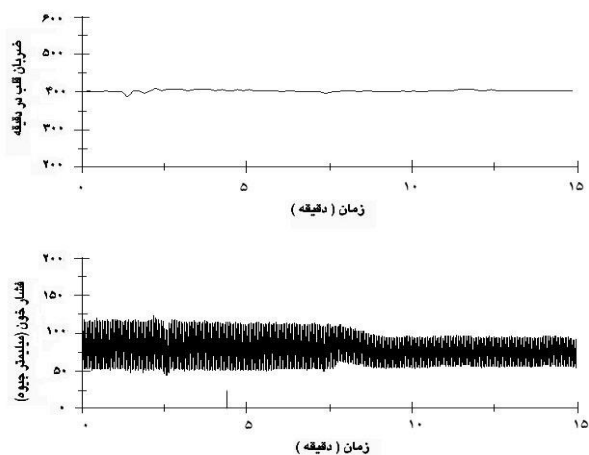
قلب B در گروههای کنترل و گلوتامات (دوز: ۵۰ نانولیتزر محلول ۲۵/۰ مولار و AP5 (5mM) مقایسه میانگین تغییرات بین گروه گلوتامات با گروههای کنترل و AP5 تفاوت معنی داری را نشان داد ستاره ها معنی دار بودن میانگین را نسبت به قبل از تزریق نشان می دهد. $P > 0.001$



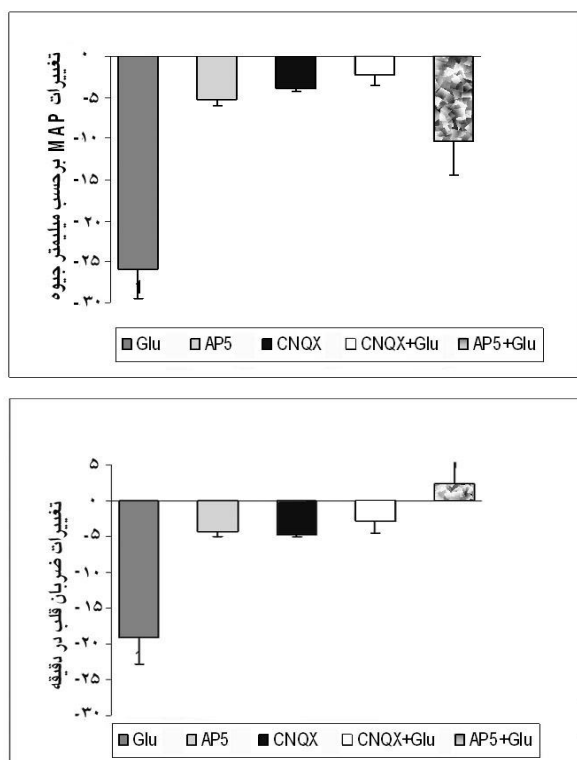
ضربان قلب B در گروههای کنترل و گلوتامات (دوز: ۵۰ نانولیتزر محلول ۲۵/۰ مولار و CNQX (1mM) مقایسه میانگین تغییرات بین گروه گلوتامات با گروههای کنترل و CNQX تفاوت معنی داری را نشان داد. ستاره ها معنی دار بودن میانگین را نسبت به قبل از تزریق نشان می دهد $P > 0.001$



شکل ۳- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب پس از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول ۵ میلی مول Ap5 خط عمودی روی محور X ها نشانگر زمان تزریق است



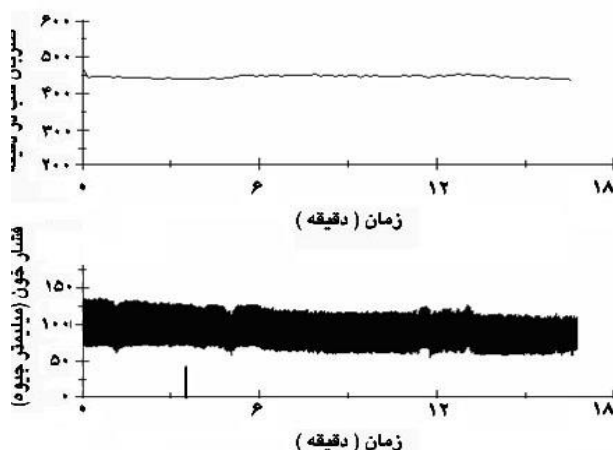
شکل ۷- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول گلوتامات و CNQX (1mM) خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.



شکل ۸- ماکزیم تغییرات در فشار متوسط شریانی A و ضربان قلب B اختلاف معنی دار بین چهار گروه با گروه گلوتامات وجود دارد.

چنانچه مشاهده می‌شود تزریق گلوتامیت موجب افت فشار متوسط شریانی به میزان $25/8 \pm 3/7$ میلیمتر جیوه و ضربان قلب به میزان $19/2 \pm 13/08$ ضربان در دقیقه اول شده است. انجام آزمون ANOVA نشانگر تفاوت معنی‌دار میانگین فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در قبل و دقایق بعد از آزمایش بود ($P < 0/001$) و مقایسه میانگین تغییرات فشار متوسط شریانی ($P < 0/001$) و ضربان قلب ($P < 0/001$) نسبت به قبل، بین گروه آزمایش و گروه کنترل نیز تفاوت معنی‌داری را نشان داد.

برای بررسی نقش زیرگروه‌های رسپتور گلوتامیت از آنتاگونیستهای رسپتور NMDA و AMPA استفاده شد. دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌مول Ap5 ($n=11$) تغییر معنی‌داری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد. در شکل ۳ یک نمونه از ثبت نشان داده شده است. همچنین تزریق دوزهای ۰/۵ و یک میلی‌مول CNQX ($n=11$) تغییر معنی‌داری در فشارخون و ضربان قلب در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد. در بافت شناسی: در شکل ۵ نقاط تزریق گلوتامات و AP5 و CNQX موارد تزریقی که خارج از BST بودند، پاسخ معنی‌داری ایجاد نکردند و در آنالیز استفاده نشدند.



شکل ۹- یک نمونه از ثبت فشار خون و ضربان قلب بعد از تزریق ۵۰ نانولیتزر محلول گلوتامات و Ap5 (5mM) خط عمودی روی محور X نشانگر زمان تزریق است.

بحث و نتیجه‌گیری:

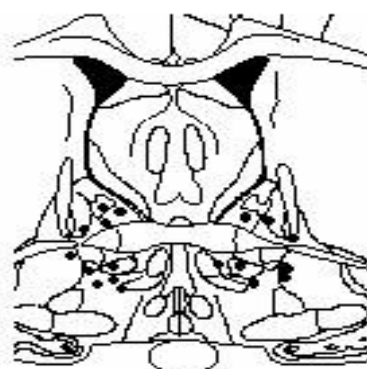
هسته BST بعنوان بخشی از هسته قدامی هیپوتالاموس است. مطالعات قبل نشان داده بود تحریک شیمیایی این هسته توسط گلوتامات منجر به افت فشارخون و ضربان قلب می‌گردد (۳).

مطالعاتی توسط Gelsema و Calaresu (۱۷) نشان داده بود که تحریک نواحی جانبی BST فشارخون و ضربان قلب را کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگری توسط Janssen, Ciriello نشان داده شد که تحریک شیمیایی همه بخشهای BST باعث افت فشارخون می‌شود. این نوروهای در نواحی پشتی و جانبی و قدامی رابط قدامی قرار دارند (۳).

مطالعات فارماکولوژی در درون این هسته نشان داد که پاسخهای کاهنده فشارخون به علت مهار فیبرهای تنگ‌کننده سمپاتیک رگی و کاهش ضربان قلب به علت فیبرهای سمپاتیکی قلبی می‌باشد. زیرا تزریق داخل وریدی آتروپین برای مهار رسپتورهای موسکاربینی پاراسمپاتیکی تأثیری بر این پاسخها ندارد. در حالی که تزریق داخل وریدی هگزامتوفیوم آنتاگونیست رسپتور نیکوتینی گانگلیونی و به دنبال آن تحریک BST با گلوتامات پاسخهای مهاری BST را از بین می‌برد (۳).

این یافته‌ها نشان می‌دهد که نقش BST در کاهش فشارخون و ضربان قلب به دلیل مهار سیستم سمپاتیک است. با توجه به اینکه BST پیامهای خود به عروق را از طریق هسته ventrolateral medalla VLMS ارسال می‌کند، به نظر می‌آید که BST موجب تغییر در فعالیت نوروهای تحریکی - سمپاتیکی VLM (۶،۷) می‌شود. در تأیید این فرضیه قطع ارتباط سیناپسی توسط کلرور کبات در VLM و به دنبال آن تحریک BST با گلوتامات تغییری در فشارخون ایجاد نکرد (۱۸).

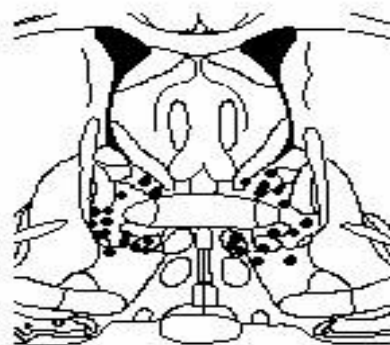
با توجه به اینکه فیبرهای مرکزی و همچنین نقش BST در کنترل هموستاتیک بدن ناشناخته مانده است، در این تحقیق برای اولین بار به منظور بررسی تأثیر گلوتامات اندروژن و تأثیر زیرگروه‌های رسپتور گلوتامات بر قلب و عروق از AP5 بعنوان آنتاگونیست رقابتی رسپتور NMPA استفاده شد. نتایج بدست آمده نشان داده که مهار رسپتورهای NMDA و AMPA



Bregma -0.26 mm



Bregma -0.3 mm



Bregma -0.4 mm

شکل ۹- مناطق تزریق گلوتامات و Ap5 و CNQX و گلوتامات + Ap5 و گلوتامات + CNQX

سپاسگزاری:

این تحقیق در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی هرمزگان انجام شد که بر خود لازم می‌دانم مراتب سپاس عمیق خود را از جناب آقای دکتر علی نسیمی عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان که نرم‌افزار این تحقیق را تهیه و نصب نمودند و خانم شهین نامدار کارشناس گروه اعلام نمایم. همچنین هزینه‌های انجام آن توسط معاونت پژوهشی دانشگاه هرمزگان پرداخت شد که بدینوسیله قدردانی می‌شود.

سیستم گلوتامتریژیک تغییر معنی‌داری در فشارخون و ضربان قلب نداشت. در حالی که نشان داده شده که تحریک نورونهای BST توسط گلوتامات اگزوژن باعث مهار اعصاب سمپاتیک می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که در محدوده فشار طبیعی در BST گلوتامات اندوژن ترشح نمی‌شود. در آزمایشگاه ما تحقیقات جداگانه‌ای در یکی دیگر از هسته‌های سیستم لیمبیک به نام Horizontal limb of diagonal band of broca (HDB) انجام شده بود که نتایج مشابهی با تحقیق حاضر دارد. این دو هسته از لحاظ آناتومیکی در مجاورت یکدیگر هستند و ارتباطات نورونی فراوانی بین این دو بخش موجود است (۴،۱۹). به نظر می‌آید که هر دو این بخشها هماهنگ و مشابه در کنترل عصبی قلب و گردش خون ایفای نقش می‌نمایند.

References**منابع**

1. Berman AL, Jones EG. The thalamus and the basal telencephalon of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Madison: University of Wisconsin Press; 1982.
2. Bleier R. The hypothalamus of the cat: A cytoarchitectonic atlas in the Horsley-Clarke coordinates. Baltimore: The Johns Hopkins Univ Press; 1961.
3. Ciriello J, Janssen SA. Effect of glutamate stimulation of bed nucleus of the stria terminalis on arterial pressure and heart rate. *Am J Physiol.* 1993; 265. (*Heart Circ Physiol.* 34):H1516-1522.
4. Mathieson WB, Federico P, Veale WL, Pittman QJ. Single-unit activity in the bed nucleus of the stria terminalis during fever. *Brain Res.* 1989; 486 (1):49-55.
5. Sawchenko PE, Swanson LW. The organization of forebrain afferents to paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *J comp Neurol.* 1983; 218(2):121-144.
6. Holstege G, Meiners L, Tan K. Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons and medulla oblongata in the cat. *Exp Brian Res.* 1985; 58(2):379-391.
7. Phelix CF, Paull WK, Hartle DK. Immunocytochemistry and electrical stimulation of bed nucleus of stria terminalis: connections with medullary cardiovascular regulatory centers in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Soc Neurosc Abstr.* 1990; 16:557.
8. Holstege G, Graveland G, Bijker-Biemoed C, Schuddeboom I. Location of motorneurons innervating soft palate, pharynx and upper esophagus. Anatomical evidence for a possible swallowing center in the pontine reticular formation. *Brain Behav Evol.* 1983; 23:47-62.
9. Gray TS, Magnuson DJ. Neuropeptide neuronal efferents from the bed nucleus of the stria terminalis and central amygdaloid nucleus to the dorsal vagal complex in the rat. *J Comp Neurol.* 1987; 262(3):365-374.
10. Caverson MM, Ciriello J. Contribution of paraventricular nucleus to afferent renal nerve pressor response. *Am J Physiol.* 1988; 254 (3 pt 2):R531-543.

11. Ciriello J. Contribution of forebrain mechanisms in the maintenance of deoxycorticosterone acetate –self hypertension. *Clin Exp Hypertens Part A Theory Pract* 10; 1988: 169-178.
12. Ciriello J, Calaresu FR. Role of paraventricular and supraoptic nuclei in central cardiovascular regulation in the cat. *Am J Physiol*. 1980; 239(1):R137-142.
13. Zhang TX, Ciriello J. Effect of paraventricular nucleus lesions on arterial pressure and heart rate after aortic baroreceptor denervation in the rat. *Brain Res*. 1985; 341:101-109.
14. Ciriello J, Calaresu FR. Distribution of vagal cardioinhibitory neurons in the medulla of the cat. *Am J Physiol*. 1980; 238(1):R57-64.
15. Ciriello J, Caverson MM, Polosa C. Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res*. 1986;396(4):359-391.
16. Paxions G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates (2nd ed). New York: Academic. 1985.
17. Gelsema AJ, Calaresu FR. Chemical microstimulation of the septal area lowers arterial pressure in the rat. *Am J Physiol*. 1987; 252(4 pt 2):R760-767.
18. Giancola SB, Roder S, Ciriello J. Contribution of caudal ventrolateral medulla to the cardiovascular responses elicited by activation of bed unclous of the stria terminalis. *Brain Res*. 1993; 606(1):162-166.
19. Wilkinson MF, Mathieson WB, Pittman QJ. Interleukin-1 β has excitatory effects on neurons of the bed nucleus of the stria terminalis. *Brain Res*. 1993; 625(2):342-346.