مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره پانزدهم/ پائیز ۱۳۸۹/ ۳۹-۲۹

برهمکنش رسپتورهای D2 دوپامینی و NMDA در هیپوکامپ پشتی موش صحرایی در تست اضطراب ماز بعلاوه ای شکل مرتفع

محمد ناصحی[۱]، مرتضی پیری[۲]، مهناز پورنقشبند[۳]، مریم السادات شاهین[۴]، محمد رضا زرین دست [۵]

۱-استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، سمنان، ایران (مؤلف مسؤول)، تلفن: ۶۶۳۵۴۸۹۴-۰۲۱ bionasehi@gmail.com

۲- مربی گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران

۳- دانشجوی دکترای داروسازی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی، تهران، ایران

۴- کارشناس زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری و عضو باشگاه پژوهشگران جوان، تهران، ایران

۵- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده است که گلوتامات و دوپامین در اضطراب دخیل می‌باشند. بعلاوه، برهمکنش بین رسپتورهای دوپامینی و NMDA در زمینه تعدیل برخی رفتارها اثبات شده است. در این مطالعه نقش گیرنده‌های دوپامینی D2 در رفتار شبه اضطرابی القاء شده با مهار گیرنده‌های NMDA در موشهای صحرایی نر ویستار بررسی شده است.

روش بررسی: موش‌های صحرایی با تزریق درون صفاقی کتامین هیدروکلراید، بعلاوه زایلزین بیهوش شدند و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول در ناحیه هیپوکامپ پشتی قرار داده شد. به تمامی حیوانات قبل از شروع آزمون رفتاری، برای بهبودی یک هفته فرصت داده شد. ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع برای سنجش رفتارهای شبه اضطرابی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق MK801 (۲ میکروگرم بر موش) به داخل ناحیه CA1 باعث القاء اثرات ضد اضطرابی می‌شود. تزریق سولپیراید (۰/۲۵، ۰/۵ و ۰/۷۵ میکروگرم بر موش) خود اثری بر روی رفتارهای شبه اضطرابی نمی‌گذارد، اما استفاده از همین دوزهای سولپیراید، پنج دقیقه قبل از دوز مؤثر MK801 اثرات ضداضطرابی MK801 را مهار می‌نماید.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که ناحیه CA1 هیپوکامپ نقش مهمی در اثرات ضد اضطرابی MK801 دارد و اثرات ضد اضطرابی آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA تا حدودی از طریق گیرنده‌های D2 هیپوکامپ پشتی میانجی‌گری می‌شود.

کلید واژه‌ها: هیپوکامپ پشتی، MK801، سولپیراید، اضطراب، ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع

وصول مقاله: ۸۹/۴/۱۳ اصلاحیه نهایی: ۸۹/۷/۱۹ پذیرش مقاله: ۸۹/۸/۱

مقدمه

مطالعات قبلی نشان می‌دهد که هیپوکامپ در پردازش اطلاعات، تعدیل فرآیندهای حسی- حرکتی و اضطراب دخیل می‌باشد. تحریک شدید سلول‌های هیپوکامپ باعث اختلال در برخی از اعمال هیپوکامپ از جمله پردازش محرک‌های حسی می‌شود. گزارشاتی وجود دارد که بیان می‌کند، این حالت تحریک بیش از حد طبیعی هیپوکامپ در بیماری اسکیزوفرنی و برخی از اختلالات اضطرابی وجود دارد (۱). با توجه به اینکه سیستم گلوتاماترژیک اصلی‌ترین سیستم دخیل در هیپوکامپ می‌باشد و بیشتر نورونهای موجود در هیپوکامپ گلوتاماتی می‌باشند. بنابراین این احتمال وجود دارد که تزریق داروهای مختلف به داخل هیپوکامپ، میزان رهایش گلوتامات از این نورون‌ها را تغییر داده و به تبع آن باعث تغییر در فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی شود. مطالعات نشان می‌دهند که بیشتر اعمال

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

گلوتامات در مغز توسط گیرنده‌های یونوتروپیک NMDA و AMPA میانجی‌گری می‌شوند (۳و۲) و این گیرنده‌ها در اعمال شناختی مختلف نظیر حافظه، یادگیری و اضطراب نقش دارند. مطالعات همچنین مشخص نموده است که این گیرنده‌ها نقش مهمی در بیماری اسکیزوفرنی دارند (۱). در دو دهه اخیر تحقیقات زیادی در زمینه تولید داروهایی که بتوانند انتقال پیام‌های تحریکی در مغز را کنترل کنند، انجام گرفته است، اما پراکندگی وسیع گیرنده‌های یونوتروپیک و دخالت آنها در اعمال هموستاتیکی حیاتی باعث شده تا مهار مستقیم این گیرنده‌ها از نظر کلینیکی میسر نباشد (۴). از طرف دیگر دوپامین یکی از تعدیل کننده‌های عصبی می‌باشد که ترس و اضطراب را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مشخص شده است که گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 هر دو در میانجی‌گری اضطراب نقش دارند (۵). مطالعات پیشین همچنین نشان می‌دهند،که میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (۶). اثرات متضادی در مورد نقش سیستم دوپامینی در اضطراب گزارش شده است، به گونه‌ای که در مطالعات مختلف اثرات اضطراب‌زایی و ضد اضطرابی برای آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های دوپامینی گزارش شده است. مطالعات قبلی نشان می‌دهد که آپومورفین (آگونیست غیر اختصاصی گیرنده‌های D1 و D2) باعث القاء اضطراب می‌شود، که این اضطراب توسط سولپیراید آنتاگونیست گیرنده‌های D2 مهار می‌شود اما آنتاگونیست گیرنده D1 اثری بر پاسخ اضطرابی القاء شده با آپومورفین ندارد. بنابراین پیشنهاد شده است که گیرنده‌های D2 دوپامینی در فرآیند ترس و اضطراب نقش مهمتری از گیرنده‌های D1 دوپامینی دارند (۸ و۷).

با توجه به اینکه بین سیستم گلوتاماتی و دوپامینی در مغز در زمینه رفتاری برهمکنش وجود دارد و نورون‌های گلوتاماترژیک هیپوکامپ توسط نورون‌های دوپامینرژیک عصب‌دهی می‌شوند و با در نظر داشتن این نکته که رسپتورهای دوپامینی در هیپوکامپ حضور دارند، این احتمال وجود دارد که بین سیستم گلوتاماترژیک و گیرنده‌های دوپامینی در زمینه رفتار اضطرابی، در هیپوکامپ برهمکنش وجود داشته باشد. لذا با توجه به مطالعات پیشین که پیشنهاد نموده‌اند که گیرنده‌های D2 در زمینه رفتار اضطرابی بیش از گیرنده‌های D1 دوپامینی حائز اهمیت می‌باشند، در این مطالعه برای اولین بار برهمکنش بین گیرنده‌های دوپامینی D2 با سیستم گلوتاماترژیک در زمینه رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پشتی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی که در پژوهشکده علوم شناختی (تهران ـ ایران) انجام گرفت، از ۱۰۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که در ۱۳ گروه هشت تایی قرار گرفته بودند، استفاده شد. موش‌ها از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند و وزن تقریبی موش‌های استفاده شده در این مطالعه ۲۵۰-۲۰۰ گرم بود. حیوان‌ها به حیوانخانه تحقیقاتی منتقل شده، در هر قفس ۵ سر موش قرار داده شد. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یکبار قفس موشها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین۳ ± ۲۲ درجه سانتیگراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوانخانه تطبیق دهند. در طول یک هفته به منظور جلوگیری از تنش

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

کار، هر روز حیوانها Handling می‌شدند. هر حیوان فقط یک بار استفاده شده و در گروه هشت تایی قرار داده می‌شد. همه آزمایش‌ها در طول روز انجام می‌شد.

داروها

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از MK801 که به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA عمل می‌کند (تاکریس) و سولپیراید که به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی عمل می‌نماید (سیگما). MK801 بلافاصله قبل از آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل شد و سولپیراید در محلول حاملی حل شد که یک قطره اسید استیک گلاسیال در داخل پنج میلی‌لیتر سالین داشت.

روش جراحی و کانول‌گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی

موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید [1] (۵۰ mg/kg) بعلاوه زایلزین [2] (۴ mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از بیهوشی، حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول راهنمای (G ۲۲)[3] به صورت دو طرفه یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) قرار داده شدند (۹). مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی برابر (AP = −۳/۲ ، ML = ±۲ ، V = −۳) می‌باشد. بعد از قرار دادن کانول‌ها در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندان پزشکی کانول‌های راهنما در جای خود محکم شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌های راهنما در طی آزمایش در داخل کانولهای راهنما کانول‌های (G ۲۷) قرار داده شدند. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو به حیوان اجازه داده شد ۵ تا ۷ روز دوره بهبودی پس از جراحی[4] را به منظور رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی توسط جراحی سپری کرده به حالت عادی خود برگردد.

تزریق درون مغزی دارو

برای تزریق دارو از کانول (G ۲۷) دندانپزشکی به طول ۱۱ میلی‌متر، (یک میلی‌متر بزرگ‌تر از کانول راهنما) به منظور دسترسی دقیق به ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی و جلوگیری از آسیب آن استفاده شد. این سر سوزن به کت دان تیوپ[5] نوزاد (شماره ۴) متصل بود. برای تزریق از سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتر استفاده شد. در مرحله تزریق پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن G ۲۷ دندانپزشکی در داخل کانول راهنما G ۲۲ قرار داده شده، در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۹۰-۶۰ ثانیه تزریق شد. این زمان به منظور کسب اطمینان از ورود دارو به مغز و جلوگیری از خروج آن از کانول راهنما در نظر گرفته شد. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش یک میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

دستگاه تست اضطراب و نحوه انجام تست رفتاری

برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع[6] استفاده شد. اساس این ارزیابی مدل پلو[7] و فایل [8] است که بر پایه دو غریزه طراحی شده است: یکی حس جستجوگرانه جوندگان، و دیگری احتراز از محیط‌های باز و روشن. در این روش

1- ketamine hydrochloride
2- xylazine
3- gauge

4- recovery
5- cat down tupe
6 - elevated plus-maze
7 - Pellow
8 - File

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

حیوان بیشتر تمایل دارد وقت خود را در بازوهای بسته بگذراند.

این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) است. ابعاد بازوی باز و بسته ۱۰×۵۰ است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته دیوارهایی به بلندی ۴۰ سانتی‌متر قرار دارد. برای جلوگیری از سقوط موشهای صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوی باز لبه هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده است. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتیمتر منتهی می‌شود. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد. موشها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. نور مناسب به وسیله یک لامپ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتیمتری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین می‌شد. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمتهای مختلف ماز حرکت می‌کرد، چهار پارامتر به روش مشاهده اندازه‌گیری می‌شد: تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شد، مدت زمانی که حیوان در بازوی باز می‌ماند و مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته می‌ماند. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شده است. برای هر حیوان درصد ورود به بازوی باز[9] و درصد زمان ماندن در بازوی باز[10] به طریق زیر محاسبه شد.

$$\text{درصد ورود به بازوی باز} = \left(\frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی بسته + تعداد ورود به بازوی باز}}\right) \times ۱۰۰$$

$$\text{درصد ماندن در بازوی باز} = \left(\frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت ماندن در بازوی باز + مدت ماندن در بازوی بسته}}\right) \times ۱۰۰$$

افزایش معنادار این دو پارامتر نشان دهنده کاهش اضطراب در این تست است. البته عامل در صد ورود به بازوی باز (%OAE) نسبت به فاکتور درصد زمان حضور در بازوی باز (%OAT) در ثبت رفتارهای اضطرابی و ضداضطرابی حیوان دارای حساسیت کمتری است.

بافت شناسی

پس از کشتن حیوانها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۰/۵ µl) به درون هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از یک هفته با استفاده از تیغ جراحی در محل ورود کانول به درون مغز برشهایی داده شده، محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس و واتسون استفاده می‌شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر اطلاعات حاصل از حیوان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

تیمارهای دارویی و آزمایشات انجام شده

اثر MK801 در ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی در موش صحرایی:

چهار گروه حیوان در آزمایش بکار رفت، گروه اول سالین و سه گروه باقیمانده مقادیر مختلف MK801 (۰/۵، ۱ و ۲ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق از موشها تست اضطراب به عمل آمد.

9. Open Arm Entries (%OAE)
10. Open Arm Times (%OAT)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

اثر سولپیراید آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 درناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی در موش صحرایی:

چهار گروه حیوان در آزمایش بکار رفت، گروه اول سالین و سه گروه باقیمانده مقادیر مختلف سولپیراید (۰/۲۵ ، ۰/۵ و ۰/۷۵ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق از موش‌ها تست اضطراب به عمل آمد.

برهمکنش سولپیراید و MK801 در زمینه رفتار اضطرابی:

پنج گروه حیوان در آزمایش بکار رفت، در مرحله اول گروه اول سالین و چهار گروه باقیمانده مقادیر مختلف سولپیراید (۰، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند، پنج دقیقه بعد از تزریق اول تزریق دوم به صورت درون مغزی انجام گرفت. گروه اول مثل مرحله اول سالین دریافت نمود و چهار گروه باقیمانده دوز مؤثر MK801 (۲ میکروگرم بر موش) را دریافت کردند، پنج دقیقه بعد از تزریق دوم تست اضطراب از موش‌ها به عمل آمد.

تجزیه و تحلیل آماری

در همه آزمایش‌ها درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز به عنوان ملاک رفتار اضطرابی اندازه‌گیری شد. همچنین میزان فعالیت حرکتی حیوان نیز به صورت همزمان اندازه‌گیری گردید. نمره هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± S.E.M) ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس[11] یکطرفه و آزمون توکی[12] استفاده گردید. اختلاف در سطح P<۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزار ma Sig Plot استفاده شد.

یافته‌ها

اثر MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA در ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی:

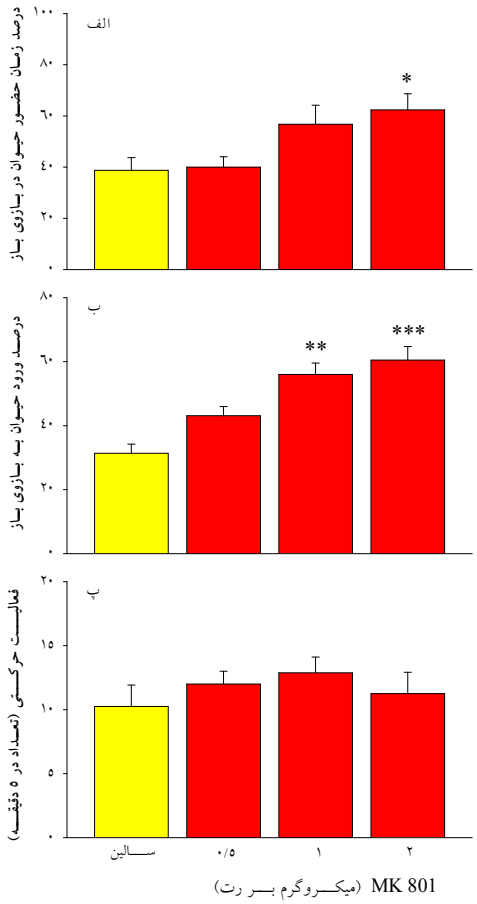
نتایج آنالیز واریانس یک طرفه مشخص نمود که تزریق مقادیر مختلف MK801 به ناحیه هپوکامپ پشتی به صورت معنی‌دار درصد زمان حضور در بازوی باز [F(۳، ۲۸)= ۷/۳۹، P<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳ ،۲۸) =۱۲/۴۷، P<۰/۰۰۱] را افزایش می‌دهد، اما بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثر معنی‌داری ندارد [F (۳،۲۸)=۰/۹۴، P>۰/۰۵]. این نتایج نشان دهنده ضد اضطراب بودن داروی MK801 می‌باشد. بعلاوه آزمون مکمل توکی نشان داد که افزایش درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز در دوز (۲ میکروگرم بر موش) از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد (نمودار ۱).

اثر سولپیراید آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 در ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی در موش صحرایی:

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه مشخص نمود که تزریق سولپیراید در دوزهای استفاده شده در این تحقیق

11- ANOVA
12- Tukey ś test

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]



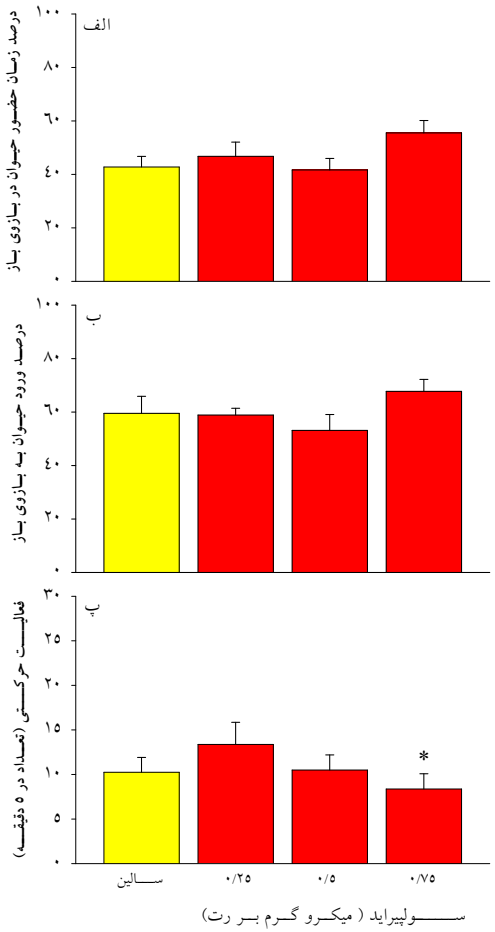
نمودار ۱: اثر تزریق MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان . ***P<۰/۰۰۱، **P<۰/۰۱، *P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین می‌باشد.

به ناحیه هیپوکامپ پشتی اثر معنی‌داری بر درصد زمان حضور در بازوی باز [P>۰/۰۵، ۱/۴۲= (۲۸، ۳) F]، درصد ورود به بازوی باز [P>۰/۰۵، ۱/۷۴= (۲۸، ۳) F] و فعالیت حرکتی حیوان ندارد [p>۰/۰۵ ، ۱/۱۶= (۲۸، ۳) F]، داشته است (نمودار ۲).

اثر تزریق سولپیراید در حضور MK801 بر رفتار اضطرابی:

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه مشخص نمود که بکار بردن دوزهای مختلف سولپیراید قبل از دوز مؤثر MK801، جلوی اثرات ضد اضطرابی MK801 را می‌گیرد، به گونه‌ای که درصد زمان حضور در بازوی باز [P<۰/۰۰۱، ۱۷/۶۷= (۲۸، ۳) F] و فعالیت حرکتی جاندار [P<۰/۰۵، ۳/۱= (۲۸، ۳) F] به طور معنی‌دار

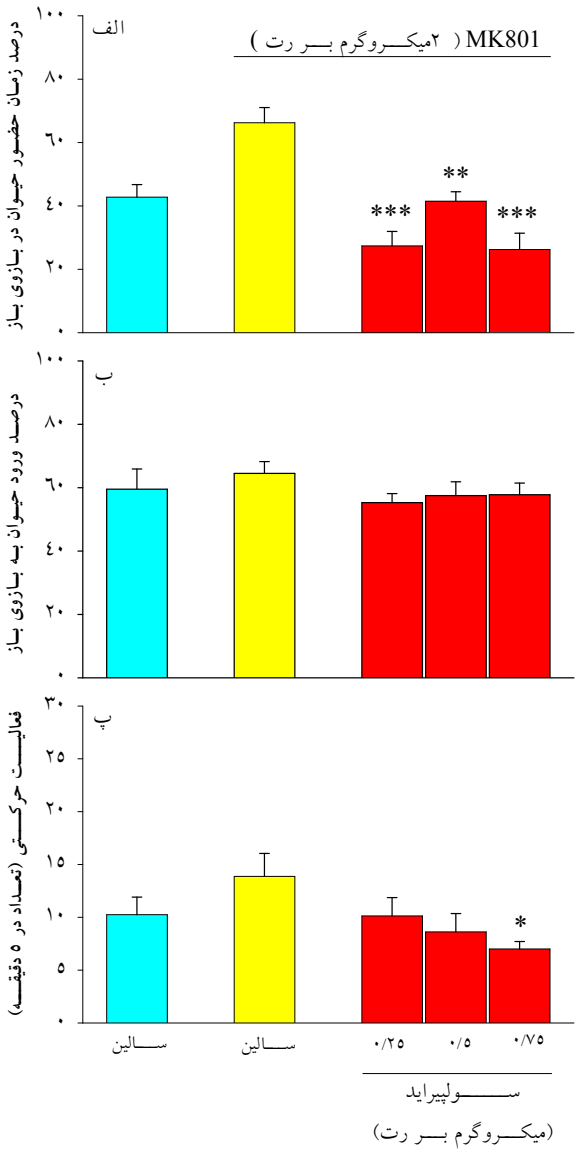
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]



نمودار ۲: اثر تزریق سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده D2 بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان . ۰/۰۵ >P* در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین می‌باشد .

تغییر می‌نمایند بدون اینکه روی درصد ورود به بازوی باز [P>۰/۰۵، ۱/۳۴= (۲۸ ،۳) F] اثر معنی‌داری داشته باشد. آزمون مکمل توکی مشخص نمود که تمامی دوزهای بکار رفته سولپیراید (۰/۲۵ ، ۰/۵ و ۰/۷۵ میکروگرم بر موش) به طور معنی‌دار درصد زمان حضور در بازوی باز را کاهش می‌دهند و فقط دوز بالای سولپیراید فعالیت حرکتی را به طور معنی‌دار افزایش می‌دهد (۰/۷۵ میکروگرم بر موش)، (نمودار ۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]



نمودار ۳: اثر تزریق MK801 در غیاب و حضور سولپیراید بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان . ۰/۰۰۱ >P*، ۰/۰۱ >P**، ۰/۰۵ >P* در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین/ سالین می‌باشد.**

بحث

هدف این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی ناشی از مهار گیرنده‌های NMDA می‌باشد. یافته‌های ما نشان می‌دهند که تزریق آنتاگونیست گیرنده NMDA (MK801) به هیپوکامپ پشتی، درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را افزایش می‌دهد بدون اینکه بر روی فعالیت حرکتی اثر معنی‌داری داشته باشد، این یافته‌ها نشان دهنده اثرات ضد اضطرابی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

MK801 در هیپوکامپ پشتی می‌باشد. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تزریق سیستمیک MK801 و فنسیکلیدین دو آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده‌های NMDA در تست‌های مختلف اضطراب، از جمله در تست اضطراب ماز بعلاوه‌ای شکل باعث القاء پاسخ ضد اضطرابی می‌شود (۱۱ و۱۰ و۳ و ۲). مقایسه نتایج بدست آمده در این تحقیق با مطالعات قبلی نشان می‌دهد که هیپوکامپ پشتی یکی از نواحی مهمی می‌باشد که آنتاگونیست‌های گیرنده‌های NMDA اثرات ضد اضطرابی خود را اعمال می‌نمایند. نتایج بدست آمده در این تحقیق توسط مطالعات قبلی که نشان داده‌اند، فعال شدن گیرنده‌های گلوتاماتی باعث القاء اضطراب می‌شود نیز تائید می‌گردد (۱۲). جمع‌بندی یافته‌های فوق نشان می‌دهد که شدت انتقال پیام‌های گلوتاماترژیک در اضطراب نقش دارد و داروهایی که انتقال پیام‌های گلوتاماترژیک را تقویت می‌نمایند دارای اثرات اضطراب‌زایی می‌باشند، در حالیکه داروهایی که موجب تضعیف انتقال پیام‌های گلوتاماترژیک می‌شوند دارای اثرات ضد اضطرابی می‌باشند. با وجود مشخص بودن اثر تزریق سیستمیک MK801، مطالعات تکمیلی برای تعیین جایگاه اثر این دارو در مغز الزامی به نظر می‌رسد. مشخص شده که هیپوکامپ و آمیگدال می‌توانند رفتارهای هیجانی و شناختی را به طور همزمان تحت تأثیر قرار دهند. بنابراین با توجه به تراکم بالای نورون‌های گلوتاماتی و گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ پشتی، در این مطالعه احتمال اینکه بخشی از اثرات ضد اضطرابی MK801 از طریق هیپوکامپ پشتی میانجی‌گری شود مورد بررسی قرار گرفت؛ که نتایج ما نشان دهنده این می‌باشد که رسپتورهای NMDA هیپوکامپ در زمینه رفتارهای هیجانی حائز اهمیت می‌باشند وبه نظر می‌رسد دارای جایگاه کلیدی باشند که MK801 از طریق آن اثرات ضداضطرابی خود را اعمال می‌نماید.

نتایج این تحقیق همچنین نشان می‌دهد که آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 (سولپیراید) در دوزهای بکار رفته در این تحقیق اثری بر روی رفتار اضطرابی حیوان ندارد و درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌دهد. این یافته‌ها می‌تواند نشان دهنده این موضوع باشد که در شرایط طبیعی سیستم دوپامینی هیپوکامپ پشتی اثر فیزیولوژیکی بر روی پاسخ اضطرابی حیوان ندارد. مطالعات ما همچنین مشخص نمود که علیرغم اینکه تزریق سولپیراید به هیپوکامپ پشتی به تنهایی اثری بر روی رفتار اضطرابی ندارد، اما می‌تواند اثرات ضد اضطرابی القاء شده با آنتاگونیست گیرنده NMDA را مهار نماید. مطالعات قبلی مشخص نموده‌اند که مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک در اثرات داروها بر روی اضطراب دخیل می‌باشند. مدارک قابل توجهی وجود دارند که نشان می‌دهند مسیرهای دوپامینی مزوآکومبنس و مزوکورتکس که جزئی از مسیرهای مزوکورتیکولیمبیک هستند در فرآیند اضطراب دخیل می‌باشند. همچنین به نظر می‌رسد که نورون‌هایی که از هیپوکامپ به پرفرونتال کورتکس و هسته آکومبنس می‌روند بخشی از شبکه عصبی باشند که در اضطراب نقش دارند (۱۴و۱۳). دوپامین اثرات خود بر اضطراب را از طریق رسپتورهای دوپامینی گروه D1 و D2 اعمال می‌نماید. رسپتورهای گروه D1 که شامل رسپتور D1 و D5 می‌شود و رسپتورهای گروه D2 شامل رسپتور D2 ، D3 و D4 می‌شود. مدارکی وجود دارند که نشان می‌دهند که اهمیت گیرنده‌های دوپامینی D2 در زمینه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

رفتار اضطرابی بیش از گیرنده‌های دوپامینی D1 می‌باشد (۱۵).

برخی مطالعات نشان می‌دهند که دوپامین یک تنظیم‌کننده مهم تحریک‌پذیری نورونی و تغییر شکل سیناپسی وابسته به گلوتامات در کورتکس پرفرونتال می‌باشد (۱۷و۱۶). ورودیهای دوپامینرژیک که به پرفرونتال و هیپوکامپ وارد می‌شوند نقش مهمی در فرآیندهای شناختی نظیر حافظه فعال و تغییر شکل سیناپسی دارند (۱۸و۱۶). مطالعات الکتروفیزیولوژیکی نشان می‌دهند که فعال شدن رسپتورهای دوپامینی D1 باعث تقویت پاسخ میانجی‌گری شده با گیرنده NMDA در پرفرونتال می‌شوند و به تبع آن مهار گیرنده‌های D1 پاسخ ایجاد شده با مهار گیرنده‌های NMDA را تقویت می‌نماید (۱۹). گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 اثر متضادی را بر روی پیک‌های ثانویه درون سلولی اعمال می‌نمایند. فعال شدن گیرنده‌های D1 باعث افزایش cAMP در داخل سلول می‌گردد، در حالیکه فعال شدن گیرنده‌های D2 سطح cAMP داخل سلولی را کاهش می‌دهد به همین دلیل اکثر پاسخ‌های فیزیولوژیک ایجاد شده توسط این دو گیرنده عکس همدیگر می‌باشند. در صورت قبول کردن این ایده می‌تواند بیان داشت که آنتاگونیست گیرنده D2 بر خلاف آنتاگونیست گیرنده D1 نه تنها پاسخ ایجاد شده با آنتاگونیست NMDA را تقویت نمی‌نماید، بلکه با آن مقابله نیز می‌نماید. به همین دلیل نیز سولپیراید پاسخ ضد اضطرابی القاء شده با MK801 را مهار می‌نماید.

نتیجه‌گیری

نتایج بدست آمده در این تحقیق نشان داد که MK801 دارای اثرات ضد اضطرابی می‌باشد و هیپوکامپ پشتی یکی از جایگاه‌های کلیدی است که MK801 اثرات ضد اضطرابی خود را اعمال می‌نماید. همچنین نتایج ما روشن کرد که با وجود اینکه گیرنده‌های دوپامینی D2 هیپوکامپ پشتی در شرایط فیزیولوژیک نقشی در رفتار اضطرابی ندارد ولی مهار این گیرنده‌ها با سولپیراید می‌تواند جلوی اثرات ضد اضطرابی MK801 را بگیرد. این مشاهدات نشان دهنده وجود برهمکنش در زمینه رفتار اضطرابی بین گیرنده‌های NMDA و گیرنده‌های دوپامینی D2 می‌باشد و نشان می‌دهد که بخشی از اثرات ضد اضطرابی که با مهار گیرنده‌های NMDA بروز می‌یابد از طریق گیرنده‌های D2 دوپامینی میانجی‌گری می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات پرسنل محترم پژوهشکده علوم شناختی (تهران- ایران) که ما را انجام این پژوهش یاری نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. Neuron 2003; 40: 881-884.
2. Bertoglio LJ, Carobrez AP. Anexiolytic-like effects of NMDA/glycine-B receptor ligands are abolished during the elevated plus-maze trial 2 in rats. Psychopharmacology 2003; 170: 335-342.
3. Engin E,Treit D, Dickson CT. Anxiolytic-and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. Neuroscience 2009; 161: 359-369.
4. Homayoun H, Moghaddam B. Group 5 metabotropic glutamate receptors: Role in neuronal activity and relevance to cognition. European Journal of Pharmacology 2010; 639: 33-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]

5. Adriani W, Felici A, Sargolini F,Roullet P, Usiello A, Oliverio A, and et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. Experimental Brain Research 1998; 123: 52-59.
6. Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. J Neurosci 1996; 16: 4787-98.
7. Tseng KY, O Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. Journal of Neuroscience 2004; 24: 5131.
8. Del Arco A,Mora F. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2008; 90: 226-235.
9. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. Academic Press. London. UK. 2007. 101-105.
10. Jessa M, Nazar M, Bidzinski A, Plaznik A. The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety. European Neuropsychopharmacology 1996; 6: 55-61.
11. Wiley JL, Cristello AF, Balster RL. Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. European Journal of Pharmacology 1995; 294: 101-107.
12. Lesage A, Steckler T. Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. European Journal of Pharmacology 2010; 639: 2-16.
13. Timothy C, Costall B, Smythe JW. Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. Pharmacol Biochem Behav 1999; 62: 323-7.
14. Puglisi-Allegra S, Imperato A, Angelucci L,Cabib S. Acute stress induces time-dependent responses in dopamine mesolimbic system. Brain Res 1991; 554: 217-22.
15. Sealfon SC,Olanow CW. Dopamine receptors: from structure to behavior. Trends Neurosci 2000; 23: S34-40.
16. Castner SA, Williams GV. Tuning the engine of cognition: a focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. Brain and Cognition 2007; 63: 94-122.
17. Gao C, Wolf ME. Dopamine receptors regulate NMDA receptor surface expression in prefrontal cortex neurons. Journal of Neurochemistry 2008; 106: 2489-501.
18. Granado N, Ortiz O, Suarez LM, Martin ED, Cena V, Solis JM, and et al. D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. Cerebral Cortex 2008; 18: 1-12.
19. Chen Y, Beffert U, Ertunc M, Tang TS, Kavalali ET, Bezprozvanny I, and et al. Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. Journal of Neuroscience 2005; 25: 8209-16.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2025-07-27]