



## برهمکنش گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA در هیپوکامپ پستی موش صحرائی در تست اضطراب ماز

### بعلاوه‌ای شکل مرتفع

مرتضی پیری<sup>۱\*</sup>، محمد ناصحی<sup>۲</sup> و مریم السادات شاهین<sup>۳</sup>

۱- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اردبیل، گروه زیست‌شناسی، اردبیل، ایران

۲- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرمسار، گروه زیست‌شناسی، گرمسار، ایران

۳- دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهر ری، گروه زیست‌شناسی، باشگاه پژوهشگران جوان، شهرری، ایران

مسئول مکاتبات: biopiri@iauardabil.ac.ir

### چکیده

گیرنده‌های نیکوتینی و گلوتاماتی در رفتارهای شبه اضطرابی نقش دارند. اما تعیین محل اثر این گیرنده‌ها در مغز، نیازمند مطالعه می‌باشد. لذا در این مطالعه، نقش گیرنده‌های کولینرژیک موسکاربینی هیپوکامپ پستی در رفتار شبه اضطرابی القاء‌شده با مهار گیرنده‌های NMDA بررسی شده است. موش‌های صحرائی نر ویستار در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول در ناحیه هیپوکامپ پستی قرار داده شد. سپس با استفاده از ماز بعلاوه‌ای مرتفع رفتار شبه اضطرابی حیوانات اندازه‌گیری شد. یافته‌های ما نشان می‌دهند که تزریق MK801 (۲ میکروگرم بر موش) و مکامیلامین (۲ میکروگرم بر موش) به داخل ناحیه CA1 هر یک به تنهایی، درصد حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را افزایش می‌دهد اما فعالیت حرکتی را تغییر نمی‌دهد. از طرف دیگر، بکار بردن دوزهای غیر مؤثر مکامیلامین با دوز غیرمؤثر MK801 بر روی رفتار شبه اضطرابی و فعالیت حرکتی اثر معنی‌داری ندارد. اگرچه هر دو گیرنده NMDA و نیکوتینی در تعدیل اضطراب در هیپوکامپ پستی موش صحرائی نقش مهمی بازی می‌کنند، اما بین این گیرنده‌ها در این محل برهمکنشی در زمینه رفتار شبه اضطرابی وجود ندارد.

کلمات کلیدی: گیرنده‌های NMDA، گیرنده‌های نیکوتینی، هیپوکامپ پستی، ماز بعلاوه‌ای مرتفع، موش صحرائی

### مقدمه

پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی قرار گیرند، گیرنده‌های پس‌سیناپسی در تعدیل تحریک‌پذیری نورون‌ها و گیرنده‌های پیش‌سیناپسی در تنظیم ره‌ایش نوروترانسمیترها دخیل می‌باشند [۱۴]. نقش گیرنده‌های یونوتروپیک NMDA و AMPA در اعمال شناختی نظیر حافظه، یادگیری و توجه اثبات شده است. بعلاوه نقص در عملکرد این گیرنده‌ها بویژه گیرنده NMDA نقش کلیدی در برخی از اعمال شناختی نظیر بیماری اسکیزوفرنی دارد [۱۰، ۱۵]. همچنین گزارشاتی وجود دارند که نشان می‌دهند فعال نمودن گیرنده‌های NMDA در حیوانات آزمایشگاهی باعث القاء اضطراب می‌شود [۱۷]. از طرف دیگر هیپوکامپ مقدار زیادی ورودی‌های کولینرژیک از بخش میانی سپتوم و نوار مورب بروکا دریافت می‌کند [۱۳]. مطالعات نشان می‌دهند که سیستم

مدارک موجود نشان می‌دهند که آمینو اسیدهای تحریکی نظیر گلوتامات که به عنوان نوروترانسمیتر تحریکی در سیستم عصبی مرکزی پستانداران عمل می‌نماید، نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی دارند [۷، ۱۵]. تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که گلوتامات نقش بسیار مهمی در رفتار اضطرابی دارد. اثرات گلوتامات از طریق ترکیبی از گیرنده‌های متفاوت گلوتامات که به دو دسته گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک دسته‌بندی می‌شوند، میانجی‌گری می‌شود [۹]. گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی شامل گیرنده‌های AMPA، NMDA و گیرنده‌های کاینات (kainate) می‌شوند که معمولاً به صورت پس‌سیناپسی قرار گرفته‌اند و در تحریک سریع و تغییر شکل سیناپسی نقش دارند. گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتاماتی می‌توانند به صورت



پشتی در زمینه رفتار اضطرابی مورد بررسی قرار گرفته است تا اثرات این آنتاگونیست‌ها در هیپوکامپ پشتی بر روی رفتار اضطرابی مشخص گردد. همچنین این مطالعه به این امید انجام گرفته است که مشخص گردد، آیا در شرایط فیزیولوژیک این گیرنده‌ها رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار می‌دهند یا نه. در نهایت نتایج این مطالعه می‌تواند مشخص کننده این موضوع باشد که آیا بین این دو گیرنده در هیپوکامپ پشتی در زمینه تعدیل رفتار اضطرابی برهمکنش وجود دارد یا نه.

### مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی که در پژوهشکده علوم شناختی (تهران - ایران) انجام گرفت، از موش صحرایی نر نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند استفاده گردید. هر حیوان فقط یک بار استفاده شده و در حیوان‌ها در گروه‌های هشت تایی قرار داده می‌شدند.

**دستگاه تست اضطراب و نحوه انجام تست رفتاری:**  
برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (elevated plus-maze) استفاده شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) است. ابعاد بازوی باز و بسته ۵۰×۱۰ است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته دیوارهای به بلندی ۴۰ سانتی متر قرار دارند. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوی باز لبه‌هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده‌اند. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ سانتی‌متر منتهی می‌شوند. 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. 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 می‌-

کولینرژیک نقش مهمی در تغییرات نورولوژیکی و فیزیولوژیکی که در طی شکل‌گیری حافظه و یادگیری [۱۲] و رفتارهای شبه اضطرابی رخ می‌دهند، بازی می‌کند [۱]. اثرات استیل کولین در سیستم عصبی بواسطه دو دسته اصلی گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی میانجی-گری می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که هر دو دسته گیرنده‌های موسکارینی و نیکوتینی در رفتارهای شبه اضطرابی دخیل می‌باشند [۵].

نیکوتین اثرات فارماکولوژیکی متعددی را با اثر بر روی گیرنده‌های نیکوتینی سیستم عصبی مرکزی و محیطی ایجاد می‌کند [۱۱]. فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند باعث القاء اضطراب یا کاهش اضطراب گردد [۱۸]. مطالعات پیشین نشان می‌دهند که دوزهای بالای آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی باعث القاء اضطراب می‌شود، در حالی که دوزهای پایین آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی باعث کاهش اضطراب می‌گردد [۸]. همچنین مطالعات پیشنهاد می‌نمایند که گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین بواسطه تحت تأثیر قرار دادن مسیرهای عصبی که در پاسخ به استرس و اضطراب نقش دارند، این رفتارها را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۲۰]. در تأیید این موضوع نشان داده شده است که آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین اثرات خود را از طریق نورترانسمیترهای مختلف مانند نوراپی‌نفرین، استیل کولین، دوپامین و گابا اعمال می‌نمایند [۶، ۲۳].

مدارک موجود حاکی از اهمیت هر دو سیستم نیکوتینی استیل کولین و گلوتاماتی در زمینه رفتار اضطرابی می‌باشد. با وجود مطالعات زیادی که در مورد آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA صورت گرفته است، مطالعات چندانی در مورد اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA به خصوص در بخش‌های مختلف مغز به تفکیک صورت نگرفته است. در این مطالعه برای اولین بار اثر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA برهمکنش آنها در هیپوکامپ



ورود به بازوی باز (Open Arm Entries (%OAE)) و درصد زمان ماندن در بازوی باز (Open Arm Times (%OAT)) به طریق زیر محاسبه شد.

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

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

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 پستی و جلوگیری از آسیب آن استفاده شد. این سر سوزن به کت دان تیوپ نوزاد (شماره ۴) متصل می‌باشد. 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 می‌شود. مجموع حجم تزریق درون مغزی به هر موش یک میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شود بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

**بافت‌شناسی:** پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۱٪ (۰/۵ μl) به درون هر دو کانول، مغز از درون مجموعه 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

شد، 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

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

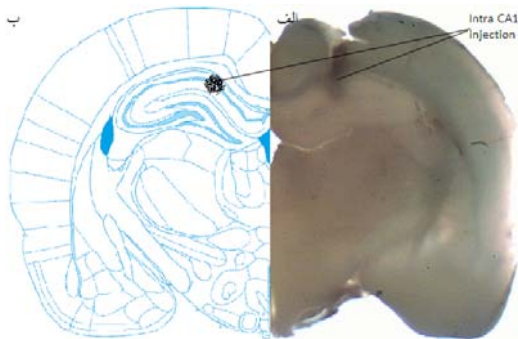
**داروها:** داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از MK801 که به عنوان آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA عمل می‌کند (تاکریس) و مکامیلامین که به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی عمل می‌نماید (سیگما). هر دو دارو بلافاصله قبل از آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل شدند.

**روش جراحی و کانول‌گذاری در ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی:** موش‌های صحرایی توسط تزریق کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) به علاوه زایلین (۴ mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از بی‌هوشی حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. دو کانول راهنمای (۲۲ G) به صورت دو طرفه یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون (۱۹۹۷) قرار داده می‌شود [۱۹]. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی برابر  $AP = -3/2$ ،  $ML = \pm 2$ ،  $V = 3$  می‌باشد. پس از جراحی و قبل از تزریق درون مغزی دارو به حیوان اجازه داده می‌شود ۵ تا ۷ روز دوره بهبودی پس از جراحی را به منظور رفع استرس و تخریب

بر موش) را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پستی دریافت کردند، پنج دقیقه بعد از تزریق اول تزریق دوم نیز به صورت درون مغزی انجام گرفت. گروه اول مثل مرحله اول سالین دریافت نمود و سه گروه باقیمانده دوز غیر مؤثر MK801 (۱ میکروگرم بر موش) را دریافت کردند، پنج دقیقه بعد از تزریق دوم تست اضطراب از موش‌ها به عمل آمد.

### نتایج

مقطع بافتی مربوط به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی که نشان دهنده محل قرار گیری صحیح کانول در مقایسه با شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس می‌باشد. لازم به ذکر است که تنها داده‌های مربوط به حیواناتی که محل جراحی آنها در مقایسه با اطلس پاکسینوس صحیح بود، در آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱)



شکل ۱- عکس مقطع بافتی مربوط به کانول گذاری در ناحیه CA1 (الف) و شکل شماتیک برگرفته از اطلس پاکسینوس که محل ناحیه CA1 در آن مشخص شده است (ب)

**اثر MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA در ناحیه هیپوکامپ پستی بر روی رفتار اضطرابی: تزریق مقادیر مختلف MK801 به ناحیه هیپوکامپ پستی به صورت معنی داری درصد زمان حضور در بازوی باز  $[p < 0/001]$  و درصد ورود به بازوی باز  $[p < 0/001]$  را افزایش می‌دهد، اما بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثر معنی داری ندارد  $[F(3, 28) = 0/74, p > 0/05]$ .** این

قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر اطلاعات حاصل از حیوان مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**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 ( $Mean \pm S.E.M$ ) ثبت گردید. به منظور تعیین وجود اختلاف معنا دار بین گروه‌های آزمایش، از روش تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون توکی استفاده گردید. اختلاف در سطح  $P < 0/05$  به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری از نرم افزار SPSS و برای رسم نمودارها از نرم افزار Sigma Plot استفاده شد.

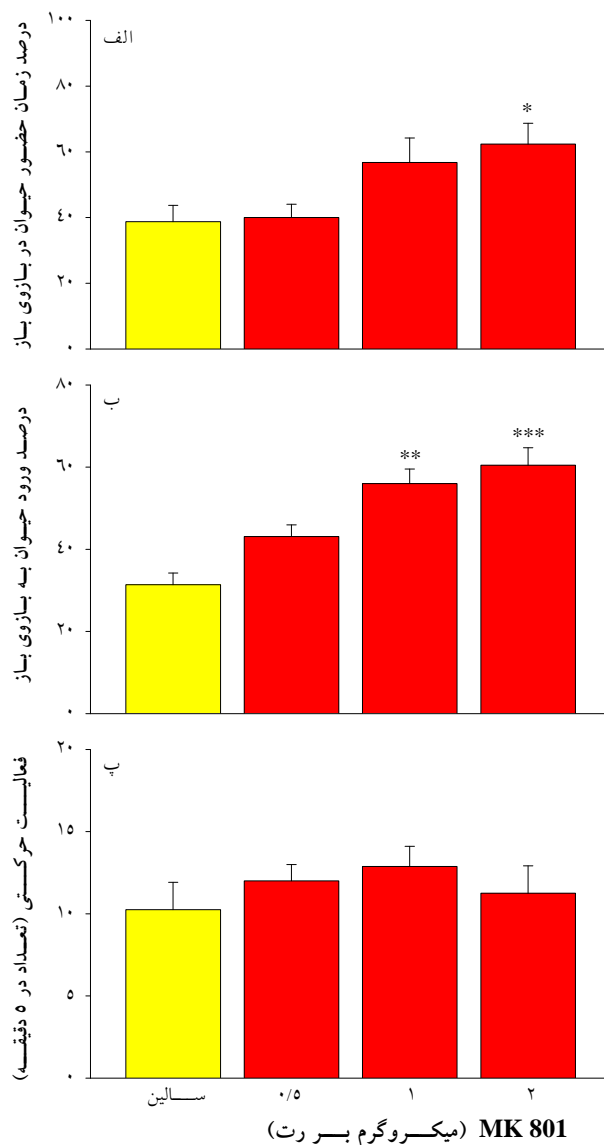
تیمارهای دارویی و آزمایشات انجام شده:

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

**آزمایش دوم - اثر مکامیلامین آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی در ناحیه هیپوکامپ پستی بر روی رفتار اضطرابی در موش صحرائی: چهار گروه حیوان در آزمایش بکار رفت، گروه اول سالین و سه گروه باقیمانده مقادیر مختلف مکامیلامین (۰/۵، ۱، ۲ میکروگرم بر موش) را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پستی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق از موش‌ها تست اضطراب به عمل آمد.**

**آزمایش سوم - اثر مکامیلامین در حضور MK801 بر روی رفتار اضطرابی: چهار گروه حیوان در آزمایش بکار رفت، در مرحله اول دو گروه اول سالین و دو گروه باقیمانده مقادیر غیرمؤثر مکامیلامین (۱، ۰/۵ میکروگرم**

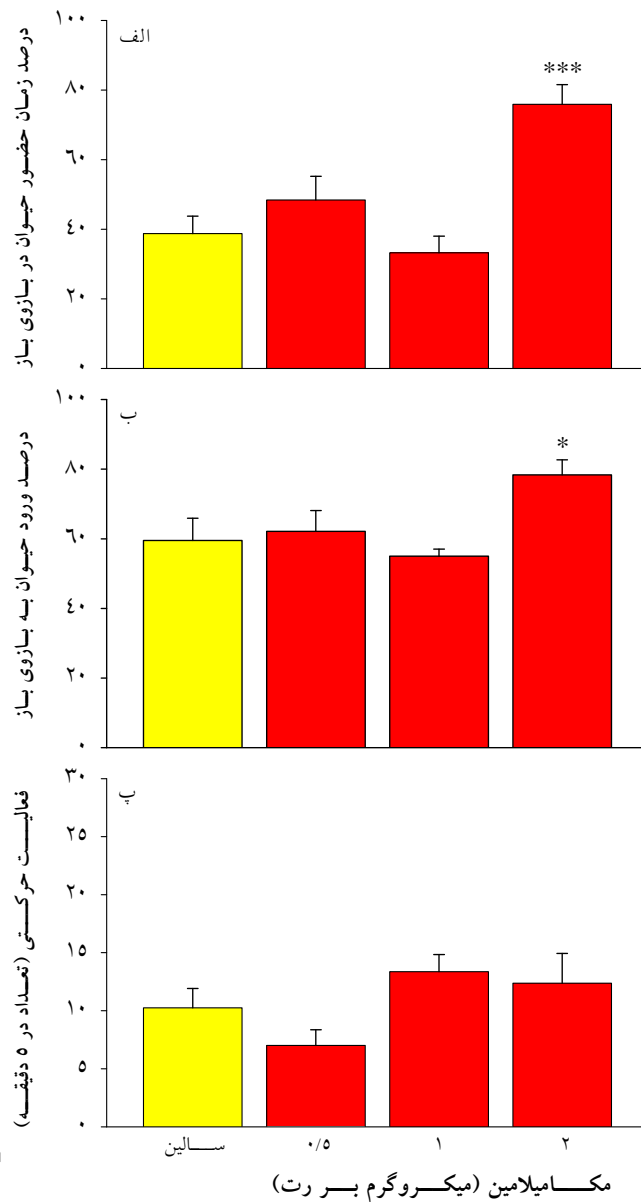
نتایج نشان دهنده ضد اضطراب بودن داروی MK801 می‌باشد.



شکل ۲- اثر تزریق MK801، آنتاگونیست گیرنده NMDA بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان.  $P < 0/001$ ،  $P < 0/01$ ،  $P < 0/05$  در مقایسه با گروه دریافت کننده سالیین می باشد.

درصد ورود به بازوی باز  $[p < 0/05]$  را افزایش می‌دهد ولی بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثر معنی‌داری ندارد  $[p > 0/05]$ .

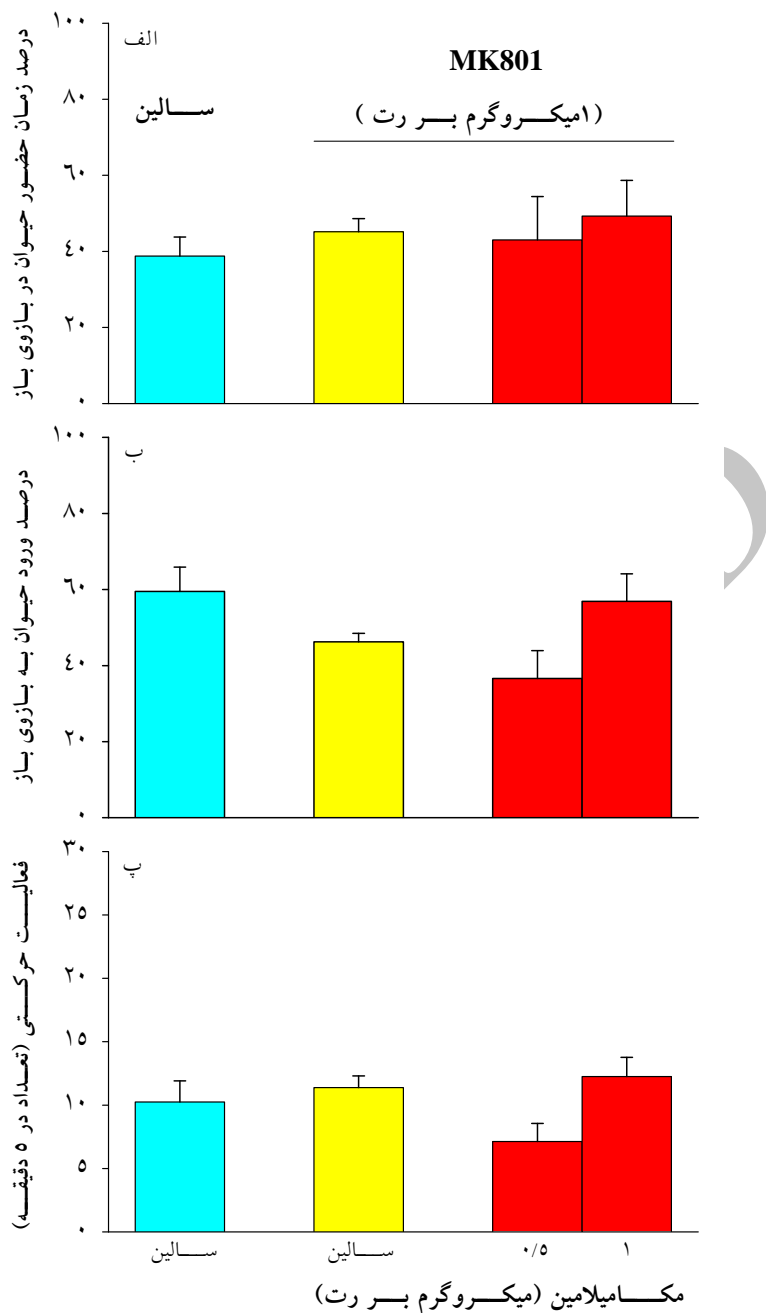
اثر مکامیلامین آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی در ناحیه هیپوکامپ پستی بر روی رفتار اضطرابی: تزریق مکامیلامین به ناحیه هیپوکامپ پستی به صورت معنی-داری درصد زمان حضور در بازوی باز  $[p < 0/001]$  و



شکل ۳- اثر تزریق مکامیلامین، آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان.  $P < 0.001$ ،  $P < 0.05$  در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین می‌باشد.

تغییری در درصد زمان حضور در بازوی باز [ $p > 0.05$ ]  
درصد ورود به بازوی باز [ $p > 0.05$ ] و فعالیت حرکتی  
جاندار [ $p > 0.05$ ] ایجاد نمی‌شود.

اثر تزریق مکامیلامین در حضور MK801 بر رفتار  
اضطرابی: تزریق دوزهای غیرمؤثر مکامیلامین قبل از  
MK801 اثرات MK801 بر روی رفتار اضطرابی را  
تغییر نمی‌دهد، به گونه‌ای که در حضور مکامیلامین



شکل ۴- اثر تزریق MK801 در غیاب و حضور مکامیلامین بر روی درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود حیوان به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان.

CA1 هیپوکامپ پستی باعث افزایش درصد زمان حضور در بازوی باز و افزایش درصد ورود به بازوی باز می‌شود، بدون این که میزان فعالیت حرکتی حیوان را تغییر دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که آنتاگونیست غیررقابتی NMDA دارای اثرات ضد اضطرابی در هیپوکامپ پستی

#### بحث

در این مطالعه نقش گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی و برهمکنش این گیرنده‌ها در زمینه رفتار اضطرابی مورد بررسی قرار گرفته است. یافته‌های ما نشان می‌دهند که تزریق MK801 به ناحیه



بر روی رفتار اضطرابی انجام گرفته است. با وجود این که بیشتر گزارشات پیشین نشان دهنده اضطراب‌زا بودن نیکوتین و سایر آگونیست‌های نیکوتینی نظیر لوبلین می‌باشد [۴]، اما بر حسب گونه و نژاد حیوان بکار رفته در مطالعه، دوز دارو، نحوه و زمان تزریق دارو و وسیله استفاده شده برای سنجش اضطراب، ممکن است نیکوتین باعث افزایش یا کاهش اضطراب گردد یا اثری بر روی رفتار اضطرابی نگذارد. جمع بندی یافته‌های قبلی حاکی از این است که دوزهای بالای نیکوتین اضطراب‌زا و دوز پایین آن ضد اضطراب می‌باشد [۵، ۲۳]. گیرنده‌های نیکوتین در سراسر دستگاه عصبی مرکزی به عنوان تعدیل کننده عصبی عمل می‌نمایند [۲۱]. مشخص شده است که گیرنده‌های پیش‌سیناپسی نیکوتین رهایش چندین نورترانسmitter را در مغز کنترل می‌نمایند [۱۶]. بنابراین این احتمال وجود دارد که گیرنده‌های نیکوتینی به واسطه تغییر در رهایش نورترانسmitterهایی نظیر نوراپی نفرین، استیل کولین، دوپامین و گابا رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار دهند [۱۶].

نتایج بدست آمده در این مطالعه همچنین نشان می‌دهند که بکار بردن مقادیر غیر مؤثر مکامیلامین همراه با مقدار غیر مؤثر MK801 نیز اثری بر روی رفتار اضطرابی نمی‌گذارد، این یافته گویای این مطلب می‌باشد که با وجود اینکه هر دو گیرنده نیکوتینی و NMDA رفتار اضطرابی را در هیپوکامپ تحت تأثیر قرار می‌دهند ولی در این بخش از مغز بین این دو گیرنده از نظر رفتار اضطرابی برهمکنش وجود ندارد. با وجود این که گیرنده‌های یونوتروپیک گلوتاماتی شباهت‌های زیادی به گیرنده‌های نیکوتینی استیل کولین از نظر عملکرد دارند و هر دو گیرنده جزو کانال‌های وابسته به لیگاند عمل می‌نمایند و حتی تعدادی از بلوکرهای کاتیونی می‌توانند هر دو نوع کانال وابسته به لیگاند گلوتاماتی و نیکوتینی را مهار نماید [۲۲]، ولی نتایج ما حاکی از عدم وجود برهمکنش بین این دو گیرنده در زمینه رفتار اضطرابی در هیپوکامپ پستی می‌باشد.

می‌باشد. نشان داده شده است که آنتاگونیست گیرنده NMDA جنبه‌های مختلف رفتارهای هیجانی مانند ترس، اضطراب و افسردگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۳]. از طرف دیگر مطالعاتی که با استفاده از حیوانات ترنسژنیک که فاقد گیرنده NMDA در ناحیه هیپوکامپ می‌باشد صورت گرفته است نشان می‌دهند که گیرنده‌های NMDA هیپوکامپ در رفتار اضطرابی نقش دارند [۲]. مطالعات رفتاری نشان می‌دهند که ساختارهایی که در بخش میانی لوب گیجگاهی قرار دارند، نظیر هیپوکامپ و آمیگدال اعمال شناختی و هیجانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و این بخش مغز جایگاهی می‌باشد که آنتاگونیست گیرنده NMDA احتمالاً با اثر بر آن اثرات شبه اضطرابی خود را اعمال می‌نماید [۳].

مطالعات ما همچنین مشخص نمود که تزریق مکامیلامین، آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی به ناحیه CA1 هیپوکامپ پستی، درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را افزایش می‌دهد، بدون اینکه بر روی فعالیت حرکتی حیوان اثری بگذارد. این مشاهدات نشان دهنده این می‌باشند که مکامیلامین دارای اثرات ضد اضطرابی می‌باشد. همچنین تغییر رفتار شبه اضطرابی حیوان در پاسخ به آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی، نشان دهنده این موضوع می‌باشد که در شرایط طبیعی و فیزیولوژیک گیرنده‌های نیکوتینی هیپوکامپ پستی در رفتار اضطرابی حیوان تأثیر دارند. در راستای مطالعه حاضر، مطالعه قبلی ما نیز نشان می‌دهد که مکامیلامین در بخش مرکزی آمیگدال نیز دارای اثرات ضد اضطرابی می‌باشد [۲۴]. یافته‌های ما همچنین موافق با گزارشات پیشینی می‌باشند که نشان می‌دهند سیستم کولینرژیک در اضطراب القاء شده با نیکوتین دخیل می‌باشد و بخشی از اثرات اضطراب‌زایی نیکوتین با اثر مستقیم نیکوتین بر روی گیرنده‌های نیکوتینی رخ می‌دهد [۵ و ۲۳]. گزارشات مستقیم چندانی در مورد اثرات آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی بر روی رفتار اضطرابی وجود ندارد و بیشتر مطالعات در مورد اثرات آگونیست گیرنده‌های نیکوتینی





Current Drug Targets-CNS &# 38; Neurological Disorders, 1(2): 183-9.

8. File, SE, Kenny, PJ, Ouagazzal, AM. (1998), Bimodel modulation by nicotine of anxiety in the social interaction test: role of the dorsal hippocampus. Behavior and Neuroscience, 112(6): 1423-9.

9. Fremeau, RT, Troyer, MD, Pahner, I, Nygaard, GO, Tran, CH, Reimer, RJ, Bellocchio, EE, Fortin, D, Storm-Mathisen, J, Edwards RH. (2001), The expression of vesicular glutamate transporters defines two classes of excitatory synapse. Neuron, 31(2): 247-60.

10. Homayoun, H, Moghaddam, B. (2010), Group 5 metabotropic glutamate receptors: Role in neuronal activity and relevance to cognition. European Journal of Pharmacology.

11. Irvine, EE, Cheeta, S, File, SE. (2001), Tolerance to nicotine's effects in the elevated plus-maze and increased anxiety during withdrawal. Pharmacology and Biochemical Behavior, 68(2): 319-25.

12. Janhunen, S, Ahtee, L. (2007), Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development. Neuroscience and Biobehavior Review, 31(3): 287-314.

13. Jouvenceau, A, Billard, JM, Lamour, Y, Dutar, P. (1996), Persistence of CA1 hippocampal LTP after selective cholinergic denervation. Neuroreport, 7(4): 948.

14. Kent JM, Mathew, SJ, Gorman, JM. (2002), Molecular targets in the treatment of anxiety. Biological Psychiatry, 52(10): 1008-30.

15. Moghaddam, B. (2003), Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. Neuron, 40(5): 881-4.

16. O'Neill, AB, Brioni, JD. (1994), Benzodiazepine receptor mediation of the anxiolytic-like effect of (-)-nicotine in mice. Pharmacology and Biochemical Behavior, 49(3): 755-7.

17. O'Tuathaigh, CMP, O'Connor, AM, O'Sullivan GJ, Lai, D, Harvey, R,

یافته‌های ما در این پژوهش مشخص نمود که آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA در هیپوکامپ پستی دارای اثرات ضد اضطرابی می‌باشند. تحت تأثیر قرار گرفتن رفتار اضطرابی توسط آنتاگونیست گیرنده‌های نیکوتینی و NMDA حاکی از این مطلب می‌باشد که هر دو گیرنده در شرایط فیزیولوژیک در کنترل رفتار اضطرابی در هیپوکامپ نقش دارند، ولی با وجود این بین این دو گیرنده در هیپوکامپ پستی از نظر کنترل رفتارهای اضطرابی برهمکنش وجود ندارد.

#### منابع

1. Balerio, GN, Aso, E, Maldonado, R. (2005), Involvement of the opioid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. Psychopharmacology (Berl), 181(2): 260-9.
2. Barkus, C, McHugh, SB, Sprengel, R, Seeburg PH, Rawlins JNP, Bannerman DM. (2009), Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. European Journal of Pharmacology.
3. Bergink, V, van Megen, HJG. (2004), Glutamate and anxiety. European Neuropsychopharmacology, 14(3): 175-83.
4. Brioni, JD, O'Neill AB, Kim DJ, Decker MW. (1993), Nicotinic receptor agonists exhibit anxiolytic-like effects on the elevated plus-maze test. European Journal of Pharmacology, 238(1): 1-8.
5. Chae, Y, Yeom, M, Han, JH, Park, HJ, Hahm, DH, Shim, I, Lee, HS, Lee, H. (2008), Effect of acupuncture on anxiety-like behavior during nicotine withdrawal and relevant mechanisms. Neuroscience Letter, 430(2): 98-102.
6. Cheeta, S, Irvine, E, File, SE. (2001), Social isolation modifies nicotine's effects in animal tests of anxiety. British Journal of Pharmacology, 132(7): 1389-95.
7. Coyle, JT, Tsai, G, Goff, DC. (2002), Ionotropic glutamate receptors as therapeutic targets in schizophrenia.



21. Role, LW, Berg DK. (1996), Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. *Neuron*, 16(6): 1077-85.
22. Tikhonov DB, Magazanik LG. (2009), Origin and Molecular Evolution of Ionotropic Glutamate Receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 39(8): 763-73.
23. Zarrindast, MR, Homayoun H, Babaie A, Etmnani A, Gharib B. (2000), Involvement of adrenergic and cholinergic systems in nicotine-induced anxiogenesis in mice. *European Journal of Pharmacology*, 407(1-2): 145-58.
24. Zarrindast, MR, Solati J, Oryan S, Parivar K. (2008), Effect of intra-amygdala injection of nicotine and GABA receptor agents on anxiety-like behaviour in rats. *Pharmacology*, 82(4): 276-84.
- Croke DT, Waddington JL. (2008), Disruption to social dyadic interactions but not emotional/anxiety-related behaviour in mice with heterozygous [] knockout of the schizophrenia risk gene neuregulin-1. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(2): 462-6.
18. Ouagazzal, AM, Kenny PJ, File SE. (1999), Modulation of behaviour on trials 1 and 2 in the elevated plus-maze test of anxiety after systemic and hippocampal administration of nicotine. *Psychopharmacology (Berl)*, 144(1): 54-60.
19. Paxinos, G, Watson C. (2007), *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (6rd ed.). Academic Press. London. UK.
20. Picciotto MR, Brunzell DH, Caldarone BJ. (2002), Effect of nicotine and nicotinic receptors on anxiety and depression. *Neuroreport*, 13(9): 1097-106.

Archive of SID