

# برهمکنش گیرنده های D1 دوپامینی و NMDA در هیپوکامپ پشتی موش صحرائی در آزمون اضطراب ماز بعلاوه ای شکل مرتفع

مرتضی پیری\*

گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل

محمد ناصحی

گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار

مهناز پورنقش بند

دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی

مریم السادات شاهین

عضو باشگاه پژوهشگران جوان، شاخه دانشگاه آزاد اسلامی

واحد شهرری

دکتر محمدرضا زرین دست

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات

اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*نشانی تماس: اردبیل، میدان بسیج، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد

اسلامی

E-mail: biopiri@iauardabil.ac.ir, biopiri@yahoo.com

هدف: بررسی اثر گیرنده‌های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی بر رفتار شبه‌اضطرابی القا شده با تحریک یا مهارگیرنده‌های NMDA در موش‌های صحرائی نر. روش: در این مطالعه، از ماز بعلاوه-ای مرتفع، که یک مدل پذیرفته‌شده برای سنجش رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش‌های کوچک و بزرگ آزمایشگاهی است، استفاده شد. یافته‌ها: نتایج نشان دادند که تزریق ۲ میکروگرم بر موش MK801 در ناحیه CA1 اثر ضد اضطرابی القا می‌کند. تزریق ۰/۵، ۰/۲۵، ۰/۱ میکروگرم بر موش SCH23390 به تنهایی اثری بر رفتار شبه‌اضطرابی ندارد، اما استفاده از همین مقادیر (۰/۵ میکروگرم بر موش) SCH23390 همراه با MK801 اثر ضد اضطرابی MK801 را تقویت می‌کند. از طرف دیگر، تزریق ۰/۶، ۰/۳، ۰/۱ میکروگرم بر موش NMDA یا ۳، ۶ میکروگرم بر موش SKF 38393 باعث القای اضطراب می‌شود. تزریق مقادیر مختلف SKF38393 قبل از NMDA اثر اضطراب‌زای NMDA را تقویت می‌کند. نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهند که نه فقط هر دو گیرنده NMDA و گیرنده‌های دوپامینی D1 در هیپوکامپ پشتی موش صحرائی، در تعدیل اضطراب نقش دارند، بلکه بین آنها یک برهمکنش پیچیده نیز وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: گیرنده دوپامینی D1، گیرنده‌های NMDA، اضطراب، ماز بعلاوه‌ای مرتفع، موش صحرائی

## Dopamine D1 and NMDA Receptors Interaction in the Dorsal Hippocampus of Rats in the Elevated Plus Maze Test of Anxiety

**Objective:** In this study the effects of dopaminergic D1 receptor of dorsal hippocampus on anxiety-like behavior induced by stimulation or inhibition of NMDA receptors were investigated in male Wistar rats. **Method:** The elevated plus maze was used in the present study, which is an accepted model to examine anxiety-like behaviors in mice and rats. **Results:** The results indicate that intra-CA1 injection of MK801 (2 µg/rat) induce anxiolytic effects. Intra-CA1 injection of SCH23390 (0.25, 0.5 and 1 µg/rat) by itself has no effect on anxiety-like behaviors, but administration of same doses of SCH23390 before MK801 (1 µg/rat, intra-CA1) potentiate anxiolytic effects of MK801. On the other hand, intra-CA1 injection of NMDA (0.3 and 0.6 µg/rat) or SKF 38393 (3 and 6 µg/rat) by itself induces anxiogenic effects. Injection of different doses of SKF38393 before NMDA potentiated anxiogenic effects of NMDA. **Conclusion:** These results show that both NMDA receptor and dopaminergic D1 receptor not only play a part in the modulation of anxiety in the dorsal hippocampus of rats but also have demonstrated a complex interaction as well.

**Key words:** Dopamine D1 receptor, NMDA receptor, anxiety, elevated plus maze, rats

Morteza Piri\*

Islamic Azad University, Ardabil Branch

Mohamad Nasehi

Islamic Azad University, Garmsar Branch

Mahnaz Pournaghshband

Islamic Azad University, Pharmaceutical (Science Branch) (IAUPS)

Maryam-sadat Shahin

Young Researchers Club, Islamic Azad University, Shahr-e-Rey Branch

Mohammad Reza Zarrindast

Tehran University of Medical Sciences

E-mail: biopiri@iauardabil.ac.ir, biopiri@yahoo.com

## مقدمه

اضطراب نقش دارد. مطالعات نشان می دهند که هر دو دسته گیرنده های D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub> دوپامینی در میانجیگری اضطراب نقش مهمی بر عهده دارند و میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس های حاد افزایش می یابد (گلدستین<sup>۲۴</sup>، راسموسون<sup>۲۵</sup>، بانی<sup>۲۶</sup> و روث<sup>۲۷</sup>، ۱۹۹۶). در قسمت های مختلف مغز نیز بین سیستم گلوتاماتی و دوپامینی در سطح سلولی و رفتاری برهمکنش نشان داده شده است (آدربانی<sup>۲۸</sup> و همکاران، ۱۹۹۸). مطالعات نشان می دهند که فعال شدن گیرنده های گلوتاماتی باعث القای یک جریان رو به داخل یون ها از طریق کانال های سدیمی در نوروهای دوپامینی مزنسفال می شود (وزینا<sup>۲۹</sup> و کیم<sup>۳۰</sup>، ۱۹۹۹). همچنین فعال شدن همزمان گیرنده های پس سیناپسی D<sub>1</sub>، از طریق اثر بر گیرنده های پس سیناپسی و فعال کردن پروتئین کیناز A، به صورت وابسته به کلسیم، اثر تحریکی NMDA در لوب پرفرونتال را افزایش می دهد (تسنگ<sup>۳۱</sup> و آدونل<sup>۳۲</sup>، ۲۰۰۴). این شواهد نشان دهنده وجود برهمکنش بین گیرنده های دوپامینی و NMDA در سطح سلولی است که این برهمکنش سلولی می تواند زمینه برهمکنش رفتاری میان این دو سیستم را ایجاد کند. مدارک موجود نیز مؤید این دیدگاه است. مطالعات نشان می دهند که در زمینه تعدیل رفتارهای حرکتی، یادگیری و

سیستم گلوتاماتی مهمترین سیستم دخیل در هیپوکامپ است دیوید<sup>۱</sup>، آنسیو<sup>۲</sup> و ابرانی<sup>۳</sup>، ۲۰۰۵؛ رادواویک<sup>۴</sup>، بلانک<sup>۵</sup>، نیژولت<sup>۶</sup>، کامرمیئر<sup>۷</sup> و اسپیس<sup>۸</sup>، ۲۰۰۰). بیشتر داروهایی که به هیپوکامپ تزریق می شوند، از طریق تغییر میزان رهایش گلوتامات و تغییر فعالیت گیرنده های گلوتاماتی تأثیرات خود را بر جای می گذارند (باست<sup>۹</sup>، زانگ<sup>۱۰</sup>، هیدبردر<sup>۱۱</sup> و فلدون<sup>۱۲</sup>، ۲۰۰۱). خود سیستم گلوتاماتی در هیپوکامپ نیز می تواند بر عملکرد طیف وسیعی از سیستم های نورترانسسمیتری تأثیر بگذارد؛ مثلاً، به نظر می رسد که نوروهای گلوتاماتی هیپوکامپ باعث مهار تونوس دوپامینرژیک در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک (مانند هسته آکومبسن) می شوند (کوتورئو<sup>۱۳</sup>، گلانی<sup>۱۴</sup>، جاراد<sup>۱۵</sup> و کاسل<sup>۱۶</sup>، ۲۰۰۰؛ پوگلیسی آلگرا<sup>۱۷</sup>، ایمپراتو<sup>۱۸</sup>، انگلوسی<sup>۱۹</sup> و کایب<sup>۲۰</sup>، ۱۹۹۱). بیشتر تأثیرات گلوتامات از طریق گیرنده های یونوتروپیک و متابوتروپیک میانجیگری می شود. مطالعات نشان می دهند که گیرنده های یونوتروپیک NMDA در اعمال شناختی نظیر حافظه، یادگیری و اضطراب و در بعضی اختلالات روانی نظیر اسکیزوفرنی نقش مهمی دارند (مقدم، ۲۰۰۳).

در دو دهه گذشته، در مورد فعالیت بیش از معمول هیپوکامپ و تولید ترکیباتی که بتوانند عملکرد گیرنده های NMDA را تعدیل کنند، مطالعات زیادی شده است (برگینک<sup>۲۱</sup>، وان مگن<sup>۲۲</sup> و وستنبرگ<sup>۲۳</sup>، ۲۰۰۴)، اما پراکندگی وسیع گیرنده های یونوتروپیک NMDA و دخالت آنها در اعمال هموستاتیکی حیاتی باعث شده تا مهار مستقیم این گیرنده ها سخت و برای اعمال حیاتی بدن مشکلساز باشد (همایون و مقدم، ۲۰۱۰). از طرف دیگر، دوپامین یکی از تعدیل کننده های عصبی است که در فرآیند ترس و

- |                |                     |
|----------------|---------------------|
| 1- David       | 17- Puglisi-Allegra |
| 2- Ansseau     | 18- Imperato        |
| 3- Abraini     | 19- Angelucci       |
| 4- Radulovic   | 20- Cabib           |
| 5- Blank       | 21- Bergink         |
| 6- Nijholt     | 22- Van Megen       |
| 7- Kammermeier | 23- Westenberg      |
| 8- Spiess      | 24- Goldstein       |
| 9- Bast        | 25- Rasmusson       |
| 10- Zhang      | 26- Bunney          |
| 11- Heidbreder | 27- Roth            |
| 12- Feldon     | 28- Adriani         |
| 13- Coutureau  | 29- Vezina          |
| 14- Galani     | 30- Kim             |
| 15- Jarrard    | 31- Tseng           |
| 16- Cassel     | 32- O'Donnell       |

دارد وقت خود را در بازوهای بسته بگذرانند. دستگاه آزمون اضطراب ابزاری است چوبی که چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) دارد. ابعاد بازوی باز و بسته ۵۰×۱۰ سانتی متر است. در دو طرف و انتهای بازوی بسته، دیواره‌هایی به بلندی ۴۰ سانتی متر قرار دارد. برای جلوگیری از سقوط موش‌ها، در دو طرف و انتهای بازوی باز حفاظ‌های شیشه‌ای به ارتفاع یک سانتی متر تعبیه شده است. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی متر منتهی می‌شود. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار گرفت. موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار داده شدند. نور مناسب با یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین می‌شد. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، چهار عامل 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 شد. برای هر حیوان درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در بازوی باز<sup>۶</sup> به طریق زیر محاسبه شد:

$$\times 100 = \left( \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی بسته} + \text{تعداد ورود به بازوی باز}} \right)$$

$$\times 100 = \left( \frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت ماندن در بازوی باز} + \text{مدت ماندن در بازوی بسته}} \right)$$

1- Del Arco

2- Mora

3- elevated plus-maze

4- Pellow

5- File

6- Open Arm Entries (%OAE)

7- Open Arm Times (%OAT)

حافظه، بین گیرنده‌های دوپامینی و NMDA برهمکنش وجود دارد (دل آرکو<sup>۱</sup> و مورا<sup>۲</sup>، ۲۰۰۸). با توجه به اینکه هیپوکامپ پستی، گیرنده‌های NMDA و گیرنده‌های دوپامینی در تعدیل رفتار اضطرابی نقش دارند و با در نظر گرفتن این نکته که بین گیرنده‌های دوپامینی و گلوتاماتی در سطح سلولی و رفتاری برهمکنش وجود دارد، در این مطالعه برای اولین بار برهمکنش بین گیرنده‌های گلوتاماتی و دوپامینی D1 در هیپوکامپ پستی در زمینه رفتار اضطرابی بررسی شد.

### ابزار پژوهش

در این مطالعه تجربی که در پژوهشکده علوم شناختی (تهران ایران) انجام شد، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به کار رفت. موش‌ها از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بودند. حیوان‌ها به حیوان‌خانه تحقیقاتی منتقل و در هر قفس پنج سر موش قرار داده شد. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یک بار قفس آنها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین  $22 \pm 3$  درجه سانتیگراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوان‌خانه تطبیق دهند. برای جلوگیری از تنش کار، در طول یک هفته، هر روز حیوان‌ها دست‌ورزی می‌شدند. از هر حیوان فقط یک بار استفاده میشد و سپس در گروه هشت‌تایی قرار می‌گرفت. همه آزمایش‌ها در طول روز انجام شد.

برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌های شکل مرتفع<sup>۳</sup> استفاده شد. اساس این ارزیابی مدل پلو<sup>۴</sup> و فایل<sup>۵</sup> است که بر پایه دو گزینه طراحی شده است: یکی حس جست‌وجوگرایانه جوندگان و دیگری احتراز از محیط‌های باز و روشن. در این روش حیوان بیشتر تمایل

حالت عادی بازگردد.

برای تزریق دارو و دسترسی دقیق به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی و جلوگیری از آسیب رسیدن به آن، از کانول ۲۷ G دندانپزشکی به طول ۱۱ میلی متر (یک میلی متر بزرگتر از کانول راهنما) استفاده شد. این سر سوزن به کتدان تیوپ<sup>۷</sup> نوزاد (شماره ۴) متصل است. دارو با سرنگ هاملتون ۲ میکرولیتری تزریق شد. برای این کار پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن G27 دندانپزشکی در داخل کانول راهنما ۲۲ G قرار گرفت. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ تا ۹۰ ثانیه تزریق شد. این زمان به منظور کسب اطمینان از ورود دارو به مغز و عدم خروج آن از کانول راهنما در نظر گرفته می شود. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش یک میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می شود بدون هیچ دسترسی آزادانه حرکت کند.

پس از کشتن حیوان ها با کلروفورم و تزریق 0/μl5 رنگ متیل نیلوی یک درصدی به هر دو کانول، مغز از درون مجسمه بیرون آورده و درون فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. پس از یک هفته، با استفاده از تیغ جراحی، در محل ورود کانول به مغز برش هایی ایجاد و محل ورود کانول به مغز با میکروسکوپ لوپ مطالعه شد. برای مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، اطلس پاکسینوس و واتسون به کار رفت. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول ها در نواحی مورد نظر، اطلاعات به دست آمده از حیوان تجزیه و تحلیل آماری شد.

افزایش معنادار این دو عامل کاهش اضطراب در این آزمون را نشان می دهد. البته عامل درصد ورود به بازوی باز (%OAE) نسبت به درصد زمان حضور در بازوی باز (%OAT) در ثبت رفتارهای اضطرابی و ضد اضطرابی حیوان دارای اهمیت کمتری است.

## روش پژوهش

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از NMDA و MK801 که به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده NMDA (تاکریس) و SKF 38393 و SCH23390 که به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده های D<sub>1</sub> دوپامینی (سیگما) عمل می کنند. هر دو دارو بلافاصله قبل از آزمایشها در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل شدند در شروع آزمایش، ابتدا موش های صحرایی با تزریق کتامین هیدروکلراید<sup>۱</sup> (۵۰ mg/kg) همراه با زایلین<sup>۲</sup> (۴ mg/kg) بیهوش و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون، دو کانول راهنما (۲۲ G)<sup>۳</sup>، به صورت دو طرفه و یک میلی متر بالاتر از محل تزریق، قرار گرفت (پاکسینوس<sup>۴</sup> و واتسون<sup>۵</sup>، ۲۰۰۷). مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی از این قرار بود: AP = -۳/۲، ML = ±۲، V = -۳. کانول های راهنما بعد از قرار گرفتن در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندانپزشکی در جای خود محکم شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول های راهنما در طی آزمایش، در داخل آنها کانول های ۲۷ G قرار داده شد. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو، به حیوان اجازه داده شد تا به منظور رفع استرس و تخریب احتمالی بافت (ناشی از جراحی<sup>۶</sup>) پنج تا هفت روز دوره بهبود را سپری کرده، به

1- ketamine hydrochloride  
2- xylazine  
3- gauge  
4 - Paxinos

5- Watson  
6- recovery  
7- cat down tupe

## تجزیه و تحلیل آماری

در همه آزمایش‌ها، درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز (به عنوان ملاک رفتار اضطرابی) و همزمان میزان فعالیت حرکتی حیوان اندازه‌گیری و نمره هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean  $\pm$  S.E.M) ثبت شد. برای تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، روش تحلیل واریانس یک طرفه و دوطرفه و آزمون مکمل توکی به کار رفت. اختلاف در سطح  $P > 0.05$  به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام دادن محاسبات آماری نرم افزار SPSS 17 مورد استفاده قرار گرفت.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌ها

آزمایش اول: اثر MK801، آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده NMDA، بر رفتار اضطرابی

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول سالیین و سه گروه دیگر مقادیر مختلف (0/5، 1، 2 میکروگرم بر موش) MK801 را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق، از موش‌ها آزمون اضطراب گرفته شد.

آزمایش دوم: اثر SCH23390، آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1، بر رفتار اضطرابی (در حضور و غیاب MK801)

در این آزمایش هشت گروه حیوان به کار رفت؛ چهار گروه اول ابتدا مقادیر مختلف (0، 0/25، 0/5، 1 میکروگرم بر موش) SCH23390 و پنج دقیقه بعد سالیین را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق دوم، آزمون اضطراب برای موش‌ها اجرا شد. چهار گروه بعدی نیز ابتدا مقادیر مختلف (0/25، 0/5، 1 میکروگرم بر موش) SCH23390 و در مرحله بعد یک

میکروگرم بر موش MK801 را به صورت درون مغزی دریافت کرده و پنج دقیقه بعد از این تزریق آزمون اضطراب اجرا شد.

آزمایش سوم: اثر NMDA، آگونیست گیرنده NMDA، بر رفتار اضطرابی

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول سالیین و سه گروه دیگر مقادیر مختلف (0/1، 0/3، 0/6 میکروگرم بر موش) NMDA را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق برای موش‌ها آزمون اضطراب اجرا شد.

آزمایش چهارم: اثر SKF 38393، آگونیست گیرنده دوپامینی D1، بر رفتار اضطرابی (در حضور و غیاب NMDA)

در این آزمایش هشت گروه حیوان به کار رفت؛ چهار گروه اول ابتدا مقادیر مختلف (0، 1، 3، 6 میکروگرم بر موش) SKF 38393 و پنج دقیقه بعد سالیین را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق دوم از موش‌ها آزمون اضطراب گرفته شد. چهار گروه بعدی نیز ابتدا مقادیر مختلف (0، 1، 3، 6 میکروگرم بر موش) SKF 38393 و در مرحله بعد 0/1 میکروگرم بر موش NMDA را به صورت درون مغزی دریافت کرده و پنج دقیقه بعد از این تزریق آزمون اضطراب اجرا شد.

## یافته‌ها

آزمایش اول: اثر تزریق MK801 به ناحیه CA1 هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی

نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف MK801 به ناحیه هیپوکامپ پشتی، درصد زمان حضور در بازوی باز [ $F(3, 28) = 7/39, p < 0/001$ ] و درصد ورود به بازوی باز [ $F(3, 28) = 12/47, p < 0/001$ ]

تزریق مقادیر مختلف SCH23390 به ناحیه هیپوکامپ پستی، در غیاب MK801، بر درصد زمان حضور در بازوی باز  $[F(3, 28) = 2/14, p > 0/05]$ ، درصد ورود به بازوی باز  $[F(3, 28) = 1/27, p > 0/05]$  و فعالیت حرکتی حیوان  $[F(3, 28) = 0/74, p > 0/05]$  اثر معناداری ندارد. همچنین نتایج آنالیز واریانس یکطرفه روشن کرد که استفاده از مقادیر مختلف SCH23390 همراه با مقداری MK801، که به تنهایی اثر ضد اضطرابی معناداری ندارد، باعث تقویت اثر ضد اضطرابی MK801 شده و به صورت معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز را افزایش می دهد  $[F(3, 28) = 12/07, p < 0/001]$ ، بدون اینکه بر فعالیت حرکتی جاندار  $[F(3, 28) = 1/63, p > 0/05]$  و درصد ورود به بازوی باز  $[F(3, 28) = 1/34, p > 0/05]$  اثر معناداری داشته باشد. آزمون مکمل توکی مشخص کرد که تزریق ۰/۵ میکروگرم SCH23390 بر موش همراه با یک میکروگرم بر موش MK801 اثر ضد اضطرابی معناداری دارد.

آزمایش سوم: اثر تزریق NMDA به ناحیه CA۱ هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی  
 نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف NMDA به ناحیه هیپوکامپ پستی باعث کاهش معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز  $[F(3, 28) = 10/81, p < 0/001]$  و درصد ورود به بازوی باز  $[F(3, 28) = 8/66, p < 0/001]$  می شود، در حالیکه فعالیت حرکتی حیوان را به طور معنادار افزایش می دهد  $[F(3, 28) = 1/94, p > 0/05]$ . این نتایج نشان دهنده ضد اضطراب بودن NMDA است. آزمون مکمل توکی همچنین نشان داد که از نظر آماری، کاهش درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز با مقادیر ۰/۳ و ۰/۶

را به صورت معنادار افزایش می دهد، اما اثر آن بر فعالیت حرکتی حیوان معنادار نیست  $[F(3, 28) = 0/94, p > 0/05]$ . این نتایج نشان دهنده ضد اضطراب بودن داروی MK801 است. در ضمن آزمون مکمل توکی نشان داد که از نظر آماری افزایش درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز با تزریق ۲ MK801 میکروگرم بر موش معنادار است.

آزمایش دوم: اثر تزریق SCH23390 به ناحیه CA۱ هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی (در حضور و غیاب MK801)  
 نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که عامل اول (MK801) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز  $[F(1, 56) = 5/38, p < 0/01]$  را تغییر می دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز  $[F(1, 56) = 0/74, p > 0/05]$  و فعالیت حرکتی حیوان  $[F(1, 56) = 0/37, p > 0/05]$  اثر معنادار ندارد. آنالیز واریانس دوطرفه همچنین مشخص کرد که عامل دوم (مقادیر مختلف SCH23390) به صورت معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز  $[F(3, 56) = 4/21, p < 0/01]$  را تغییر می دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز  $[F(3, 56) = 1/48, p > 0/05]$  و فعالیت حرکتی  $[F(3, 56) = 1/06, p > 0/05]$  اثر معناداری ندارد. آنالیز واریانس دوطرفه روشن کرد که بین عامل اول و دوم (مقادیر مختلف SCH23390 × MK801) در مورد درصد زمان حضور در بازوی باز  $[F(56, 3) = 8/43, p < 0/001]$  برهمکنش وجود دارد، ولی این دو عامل حتی همراه با هم نیز بر درصد ورود به بازوی باز  $[F(3, 56) = 1/16, p > 0/05]$  و فعالیت حرکتی  $[F(3, 56) = 1/22, p > 0/05]$  اثر معناداری ندارند. این نتایج نشان می دهند که بین این دو عامل در زمینه رفتار اضطرابی برهمکنش وجود دارد.  
 در ادامه، نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که

ورود به بازوی باز را کاهش می دهد [F (۳، ۳۶) = ۳/۸۳، p < ۰/۰۵] (۳۶) = ۳/۸۳، p < ۰/۰۵]، اما بر فعالیت حرکتی حیوان اثر معناداری ندارد [F (۳، ۳۶) = ۰/۶۳، p > ۰/۰۵]. این نتایج نشان دهنده اضطرابزا بودن SKF 38393 است. به علاوه، آزمون مکمل توکی نشان داد که کاهش درصد زمان حضور در بازوی باز با مقادیر ۳ و ۶ میکروگرم بر موش از نظر آماری معنادار است. نتایج آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون مکمل توکی نشان داد که NMDA، آثار اضطرابزای SKF 38393 را در هیپوکامپ پستی تقویت می کند؛ به گونه ای که درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۲۱/۴۳، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۱۷/۳۰، p < ۰/۰۰۱] در مقایسه با گروهی که فقط ۰/۱ میکروگرم بر موش NMDA دریافت کرده بودند به شدت کاهش میابد، اما فعالیت حرکتی حیوان در مقایسه با گروهی که فقط NMDA (۰/۱ میکروگرم بر موش) گرفته بودند، تغییر معنادار نمی کند [F (۳، ۳۶) = ۰/۷۳، p > ۰/۰۵].

### تجزیه و تحلیل یافته ها

هدف این مطالعه، بررسی برهمکنش گیرنده های دوپامینی D1 و گیرنده های NMDA در هیپوکامپ پستی در زمینه رفتار اضطرابی است. نتایج این مطالعه نشان می دهد که تزریق مقادیر مختلف NMDA درصد حضور و درصد ورود به بازوی باز را کاهش می دهد که این نتایج نشان دهنده اضطرابزا بودن NMDA است. از طرف دیگر، نتایج مطالعه حاکی از آن است که MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA، بدون اینکه فعالیت حرکتی حیوان را تغییر دهد، درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را افزایش می دهد. این یافته ها نشان دهنده ضد اضطراب بودن MK801 در هیپوکامپ است.

گلوتامات یکی از معروف ترین نورترانسمیترهای

میکروگرم بر موش و افزایش فعالیت حرکتی حیوان فقط با مقدار ۰/۶ میکروگرم بر موش معنادار است.

آزمایش چهارم: اثر تزریق SKF 38393 به ناحیه CA1 هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی (در حضور و غیاب NMDA)

نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که عامل اول (NMDA) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۹/۶۸، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۴/۲۴، p < ۰/۰۵] را تغییر می دهد، اما اثرش بر فعالیت حرکتی حیوان معنادار نیست [p > ۰/۰۵]. آنالیز واریانس دوطرفه همچنین مشخص کرد که عامل دوم (مقادیر مختلف SKF 38393) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۱۳/۸۳، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۴/۶۲، p < ۰/۰۵] را تغییر می دهد، اما بر فعالیت حرکتی اثر معناداری ندارد [F (۳، ۵۶) = ۱/۳۱، p > ۰/۰۵]. در ادامه، آنالیز واریانس دو طرفه مشخص کرد که بین عامل اول و دوم (مقادیر مختلف SKF 38393) در زمینه درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۷/۲۱، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۳/۹۵، p < ۰/۰۵] برهمکنش وجود دارد، ولی این دو عامل حتی همراه با هم نیز اثر معناداری بر فعالیت حرکتی ندارند [F (۳، ۵۶) = ۰/۸۳، p > ۰/۰۵]. این نتایج نشان می دهد که بین این دو عامل در زمینه رفتار اضطرابی برهمکنش وجود دارد.

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف SKF 38393 به ناحیه هیپوکامپ پستی (در غیاب NMDA) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۱۲/۶۲، p < ۰/۰۰۱] و درصد

جدول ۱ - نتایج آزمایش ها را به صورت میانگین و انحراف معیار میانگین نشان می دهد. مقدار عددی F، که نشان دهنده سطح معناداری و یا نبود اختلاف معنادار در آزمون آنالیز واریانس یکطرفه است، در زیر هر گروه چهارتایی آمده است. نتایج آزمون مکمل توکی در جدول با حروف a، b، c نشان داده شده است که به ترتیب سطح معناداری  $P > 0.05$ ،  $P > 0.01$ ،  $P > 0.001$  را نشان می دهد.

| فعالیت حرکتی               |         | درصد ورود به بازوی باز       |            | درصد حضور در بازوی باز       |            | تیمارهای دارویی                              |      | آزمایش اول:<br>MK 801 اثر   |
|----------------------------|---------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|--|------|-----------------------------|
| انحراف معیار استاندارد     | میانگین | انحراف معیار استاندارد       | میانگین    | انحراف معیار استاندارد       | میانگین    |  |      |                             |
| ۱/۶۶                       | ۱۰/۲۵   | ۲/۸۴                         | ۳۱/۳۷      | ۴/۹۸                         | ۳۸/۷۵      | ۰  | ۰    | MK 801 (µg/rat)             |
| ۱/۰۴                       | ۱۲/۰۱   | ۲/۸۱                         | ۴۲/۱۲      | ۴/۰۴                         | ۴۰/۰۵      | ۰/۵  | ۰/۵  |                             |
| ۱/۲۳                       | ۱۲/۸۷   | ۳/۸۹                         | ۴۸/۰۲      | ۴/۴۹                         | ۵۰/۱۲      | ۱  | ۱    |                             |
| ۱/۷۱                       | ۱۱/۲۵   | ۴/۲۲                         | c<br>۶۰/۵۰ | ۶/۲۷                         | a<br>۶۲/۳۷ | ۲  | ۲    |                             |
| F (۳، ۸۲) = ۰/۴۹، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۸۲) = ۲۱/۷۴، p < ۰/۱۰۰ |            | F (۳، ۸۲) = ۷/۹۳، p < ۰/۱۰۰  |            | مقدار F آزمایش اول (AVONA)                   |      |                             |
| ۱/۸۱                       | ۱۰/۳۶   | ۶/۳۷                         | ۵۹/۵۰      | ۶/۱۸                         | ۴۰/۱۲      | ۰  | ۰    | سایرین<br>SCH ۲۳۹ (µg/rat)  |
| ۱/۴۳                       | ۱۳/۷۵   | ۴/۳۴                         | ۵۸/۱۲      | ۴/۴۹                         | ۴۸/۰۶      | ۰/۲۵   | ۰/۲۵ |                             |
| ۱/۴۷                       | ۱۳/۲۷   | ۴/۳۷                         | ۵۵/۲۵      | ۸/۰۰                         | ۴۴/۱۲      | ۰/۵  | ۰/۵  |                             |
| ۲/۵۷                       | ۱۲/۳۷   | ۴/۵۰                         | ۶۹/۳۷      | ۵/۴۸                         | ۵۷/۲۵      | ۱  | ۱    |                             |
| F (۳، ۸۲) = ۰/۴۷، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۸۲) = ۱/۷۲، p > ۰/۵۰   |            | F (۳، ۸۲) = ۲/۴۱، p > ۰/۵۰   |            | مقدار F آزمایش دوم<br>در غیاب ۱۰۸ KM         |      |                             |
| ۱/۲۳                       | ۱۲/۸۷   | ۳/۸۹                         | ۴۸/۰۶      | ۴/۴۹                         | ۵۰/۱۲      | ۰  | ۰    | MK 801 (µg/rat)             |
| ۱/۰۶                       | ۱۲/۳۳   | ۶/۳۶                         | ۵۹/۵۰      | ۳/۷۳                         | ۴۷/۷۵      | ۰/۲۵   | ۰/۲۵ |                             |
| ۱/۷۸                       | ۱۱/۷۵   | ۴/۳۴                         | ۵۹/۱۲      | ۶/۱۳                         | ۴۴/۲۵      | ۰/۵  | ۰/۵  |                             |
| ۱/۱۹                       | ۱۳/۱۲   | ۴/۳۷                         | ۵۵/۲۵      | ۵/۴۹                         | b<br>۷۷/۲۵ | ۱  | ۱    |                             |
| F (۳، ۸۲) = ۱/۴۳، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۸۲) = ۱/۳۶، p > ۰/۵۰   |            | F (۳، ۸۲) = ۲۱/۷۰، p < ۰/۱۰۰ |            | مقدار F آزمایش دوم (AVONA)<br>در حضور ۱۰۸ KM |      |                             |
| ۱/۰۵                       | ۱۳/۸۷   | ۲/۷۲                         | ۴۷/۵۰      | ۵/۱۴                         | ۴۵/۰۰      | ۰  | ۰    | NMDA (µg/rat)               |
| ۱/۲۳                       | ۱۴/۵۰   | ۳/۱۴                         | ۳۸/۷۵      | ۳/۵۶                         | ۳۶/۷۵      | ۰/۱  | ۰/۱  |                             |
| ۱/۰۳                       | ۱۵/۳۷   | ۲/۲۴                         | a<br>۳۵/۵۰ | ۲/۷۶                         | b<br>۲۶/۵۰ | ۰/۳  | ۰/۳  |                             |
| ۲/۰۵                       | ۱۹/۱۲   | ۳/۷۸                         | c<br>۳۱/۰۰ | ۱/۵۱                         | c<br>۱۷/۶۲ | ۰/۶  | ۰/۶  |                             |
| F (۳، ۸۲) = ۱/۴۹، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۸۲) = ۸/۶۶، p < ۰/۱۰۰  |            | F (۳، ۸۲) = ۰/۱۱۸، p < ۰/۱۰۰ |            | مقدار F آزمایش سوم (AVONA)                   |      |                             |
| ۱/۸۲                       | ۱۴/۵۵   | ۳/۸۹                         | ۵۰/۳۳      | ۵/۰۵                         | ۳۸/۷۷      | ۰  | ۰    | سایرین<br>SKF ۳۸۳۰ (µg/rat) |
| ۱/۷۱                       | ۱۳/۸۸   | ۲/۳۰                         | ۴۴/۴۴      | ۲/۰۳                         | ۳۳/۰۰      | ۱  | ۱    |                             |
| ۰/۹۵                       | ۱۴/۷۷   | ۱/۴۲                         | ۴۵/۳۳      | ۱/۴۰                         | a<br>۲۷/۸۸ | ۳  | ۳    |                             |
| ۱/۱۲                       | ۱۲/۶۶   | ۲/۰۱                         | b<br>۳۳/۷۷ | ۰/۹۷                         | c<br>۱۴/۵۵ | ۶  | ۶    |                             |
| F (۳، ۶۳) = ۰/۳۶، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۶۳) = ۳/۳۸، p < ۰/۵۰   |            | F (۳، ۶۳) = ۲۱/۲۶، p < ۰/۱۰۰ |            | مقدار F آزمایش چهارم<br>در غیاب ADMN         |      |                             |
| ۱/۲۳                       | ۱۴/۵۱   | ۳/۱۴                         | ۳۸/۷۳      | ۳/۵۶                         | ۳۶/۷۵      | ۰  | ۰    | NMDA (۰.۱ µg/rat)           |
| ۱/۴۳                       | ۱۳/۸۹   | ۴/۳۶                         | b<br>۲۶/۸۹ | ۳/۶۲                         | b<br>۲۲/۷۷ | ۱  | ۱    |                             |
| ۰/۶۵                       | ۱۳/۰۶   | ۳/۶۹                         | c<br>۱۹/۸۸ | ۲/۱۰                         | c<br>۱۶/۶۷ | ۳  | ۳    |                             |
| ۰/۷۴                       | ۱۵/۳۴   | ۳/۰۱                         | c<br>۲۰/۷۷ | ۱/۵۵                         | c<br>۱۲/۵۵ | ۶  | ۶    |                             |
| F (۳، ۶۳) = ۰/۳۷، p > ۰/۵۰ |         | F (۳، ۶۳) = ۷۱/۰۳، p < ۰/۱۰۰ |            | F (۳، ۶۳) = ۱۲/۳۴، p < ۰/۱۰۰ |            | مقدار F آزمایش چهارم (AVONA)<br>در حضور ADMN |      |                             |



هیپوکامپ، به ویژه تخریب ناحیه شکمی هیپوکامپ، به شدت رفتار اضطرابی را تغییر می دهد (ژورفز<sup>۱۸</sup> و همکاران، ۲۰۰۵؛ اُکانر<sup>۱۹</sup>، فینگر<sup>۲۰</sup>، فلور<sup>۲۱</sup> و کریان<sup>۲۲</sup>، ۲۰۱۰). می توان گفت، شدت انتقال پیام های گلوتاماترژیک در اضطراب نقش دارد و داروهایی که این انتقال پیام ها را تقویت می کنند، دارای تأثیرات اضطراب زایی و داروهایی که موجب تضعیف انتقال این پیام می شوند دارای آثار ضداضطراب یابند.

در بخش بعدی این تحقیق اثر SCH23390 در حضور و غیاب MK801 و اثر SKF 38393 در حضور و غیاب NMDA بر رفتار اضطرابی بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که SCH23390، آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1، با مقادیر استفاده شده در این مطالعه به تنهایی اثری بر درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان ندارد و رفتار اضطرابی را تغییر نمی دهد، در حالی که آگونیست گیرنده های D1، یعنی SKF 38393، به شدت درصد حضور و درصد ورود به بازوی باز را کاهش داده و باعث القای اضطراب می شود. بی اثر بودن SCH23390 در هیپوکامپ پشتی بر رفتار اضطرابی می تواند نشان دهنده آن باشد که در شرایط طبیعی گیرنده های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی بر پاسخ اضطرابی حیوان اثر فیزیولوژیکی ندارند. نتایج این تحقیق مؤید یافته هایی است که نشان می دهد تزریق آنتاگونیست گیرنده های D1

تحریکی در دستگاه عصبی مهره داران است. پیام تحریکی گلوتاماتی از طریق رسپتورهای یونوتروپیک گلوتاماتی، که کانال های وابسته به لیگاند گلوتاماتی هستند، به سلول های عصبی پس سیناپسی منتقل می شود (تیخونو<sup>۱</sup> و ماگازانیک<sup>۲</sup>، ۲۰۰۹). همسو با مطالعات ما، برخی مطالعات نشان داده اند که فعال شدن گیرنده های گلوتاماتی باعث القای اضطراب می شود (لساگ<sup>۳</sup> و استکلر<sup>۴</sup>، ۲۰۱۰). مطالعات فارماکولوژیکی و مطالعاتی که با استفاده از حیوانات ترنس ژنیک شده است، نشان می دهند که گیرنده های NMDA میتوانند بر جنبه های مختلف رفتارهای هیجانی (ترس، اضطراب و افسردگی، ...) تأثیر بگذارند (بارکوس<sup>۵</sup> و همکاران، ۲۰۰۹). اهمیت ساختارهای مغزی بخش میانی لوب گیجگاهی (مانند هیپوکامپ و آمیگدال) در رفتارهای هیجانی و شناختی نیز نشان داده شده است. به نظر می رسد که آگونیستها و آنتاگونیست های گیرنده NMDA با اثر بر بخش میانی لوب گیجگاهی تأثیرات هیجانی خود را اعمال می کنند؛ در این زمینه رسپتورهای NMDA هیپوکامپ اهمیت بیشتری دارند و به نظر می رسد که NMDA تأثیرات اضطرابی و MK801 تأثیرات ضداضطرابی خود را از طریق جایگاه کلیدی اعمال می کنند.

مطالعات قبلی نشان می دهند که تزریق سیستمیک MK801، آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده های NMDA، در آزمون های مختلف اضطراب، از جمله آزمون اضطراب ماز بعلاوه ای شکل، باعث القای پاسخ ضداضطرابی می شود (برتوگلیو<sup>۶</sup> و کاروریز<sup>۷</sup>، ۲۰۰۳؛ انجین<sup>۸</sup>، تریت<sup>۹</sup> و دیکسون<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۹؛ جسا<sup>۱۱</sup>، نازار<sup>۱۲</sup>، بیدزینسکی<sup>۱۳</sup> و پلازینیک<sup>۱۴</sup>، ۱۹۹۶). دیگر آنتاگونیست غیررقابتی NMDA، فنسیکلیدین، نیز اضطراب موش های صحرایی را کاهش می دهد (ویلی<sup>۱۵</sup>، کریستلو<sup>۱۶</sup> و بالستر<sup>۱۷</sup>، ۱۹۹۵). همچنین مدارک بسیار حاکی از آن است که هیپوکامپ در اضطراب نقش دارد. تخریب

- |              |               |
|--------------|---------------|
| 1- Tikhonov  | 12- Nazar     |
| 2- Magazanik | 13- Bidzinski |
| 3- Lesage    | 14- Plaznik   |
| 4- Steckler  | 15- Wiley     |
| 5- Barkus    | 16- Cristello |
| 6- Bertoglio | 17- Balster   |
| 7- Carobrez  | 18- Josephs   |
| 8- Engin     | 19- O'Connor  |
| 9- Treit     | 20- Finger    |
| 10- Dickson  | 21- Flor      |
| 11- Jessa    | 22- Cryan     |

در هیپوکامپ پستی، درصد حضور در بازوی باز را افزایش می‌دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان اثری ندارد. به عبارت دیگر، مقادیری از MK801 و SCH23390 که به تنهایی بر رفتار اضطرابی اثر ندارند، می‌توانند با همکاری هم اثر ضد اضطرابی داشته باشند. از سویی، نتایج این پژوهش روشن کرد که تزریق مقدار غیر مؤثر NMDA همراه با مقادیر مختلف SKF 38393 باعث تشدید آثار اضطراب‌زای SKF 38393 می‌شود. نتایج فوق نشان‌دهنده وجود برهمکنش بین گیرنده‌های NMDA و دوپامینی D1 است؛ به‌گونه‌ای که مهار گیرنده‌های D1 باعث تقویت پاسخ ایجاد شده با مهار گیرنده‌های NMDA و تحریک گیرنده‌های D1 باعث تقویت پاسخ ایجاد شده با تحریک گیرنده‌های NMDA می‌شود.

در راستای یافته‌های این مطالعه، نتایج برخی مطالعات نیز مؤید وجود برهمکنش بین گیرنده‌های دوپامینی D1 و گیرنده‌های NMDA است. مطالعات نشان می‌دهند که دوپامین یک تنظیم‌کننده مهم تحریک‌پذیری نورونی و تغییر شکل سیناپسی وابسته به گلوتامات در کورتکس پرفرونتال است (کاستنر<sup>۷</sup> و ویلیامز<sup>۹</sup>، ۲۰۰۷؛ گائو<sup>۱۰</sup> و ولف<sup>۱۱</sup>، ۲۰۰۸). ورودی‌های دوپامینرژیک که به پرفرونتال و هیپوکامپ وارد می‌شوند، نقش مهمی در فرآیندهای شناختی نظیر حافظه فعال و تغییر شکل سیناپسی دارند (کاستنر و ویلیامز، ۲۰۰۷؛ گراندو<sup>۱۲</sup> و همکاران، ۲۰۰۸). مطالعات الکتروفیزیولوژیکی نیز نشان می‌دهند که گیرنده‌های دوپامینی D1 باعث تقویت پاسخ میانجی‌گری شده با گیرنده NMDA در پرفرونتال می‌شوند (چن<sup>۱</sup> و همکاران، ۲۰۰۵). به علاوه، گیرنده‌های D1

به بخش شکمی هیپوکامپ اثری بر رفتار اضطرابی ندارد (شاه<sup>۱</sup>، اسزولدا<sup>۲</sup> و تریت، ۲۰۰۴؛ زرین دست و همکاران، ۲۰۱۰). اضطراب‌زا بودن SKF 38393 در این مطالعه با برخی مطالعات همسوست. مطالعات پیشین نشان‌دهنده آن است که میزان رهائش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (گلدستین و همکاران، ۱۹۹۶). همچنین مطالعات حاکی از آن است که آپومورفین، آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های D1 و D2، باعث القای اضطراب می‌شود (دل آرکو و مورا، ۲۰۰۸؛ تسنگ و آدونل، ۲۰۰۴). اثر دوپامین بر اضطراب از طریق گیرنده‌های دوپامینی مختلف، یعنی گیرنده‌های گروه D1 (شامل گیرنده D1 و D5) و گیرنده‌های گروه D2 (D2، D3 و D4) (سلفون<sup>۳</sup> و اولانو<sup>۴</sup>، ۲۰۰۰) اعمال می‌شود. مدارکی وجود دارند که نشان می‌دهند مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک متأثر از داروها در ایجاد اضطراب دخالت دارند. در تأیید این دیدگاه، مدارک بسیار حاکی از آن است که مسیره‌های دوپامینی مزوآکومبئس و مزوکورتکس در فرآیند اضطراب دخالت دارند. احتمال دارد نورون‌هایی که از هیپوکامپ به پرفرونتال کورتکس و هسته آکومبئس می‌روند، بخشی از شبکه عصبی باشند که در اضطراب نقش دارند (پاگلیسی-آلگرا و همکاران، ۱۹۹۱؛ تیموثی<sup>۵</sup>، کستال<sup>۶</sup> و اسمیت<sup>۷</sup>، ۱۹۹۹).

در این تحقیق، همچنین تحریک یا مهار همزمان گیرنده‌های D1 دوپامینی و گیرنده‌های NMDA در شرایط *in vivo* بر رفتار اضطرابی بررسی شد. برای مهار همزمان گیرنده‌ها از تزریق همزمان SCH23390 و MK801 و برای تحریک همزمان گیرنده‌ها از تزریق همزمان SKF 38393 و NMDA استفاده شد. یافته‌های این پژوهش حاکی از آن است که استفاده از مقدار غیر مؤثر SCH23390 همراه با مقدار غیر مؤثر MK801 به صورت درون‌مغزی

1- Shah  
2- Sjovold  
3- Sealfon  
4- Olanow  
5- Timothy  
6- Costall

7- Smythe  
8- Castner  
9- Williams  
10- Gao  
11- Wolf  
12- Granado

تحریک گیرنده های NMDA گلوتاماتی دارد (سارانیتیس<sup>۵</sup>، ماتسوکیس<sup>۶</sup> و آنجلاتو<sup>۷</sup>، ۲۰۰۹).

در تقویت درازمدت سیناپسی القاشده به وسیله گیرنده های NMDA در سیناپس های هیپوکامپ و پرفرونتال نقش محوری دارند (گاردن<sup>۸</sup>، تاکیتا<sup>۹</sup> و جی<sup>۱۰</sup>، ۲۰۰۰). مدارک موجود همچنین نشان از آن دارند که دوپامین در استریاتوم نیز نقش مهمی در تعدیل پاسخ های نورونی القاشده به وسیله

دریافت مقاله: ۸۹/۴/۱۰ پذیرش مقاله: ۹۰/۱/۱۷

1- Chen  
2- Gurden  
3- Takita  
4- Jay  
5- Sarantis  
6- Matsokis  
7- Angelatou

### منابع:

- Adriani, W., Felici, A., Sargolini, F., Rouillet, P., Usiello, A., Oliverio, A., et al. (1998). N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Experimental Brain Research*, 123(1-2), 52-59.
- Barkus, C., McHugh, S. B., Sprengel, R., Seeburg, P. H., Rawlins, J. N. P., & Bannerman, D. M. (2009). Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of pharmacology*, 626(1), 49-56.
- Bast, T., Zhang, W. N., Heidbreder, C., & Feldon, J. (2001). Hyperactivity and disruption of prepulse inhibition induced by N-methyl-D-aspartate stimulation of the ventral hippocampus and the effects of pretreatment with haloperidol and clozapine. *Neuroscience*, 103(2), 325-335.
- Bergink, V., van Megen, H. J., & Westenberg, H. G. (2004). Glutamate and anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, 14(3), 175-183.
- Bertoglio, L. J., & Carobrez, A. P. (2003). Anxiolytic-like effects of NMDA/glycine-B receptor ligands are abolished during the elevated plus-maze trial 2 in rats. *Psychopharmacology*, 170(4), 335-342.
- Castner, S. A., & Williams, G. V. (2007). Tuning the engine of cognition: A focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain and Cognition*, 63(2), 94-122.
- Chen, Y., Beffert, U., Ertunc, M., Tang, T. S., Kavalali, E. T., Bezprozvanny, I., et al. (2005). Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. *Journal of Neuroscience*, 25(36), 8209-8216.
- Coutureau, E., Galani, R., Jarrard, L. E., & Cassel, J. C. (2000). Selective lesions of the entorhinal cortex, the hippocampus, or the fimbria-fornix in rats: A comparison of effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotion. *Experimental Brain Research*, 131(3), 381-392.
- David, H. N., Anseau, M., & Abraini, J. H. (2005). Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of «intact» animals. *Brain Research Reviews*, 50(2), 336-360.
- Del Arco, A., & Mora, F. (2008). Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: In vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 90(2), 226-235.
- Engin, E., Treit, D., & Dickson, C. T. (2009). Anxiolytic-and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience*, 161(2), 359-369.
- Gao, C., & Wolf, M. E. (2008). Dopamine receptors regulate NMDA receptor surface expression in prefrontal cortex neurons. *Journal of Neurochemistry*, 106(6), 2489-2501.
- Goldstein, L. E., Rasmusson, A. M., Bunney, B. S., & Roth, R. H. (1996). Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *Journal of Neuroscience*, 16(15), 4787-4798.
- Granado, N., Ortiz, O., Suarez, L. M., Martin, E. D., Cena, V., Solis, J. M., et al. (2008). D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cerebral Cortex*, 18(1), 1-12.
- Gurden, H., Takita, M., & Jay, T. M. (2000). Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *Journal of Neuroscience*, 20(22), 106-110.

- Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2010). Group 5 metabotropic glutamate receptors: Role in modulating cortical activity and relevance to cognition. *European Journal of Pharmacology*, 639(1-3), 33-39.
- Jessa, M., Nazar, M., Bidzinski, A., & Plaznik, A. (1996). The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety. *European Neuropsychopharmacology*, 6(1), 55-61.
- Josephs, K. A., Uchikado, H., McComb, R. D., Bashir, R., Wszolek, Z., Swanson, J., et al. (2005). Extending the clinicopathological spectrum of neurofilament inclusion disease. *Acta Neuropathologica*, 109(4), 427-432.
- Lesage, A., & Steckler, T. (2010). Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. *European Journal of Pharmacology*, 639(1-3), 2-16.
- Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881-884.
- O'Connor, R. M., Finger, B. C., Flor, P. J., & Cryan, J. F. (2010). Metabotropic glutamate receptor 7: At the interface of cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology*, 639(1-3), 123-131.
- Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. London: Academic Press.
- Puglisi-Allegra, S., Imperato, A., Angelucci, L., & Cabib, S. (1991). Acute stress induces time-dependent responses in dopamine mesolimbic system. *Brain Research*, 554(1-2), 217-222.
- Radulovic, J., Blank, T., Nijholt, I., Kammermeier, J., & Spiess, J. (2000). In vivo NMDA/dopamine interaction resulting in Fos production in the limbic system and basal ganglia of the mouse brain. *Molecular Brain Research*, 75(2), 271-280.
- Sarantis, K., Matsokis, N., & Angelatou, F. (2009). Synergistic interactions of dopamine D1 and glutamate NMDA receptors in rat hippocampus and prefrontal cortex: Involvement of ERK1/2 signaling. *Neuroscience*, 163(4), 1135-1145.
- Sealfon, S. C., & Olanow, C. W. (2000). Dopamine receptors: From structure to behavior. *Trends Neuroscience*, 23(1), S34-40.
- Shah, A. A., Sjovold, T., & Treit, D. (2004). Selective antagonism of medial prefrontal cortex D4 receptors decreases fear-related behaviour in rats. *European Journal of Neuroscience*, 19(12), 3393-3397.
- Tikhonov, D. B., & Magazanik, L. G. (2009). Origin and molecular evolution of ionotropic glutamate receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 39(8), 763-773.
- Timothy, C., Costall, B., & Smythe, J. W. (1999). Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 62(2), 323-327.
- Tseng, K. Y., & O'Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *Journal of Neuroscience*, 24(22), 5131-5139.
- Vezina, P., & Kim, J. H. (1999). Metabotropic glutamate receptors and the generation of locomotor activity: interactions with midbrain dopamine. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 23(4), 577-589.
- Wiley, J. L., Cristello, A. F., & Balster, R. L. (1995). Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *European journal of pharmacology*, 294(1), 101-107.
- Zarrindast, M. R., Naghdi-Sedeh, N., Nasehi, M., Sahraei, H., Bahrami, F., & Asadi, F. (2010). The effects of dopaminergic drugs in the ventral hippocampus of rats in the nicotine-induced anxiogenic-like response. *Neuroscience Letters*, 475(3), 156-160.