مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره اول – شماره ۴ – زمستان ۸۶

تأثیر اوپیوئیدها بر پاسخ عوامل کانابینوئیدی آمیگدال مرکزی بر اضطراب در آزمایش elevated plus-maze

دکترشادی سرهرودی[۱*] دکتراردشیر ارضی[۲**] دکترمحمدرضا زرین دست[***] دکترمحمد جواد خدایار[****]
[*] دستیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز
[**] استاد فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
[***] استاد فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[****] استادیار فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

چکیده

زمینه و هدف

کانابینوئیدها که اجزای فعال ماری‌جوانا می‌باشند و اثراتی شبیه به اوپیوئیدها دارند. به‌علاوه میان این دو سیستم تداخلات عملکردی نیز وجود دارد. هدف این مطالعه بررسی اثر سیستم کانابینوئیدی بر اضطراب در آمیگدال مرکزی، و تداخل آن با سیستم اوپیوئیدی است.

روش بررسی

در مطالعه حاضر، اثر تزریق داخل صفاقی داروهای اوپیوئیدی بر پاسخ حاصل از تزریق داخل آمیگدال عوامل کانابینوئیدی در موش‌های صحرایی، با استفاده از Elevated Plus-Maze مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

تزریق داخل صفاقی مورفین (۳، ۶، ۹ میلی‌گرم) موجب افزایش OAT% و OAE% شد ولی فعالیت حرکتی تغییر قابل‌ملاحظه‌ای نداشت، و بدین‌ترتیب اثر ضد اضطراب نشان داد. البته برخی از دوزهای نالوکسان، آنتاگونیست اوپیوئیدی، OAT% و فعالیت حرکتی را کاهش داد. تجویز داخل آمیگدال ACPA (آگونیست گیرنده CB1کانابینوئیدی) در دوزهای ng/rat ۵ ،۱/۲۵ موجب افزایش OAT% و OAE% شد ولی فعالیت حرکتی را تغییری نداد که نشان‌دهنده یک پاسخ ضد اضطراب آن می‌باشد. این پاسخ با مورفین[۶میلی‌گرم در کیلوگرم داخل صفاقی(ip)] افزایش و با نالوکسان کاهش یافت. تجویز داخل آمیگدال AM251 (آنتاگونیست گیرنده CB1 کانابینوئیدی) در دوزهایng/rat ۱۰۰، ۲۵، ۲/۵ تغییر قابل‌ملاحظه‌ای درOAT% و OAE% ایجاد نکرد ولی دوزهای بالاتر آن(ng/rat ۱۰۰، ۲۵) فعالیت حرکتی را کاهش داد. تجویز این دارو نیز به‌همراه مورفین داخل صفاقی موجب افزایش پاسخ مورفین و یا نالوکسان نیز موجب ایجاد پاسخ ضد اضطرابی در آن گردید.

نتیجه‌گیری

نتایج بیان‌گر آن است که گیرنده‌های CB1 اثر ضد اضطرابی ایجاد می‌کنند. هم‌چنین این نتایج نشان می‌دهند که سیستم اوپیوئیدی با گیرنده‌های کانابینوئیدی در آمیگدال مرکزی تداخل دارد.

کلید واژه‌ها: کانابینوئیدها، مورفین، نالوکسان، اضطراب، موش صحرایی

نویسنده مسئول: دستیار فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

آدرس: اهواز- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشکده داروسازی، گروه فارماکولوژی تلفن: ۰۹۱۲۳۰۹۵۲۲۸

Email:sarahroodi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۱۳

۱. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم
۲. مرکز ملی اعتیاد

www.SID.ir

مقدمه

کانابینوئیدها که ماده مؤثره حشیش (ماری‌جوانا) می‌باشند اثرات بیولوژیک خود را با فعال‌کردن گیرنده‌های کانابینوئیدی خاصی ایجاد می‌کنند. تاکنون دو دسته گیرنده کانابینوئیدی CB1 و CB2 شناسایی و کلون شده‌اند گیرنده‌های کانابینوئیدی CB1 به‌طور وسیعی در سیستم اعصاب مرکزی و برخی از بافت‌های محیطی توزیع شده و گیرنده‌های CB2 نیز در سیستم ایمنی وجود دارد (۱). گیرنده‌های CB1 به‌طور وسیعی در کورتکس، بازال گانگلیا، هیپوکمپ و آمیگدال توزیع‌شده و اعمال فیزیولوژیک و رفتاری کانابینوئیدها را وساطت می‌کنند (۲) و خانواده گیرنده‌های جفت‌شده با G-پروتئین می‌باشند (۴،۳).

کانابینوئیدها در حیوانات آزمایشگاهی هر دو اثر اضطراب‌زا و ضد اضطراب را اعمال می‌کنند. در مقابل آنتاگونیست‌های گیرنده کانابینوئیدی اثر اضطرب را اعمال می‌کنند (۳). از سوی دیگر، موش‌های فاقد گیرنده CB1 نیز علایم اضطراب را نشان داده‌اند (۶،۵). پاره‌ای از مطالعات نیز پاسخ اضطرابی را در ادامه تجویز لیگاندهای کانابینوئیدی گزارش نموده‌اند (۹-۷). دوزهای پایین کانابینوئیدها معمولاً اثر ضداضطرابی داشته در حالی‌که دوزهای بالاتر اثر عکس ایجاد می‌کنند (۱۰). چنین اثرات بحث‌انگیزی در مورد SR141716A که یک آنتاگونیست اختصاصی گیرنده CB1 می‌باشد گزارش شده است. از تجویز سیستمیک SR141716A در مدل اضطرابی Elevated Plus-Maze هم اثر اضطراب را (۱۱،۱۰) و هم اثر ضداضطراب گزارش شده است (۱۲،۶). سیستم آندوژن اوپیوئیدی می‌تواند در هر دو عملکرد اضطراب‌زایی و ضداضطرابی کانابینوئیدها عمل کند. این واقعیت ممکن است به‌دلیل چگالی بالای گیرنده‌های CB1 و اوپیوئیدی باشد که در مناطق سیستم لیمبیک یافت شده‌اند (۱۳). رفتارهای هیجانی نیز به سیستم لیمبیک مربوط هستند. ویژگی‌های فارماکولوژیک کانابینوئیدها و مورفین به‌طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. که کانابینوئیدها دارای پاره‌ای عوارض مشابه اوپیوئیدها هستند (۱۵،۱۴) و برخی تداخلات در عملکرد بین این دو سیستم گیرنده‌ای وجود دارد (۱۴). مطالعات Self administration نشان‌دهنده وجود تداخلات قوی بین دو سیستم اوپیوئیدی و کانابینوئیدی است (۱۷،۱۶). از طرف دیگر آنتاگونیست‌های گیرنده کانابینوئیدی CB1 نیز می‌توانند موجب سندرم ترک اوپیوئیدی شوند (۱۸). اخیراً اثرات تداخلات عملکردی این دو سیستم را بر لرزش (۲۰،۱۹)، اضطراب (۲۱) و تنظیم ایمنی (۲۲) نیز نشان داده‌اند. ترکیبات اوپیوئیدی اثرات فارماکولوژیک خود را از طریق فعال نمودن گیرنده‌های اوپیوئیدی μ وδ و κ اعمال می‌کنند (۲۳،۱۳). و در چندین اثر از جمله هیپوترمی، آرام‌بخشی، کاهش فشارخون، مهارحرکات روده، سرکوب حرکتی و ضد دردی با کانابینوئیدها اشتراک عمل دارند (۲۵،۲۴) علاوه بر این شواهدی در اختیار هستند که بیانگر آن می‌باشند که، ممکن است اوپیوئیدها فرآیندهای نرونی را وساطت کنند که در رفتارهای وابسته به اضطراب لازمند (۲۶). گزارشات دیگری نیز حکایت از این امر دارند که مورفین اثر ضد اضطراب خود را پس از تجویز محیطی (۲۷) و هم‌چنین مرکزی (۲۶) اعمال می‌کند. از طرف دیگر تجویز نالوکسان، که یک آنتاگونیست اوپیوئیدی است، موجب افزایش رفتار اضطربی در موش‌های صحرایی می‌گردد (۲۸) تداخل میان این دو سیستم در ویژگی‌های ضد دردی و ایجاد وابستگی مهم‌ترین موضوع مورد بحث آن‌هاست (۳۰،۲۹،۱۵،۱۴). گیرنده‌های هر دو دسته دارویی مکانیسم انتقال پیام داخل سلولی مشابهی دارند، که از طریق فعال‌سازی پروتئین‌های Gi موجب کاهش cAMP می‌شوند (۳۲،۳۱). علاوه بر این، بخشی از تداخلات میان گیرنده‌های کانابینوئیدی و μ و κ اوپیوئیدی در اثر ضد دردی (۲۹) و ضد اضطرابی (۱۹) در گیرند. به‌نظر می‌رسد که بخش‌های مختلفی از مغز در تنظیم انواع متفاوت اضطراب دخیل باشند. آمیگدال یکی از مهم‌ترین مناطق در تنظیم اضطراب است (۳۳). شواهد آزمایشگاهی بیانگر این امر هستند که آمیگدال نقش کلیدی در هماهنگی و ظهور ترس و اضطراب در انسان و چندین گونه از حیوانات، از جمله موش صحرایی دارد. اثر سیستم کانابینوئیدی بر اضطراب در آمیگدال مرکزی، و

Archive of SID
www.SID.ir

تداخل آن با سیستم اوپیوئیدی (تجویز داخل صفاقی) تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است. بر پایه یافته‌های مذکور، هدف این مطالعه بررسی اثر سیستم کانابینوئیدی بر اضطراب در آمیگدال مرکزی، و تداخل آن با سیستم اوپیوئیدی بر اضطراب است.

روش بررسی

حیوانات: در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران) استفاده گردید که در شروع آزمایشات حدود ۲۷۵-۲۲۵ گرم وزن داشتند. حیوانات در اتاق مخصوص حیوانات (با دمای ۳±۲۲ سانتیگراد) نگهداری شدند. در هر قفس چهار حیوان نگهداری شد که چرخه نور ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی (۷:۰۰ تا ۱۹:۰۰) به‌همراه آب و غذای کافی برای آن‌ها رعایت شد. این حیوانات برای مدت حداقل ۱ هفته پیش از آغاز آزمایشات در اتاق مخصوص نگهداری شدند و آزمایشات در طی فاز روشنایی انجام گرفت. هر حیوان تنها یک بار در آزمایش مورد استفاده قرار گرفت و پروتکل آزمایشات توسط کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد تصویب قرار گرفت.

داروها: داروهای مورد استفاده در این آزمایش عبارتند از مورفین سولفات، آگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی (تماد،تهران،ایران) نالوکسان هیدروکلراید، آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی (تولید دارو، تهران، ایران)، ACPA [N-(2-cyclopropyl)-5Z, 8Z, 11Z, 14Z-eicosatetraenamide] آگونیست گیرنده‌های CB1 کانابینوئیدی و AM251 [N-(piperidin-1- yl) -5-(4-iodophenyl)-1-(2,4-dichlorophenyl)-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxamide]آنتاگونیست گیرنده‌های CB1 کانابینوئیدی (Tocris,UK).

ACPA در اتانول خالص، امولفور و سالین ۰/۹ درصد به نسبت ۱:۱:۱۸ و AM251 در DMSO و آب مقطر به نسبت ۱:۹ به‌علاوه یک قطره توئین ۸۰ حل شد. داروهای ذکر شده در آمیگدال مرکزی تزریق شدند.

مورفین و نالوکسان نیز در سالین ۰/۹ درصد تهیه شد و به وزن صورت داخل صفاقی تجویز شدند.

جراحی: حیوانات توسط کتامین هیدروکراید (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زایلوزین (۴ میلی‌گرم در کیلوگرم) بیهوش شده و در دستگاه اسریوتاکس (Stoelting Co.,Illinois, USA)، قرار داده شدند. یک کانول راهنمای استیل (۲۱ گیج، سوپا، ایران) طبق مختصات آمیگدال مرکزی در اطلس پاکسینوس، در دو آمیگدال مرکزی چپ و راست کاشته شدند (۳۴). مختصات آمیگدال مرکزی در اطلس پاکسینوس بدین‌شرح است: ۱/۹-۱/۷میلی‌متر به سمت جلوی برگما، ۳/۷-۳/۲± میلی‌متر در دو سمت خط میانی و ۶/۴ تا ۵/۴- میلی‌متر در عمق از استخوان جمجمه. سپس این کانول‌ها توسط سیمان دندانپزشکی در استخوان جمجمه ثابت شدند و پس از ۵ روز بهبودی از جراحی، آزمایشات انجام گرفت. تزریق داخل آمیگدال توسط یک کانول تزریق که از سرنگ مخصوص دندانپزشکی (gauge, ۲۷-Supa, Iran) تهیه شده صورت گرفت. بدین‌صورت که ۱ میلی‌متر از کانال راهنما بلندتر در نظر گرفته شد و لذا در ۱ میلی‌متر پایین‌تر از آن تزریق صورت گرفت. این سرنگ توسط یک لوله پلی‌اتیلنی به یک سرنگ همیلتون ۱ میکرولیتر متصل شد و مقدار ۰/۵ میکرولیتر از مایع در هریک از دو طرف (آمیگدال راست و چپ) تزریق گردید (مجموعاً ۱ میکرولیتر). هر یک از این دو تزریق ۶۰ ثانیه طول کشید. این سرنگ‌ها کمی بیش از ۶۰ ثانیه در آمیگدال مرکزی نگه داشته شدند تا دارو به خوبی وارد شود و از خارج‌شدن دارو پیشگیری شود (۳۵). آزمایش نیز ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت.

در پایان مطالعه، ۱ µl/rat محلول متیلن بلو داخل آمیگدال تزریق گردید و با برش مغزی صحت تزریق در آمیگدال مرکزی تأیید شد.

آزمایش رفتاری (Elevated Plus-Maze):

Elevated Plus-Maze یک مازچوبی به شکل به‌علاوه است که بر چهار پایه استوار است. دو تا از بازوها فاقد دیواره جانبی و انتهایی هستند (بازوهای باز: ۱۰×۵۰ سانتی‌متر). دو بازوی دیگر دارای دو دیواره جانبی و یک دیواره انتهایی هستند ولی سقف آن باز است (بازوهای بسته۴۰×۱۰×۵۰). در محل برخورد این چهار بازو یک صفحه مربع شکل به ابعاد ۱۰×۱۰ قرار دارد. ارتفاع ماز از

Archive of SID
www.SID.ir

زمین ۵۰ سانتی‌متر است (۳۶)، پیش از ورود به‌داخل ماز، حیوان به‌مدت ۵ دقیقه در یک جعبه چوبی به ابعاد ۵۰×۵۰×۳۵ قرار داده می‌شود. هر حیوان به‌تنهایی در مرکز Elevated Plus-Maze به‌صورتی گذاشته می‌شود که صورت حیوان به سمت بازوی باز باشد و ۵ دقیقه در ماز به‌صورت آزاد حرکت کند. در این مدت ۵ دقیقه تمام تحرکات حیوان در Elevated Plus-Maze فیلم‌برداری شده و تعداد دفعات داخل‌شدن حیوان به بازوهای باز، بازوهای بسته و مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز و هم‌چنین مجموع زمان‌های صرف شده در بازوی بسته محاسبه می‌شود. عبور چهار دست و پای حیوان از خط ورودی بازوها ورود محسوب می‌گردد. درصد دفعات ورود به بازوی باز (%OAE) و درصد زمان حضور در بازوهای باز (%OAT) که ملاک اضطراب است به این صورت محاسبه می‌گردد: (الف) (۱۰۰× نسبت ورود به بازوی باز به مجموع ورود به بازوهای باز وبسته)= (%OAE)؛ (ب) (۱۰۰× نسبت زمان صرف شده در بازوهای باز به مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز و بسته)= (%OAT) . مجموع ورود به بازوهای باز و بسته نیز Locomotor Activity (LA) نامیده می‌شود.

آزمایشات

آزمایش اول: در این آزمایش، اثر مورفین یا نالوکسان به‌تنهایی بر اضطراب مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور هشت گروه حیوان برای هر یک از داروها به‌کار گرفته شد. چهار گروه از حیوانات نرمال سالین داخل صفاقی (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا سه دوز متفاوت مورفین (۳،۶،۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم) داخل صفاقی، ۲۵ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدال سالین (1µl/rat) دریافت کردند. چهار گروه دیگر نیز نرمال سالین داخل صفاقی (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا سه دوز متفاوت نالوکسان (۰/۰۱،۰/۱۰،۱میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۱۰ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدال سالین (1µl/rat) دریافت کردند و آزمایش ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت.

آزمایش دوم: در این آزمایش، اثر ACPA به‌تنهایی و همراه با مورفین یا همراه با نالوکسان مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۱۲ گروه حیوان به‌کار گرفته شدند. چهار گروه از حیوانات نرمال سالین (1µl/rat) یا ACPA(۵ ng/rat، ۱/۲۵، ۰/۱۲۵) داخل آمیگدال دریافت کردند و آزمایش ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت. چهار گروه دیگر مورفین (داخل‌صفاقی) (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۲۵ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدالی نرمال سالین یا ACPA (۵ ng/rat، ۰/۱،۱۲۵/۲۵) دریافت کردند و آزمایش‌ها ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت. چهار گروه دیگر نیز نالوکسان (داخل صفاقی) (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)،۱۰ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدال نرمال سالین یا ACPA (۵ ng/rat، ۱/۲۵، ۰/۱۲۵) دریافت کردند و آزمایش‌ها ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت.

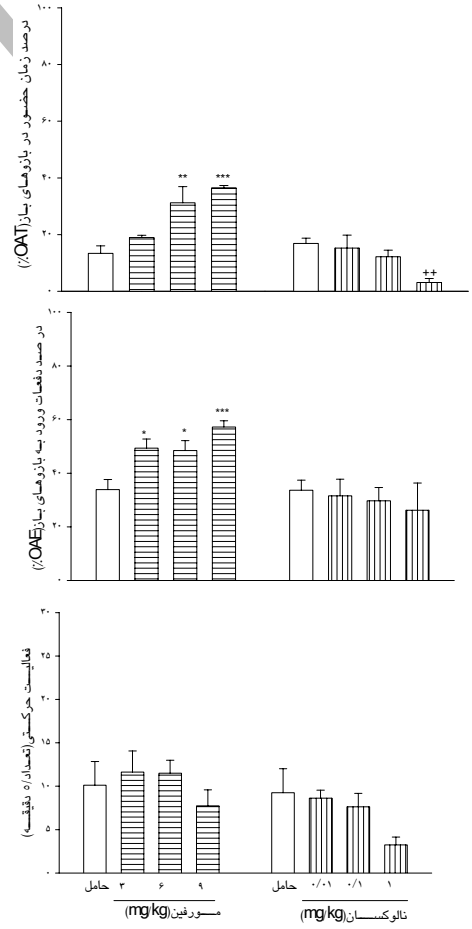
آزمایش سوم: در این آزمایش، اثر AM251 به‌تنهایی و همراه با مورفین یا نالوکسان مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور ۱۲ گروه حیوان به‌کار گرفته شد. چهار گروه از حیوانات DMSO یاAM251 (۱۰۰ ng/rat، ۲۵، ۲/۵) داخل آمیگدال دریافت کردند و آزمایش، ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت. چهار گروه دیگر مورفین (داخل صفاقی) (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۲۵ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدال DMSO یا AM251 (۱۰۰ng/rat، ۲۵، ۲/۵) دریافت کردند و آزمایش‌ها ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت. چهار گروه دیگر نیز نالوکسان (داخل صفاقی) (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)،۱۰ دقیقه قبل از تزریق داخل آمیگدال DMSO یا AM251 (۱۰۰ ng/rat، ۲۵، ۲/۵) دریافت کردند و آزمایش‌ها ۵ دقیقه پس از تزریق داخل آمیگدال صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: افزایش زمان حضور در بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای باز معیار کاهش اضطراب در نظر گرفته شد. محاسبات از طریق انجام روش آنالیز واریانس یک‌طرفه برای مقایسه گروه‌ها با گروه کنترل آن‌ها و واریانس دوطرفه برای مقایسه گروه‌ها قبل و بعد از تزریق داروی دوم با یکدیگر جهت ارزیابی تداخل آن‌ها با هم به کمک نرم افزار SPSS۱۴ صورت گرفت. بعد از یک F معنی‌دار، آنالیز به کمک آزمایش تکمیلی LSD ادامه یافت. از لحاظ آماری P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار فرض شد.

Archive of SID
www.SID.ir

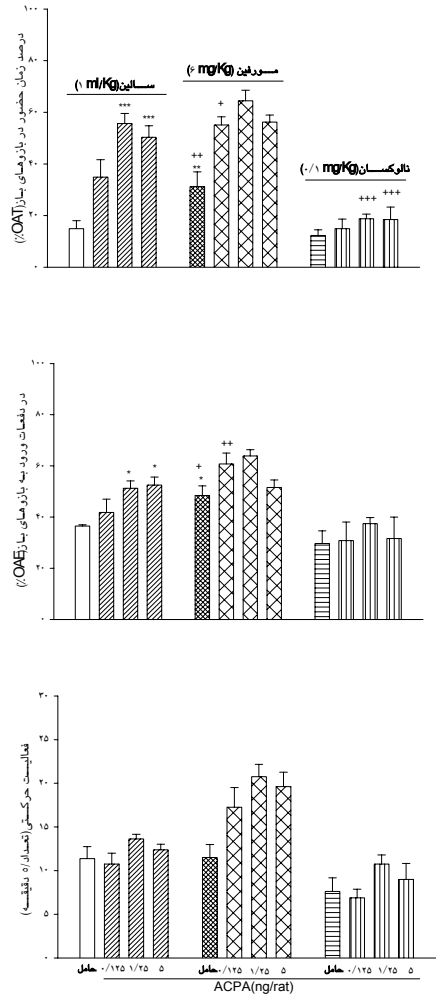
یافته‌ها

شکل ۱ نشان‌دهنده اثرات مورفین و نالوکسان بر پارامترهای اضطرابی در روشElevated Plus-Maze می‌باشد.
ANOVA یک‌طرفه و آزمایش تکمیلی LSD نشان داد که تزریق داخل صفاقی مورفین (۶،۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش OAT٪= (۳،۲۸)F ۰/۰۰۰۱> P و۱۱/۰۴ و هر سه دوز آن باعث افزایش OAE٪ [۰/۰۰۰۱> P، ۸/۴۸=(۳،۲۸)F] گردید، که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در گروه‌های مورد مطالعه است. ولی دوزهای مورد استفاده مورفین هیچ تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت [P>۰/۰۵، ۰/۶۹=(۳،۲۸)F] تزریق داخل صفاقی نالوکسان (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش OAT% [۰/۰۱> P، ۴/۸۲=(۳،۲۸)F] ولی بر OAE% [P>۰/۰۵، ۰/۲۲=(۳،۲۸)F] و فعالیت حرکتی [P>۰/۰۵، ۲/۴۹=(۳،۲۸)F] تأثیر معنی‌داری نداشت.



شکل ۱: اثر تزریق مورفین و نالوکسان داخل صفاقی بر اضطراب در موش صحرایی.
سالین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا مورفین(۳، ۶، ۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش تزریق شدند. نتایج بر اساس میانگین ± خطای استاندارد و با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه تعیین شده. N=۸.
P<۰/۰۰۱***،P<۰/۰۱**،P<۰/۰۵* در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین (حامل).

شکل ۲ نشان‌دهنده اثرات ACPA داخل آمیگدال به‌تنهایی و یا در حضور مورفین یا نالوکسان داخل صفاقی بر پارامترهای اضطرابی در روش Elevated Plus-Maze می‌باشد. ANOVA یک‌طرفه نشان داد که تزریق داخل آمیگدال ACPA (ng/rat ۰/۱۲۵، ۱/۲۵، ۵) به‌تنهایی باعث افزایش OAT٪[P<۰/۰۰۱، ۱۵/۳۵= (۳،۲۸)F] و OAE٪ [P<۰/۰۱، ۵/۰۹=(۳،۲۸)F] گردید که نشان‌دهنده کاهش اضطراب در گروه‌های مورد مطالعه است. ولی تجویز داخل آمیگدال دوزهای مورد استفاده ACPA هیچ تأثیر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی حیوانات نداشت (P>۰/۰۵،۱/۵۱=(۲۸،۳)F).



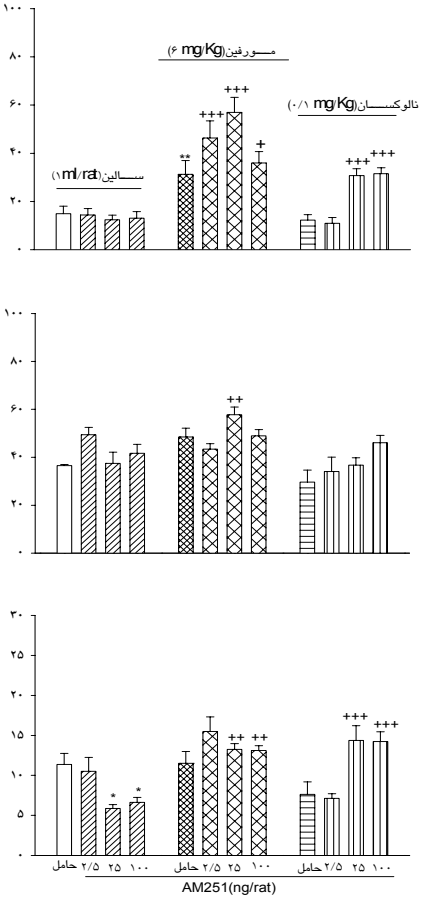
شکل ۲. اثر ACPA داخل آمیگدال با یا بدون مورفین ونالوکسان صفاقی بر اضطراب در موش صحرایی.

ACPA (۰/۱۲۵، ۱/۲۵، ۵ ng/rat) ۵ دقیقه قبل از شروع آزمایش و مورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۲۵ دقیقه قبل از ACPA و نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۱۰ دقیقه قبل از ACPA تزریق شد.
نتایج بر اساس میانگین ± خطای استاندارد و با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه تعیین شده. N=۸.
P<۰/۰۰۱***، P<۰/۰۱**، P<۰/۰۵* در مقایسه با سالین.
P<۰/۰۰۱+++، P<۰/۰۱++، P<۰/۰۵+ در مقایسه با مورفین(۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا با نالوکسان(۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

Archive of SID
www.SID.ir

ANOVA دوطرفه نیز نشان داد که تجویز مورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌همراه ACPA (۰/۱۲۵، ۱/۲۵، ۵ ng/rat) تغییر معنی‌داری در٪OAT [F(۵۶،۳)=۲/۱۷ ،P>۰/۰۵] ایجاد نکرده اما موجب افزایش معنی‌دار ٪OAE [F(۵۶،۳)=۳/۰۱ ،P<۰/۰۵] و همین‌طور فعالیت حرکتی [F(۵۶،۳)=۲/۹ ،P<۰/۰۵] گردید.

هم‌چنین ANOVA دوطرفه نشان داد که تجویز نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌همراه ACPA (۰/۱۲۵، ۱/۲۵، ۵ ng/rat) موجب تداخل در %OAT [F(۵۶،۳)=۷/۲۶ ،P<۰/۰۰۱] شده ولی بر%OAE, [F(۵۶،۳)=۰/۷۱ ،P>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی [F(۵۶،۳)=۰/۶۷ ،P>۰/۰۵] تأثیر معنی‌داری نداشت. تداخل اثر مورفین و نالوکسان هر دو نشان‌دهنده این امر هستند که CB1 در آمیگدال مرکزی می‌تواند در اثر ضد اضطرابی اوپیوئیدها، دخیل باشد.



شکل ۳. اثر AM251 داخل آمیگدال با یا بدون مورفین و نالوکسان صفاقی بر اضطراب در موش صحرایی.

AM251(ng/rat) ۲۵، ۵، ۲/۵)، ۵ دقیقه قبل از آزمایش و مورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۲۵ دقیقه قبل از AM251 و نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ۱۰ دقیقه قبل از AM251 تزریق شد.
نتایج بر اساس میانگین ± خطای استاندارد و با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه تعیین شده N=۸.
*P<۰/۰۵ در مقایسه با سالین.
+++P<۰/۰۰۱، ++P<۰/۰۱، +P<۰/۰۵ در مقایسه با مورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) یا نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

شکل ۳ نشان‌دهنده اثرات AM251 داخل آمیگدال به‌تنهایی و یا در حضور مورفین یا نالوکسان داخل صفاقی بر پارامترهای اضطرابی در روش Elevated Plus-Maze می‌باشد. ANOVA یک‌طرفه نشان داد که تزریق داخل آمیگدال AM251 به‌تنهایی در هیچ‌یک از دوزها تغییر معنی‌داری در٪OAT [F(۲۸،۳)=۰/۲ ،P>۰/۰۵] و ٪OAE [F(۲۸،۳)=۳/۰۸ ،P>۰/۰۵] ایجاد نکرد که نشان‌دهنده عدم تأثیر آن بر اضطراب در گروه‌های مورد مطالعه است. ولی تجویز داخل آمیگدال دوزهای مورد استفاده AM251 موجب کاهش معنی‌داری در فعالیت حرکتی حیوانات شد [F(۲۸،۳)=۵/۴۴ ،P<۰/۰۵] ANOVA دوطرفه نیز نشان داد که تجویز مورفین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌همراه AM251 (۲/۵، ۲۵، ۱۰۰ ng/rat) موجب تداخل معنی‌داری در٪OAT [F(۵۶،۳)=۳/۴۸ ،P<۰/۰۵] و ٪OAE [F(۵۶،۳)=۵/۹۷۱ ،P<۰/۰۱] و همین‌طور فعالیت حرکتی [F(۵۶،۳)=۳/۵۲ ،P<۰/۰۵] گردید.

هم‌چنین ANOVA دوطرفه نشان داد که تجویز نالوکسان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌همراه AM251 (۲/۵، ۲۵، ۱۰۰ng/rat) موجب تداخل در %OAT [F(۵۶،۳)=۳/۴۸ ،P<۰/۰۵] و %OAE , [F(۵۶،۳)=۵/۹۷ ،P>۰/۰۱] و هم‌چنین فعالیت حرکتی [F(۵۶،۳)=۳/۵ ،P<۰/۰۵] شد.

این نتایج نیز این امر را که CB1 در آمیگدال مرکزی می‌تواند در اثر ضد اضطرابی اوپیوئیدها دخیل باشد نشان می‌دهد.

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

Elevated Plus-Maze یک مدل انتخابی برای تعیین اثرات اضطراب‌زا و ضد اضطراب در جوندگان است (۳۶). گزارش شده که کانابینوئیدها در آزمایش‌های مختلف پاسخ رفتاری حیوان را تغییر می‌دهند (۹).

هسته مرکزی آمیگـدال، که منطقه مهـمی در ایـجاد و تعدیل اضطراب به‌شمار می‌رود، پیام‌هایی را از آمیگدال بازولترال دریافت می‌کند و خود نیز این پیام‌ها را به مناطق هدف پایین‌تر که واسطه بسیاری از رفتارهای اتونومیک و الکتروفیزیولوژیک حاصل از ترس و اضطراب هستند می‌رساند (۳۳). برخی از مطالعات درگیری سیستم اوپیوئیدی در تنظیم رفتار ترس یا اضطراب را نشان می‌دهند. مثلاً شوک (استرس) حاد و غیرقابل کنترل موجب افزایش ترشح پپتیدهای اوپیوئیدی در موش‌های صحرایی می‌شود (۳۷). ضمناً گزارش شده که در مطالعات بالینی، برخی از بیماران طی دریافت مورفین علایم ازدیاد تحریک و هیجان را اعلام کرده‌اند (۳۸). نتایج حاصل از مطالعه ما نشان‌دهنده آن است که مورفین در مدل اضطرابی EPM اثر ضد اضطراب نشان می‌دهد و نالوکسان نیز در همین مدل در مطالعه ما اضطراب ایجاد کرد. مطالعات قبلی نیز یافته ما را تأیید می‌کند. بدین‌صورت که گزارش شده تزریق داخل صفاقی (۳۹،۲۷) و داخل آمیگدال (۲۶) مورفین در موش صحرایی و سوری اثر ضد اضطراب ایجاد می‌کند.

اطلاعات به‌دست آمده در این پژوهش نشان داد که تزریق داخل آمیگدال ACPA که آگونیست انتخابی گیرنده CB1 است، بدون هیچ‌گونه اثری بر فعالیت حرکتی، اثر ضد اضطراب ایجاد نموده است. اثر ضد اضطراب ACPA به کمک افزایش معنی‌دار درصد زمان حضور در بازوهای باز و هم‌چنین درصد تعداد دفعات ورود به بازوهای باز، مشخص شد. البته به‌نظر می‌رسد که درصد زمان ورود در بازوهای باز از حساسیت بیشتری نسبت به درصد تعداد دفعات ورود به بازوهای باز، برای تعیین اثرات اضطرابی دارو برخوردار است (۳۵). چندین مطالعه نیز نتایج ما را تأیید می‌کنند و نشان‌دهنده اثرات ضد اضطراب آگونیست‌های گیرنده کانابینوئیدی می‌باشند. مثلاً دوزهای پایین نابیلون وCP55940 [40] و Δ9-THC [21] که هر سه آگونیست‌های گیرنده CB1 کانابینوئیدی می‌باشند در مدل‌های اضطرابی مختلف اثر ضد اضطراب نشان داده‌اند و برخی مطالعات نیز بر خلاف نتایج ما را نشان می‌دهند، مثلاً گزارشاتی در دست است که نشان می‌دهد Δ9 - تتراهیدروکانابینول (Δ9-THC) که یک آگونیست غیرانتخابی کانابینوئیدی است (۴۱) و آناندامید که یک لیگاند اندوژن کانابینوئیدی است (۴۲)، موجب افزایش حضور موش صحرایی و سوری در بازوهای بسته می‌شود که نشان‌دهنده اثر اضطراب‌زای آن می‌باشد. هم‌چنین تجویز داخل صفاقی CP55940 که یک آگونیست گیرنده کانابینوئیدی است، اثر اضطراب‌زا ایجاد می‌کند (۴۳). علاوه بر این در مطالعات انسانی نیز اضطراب از اثرات ناخواسته مصرف کانابینوئیدها گزارش شده که یکی از علل قطع مصرف آن‌ها به‌شمار می‌رود (۴۴).

تفاوت گونه‌ها نیز در نوع اثر کانابینوئیدها بر رفتار حیوان اهمیت دارند. مثلاً در موش‌های صحرایی نژاد Lewis، Δ9-THC اثر پاداشی دارد درحالی‌که در بقیه گونه‌ای موش‌های صحرایی، از قبیل ویستار اثر اضطراب‌زا دارد (۴۵). هم‌چنین گزارش شده که توزیع گیرنده‌های کانابینوئیدی در مغز موش‌های صحرایی نژاد ویستار و لوویس متفاوت می‌باشد (۴۶). با توجه به این گزارشات به‌نظر می‌رسد که دوز آگونیست کانابینوئیدی و گونه حیوان آزمایشگاهی نقش مهمی در تغییر وضعیت اضطرابی توسط کانابینوئیدها دارد. نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که تجویز داخل آمیگدالAM251 که یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده CB1 کانابینوئیدی است تأثیر معنی‌داری بر فاکتورهای اضطرابی مهم یعنی، زمان حضور در بازوهای باز و هم‌چنین تعداد ورود به این بازوها نداشت و فقط در برخی دوزها موجب کاهش فعالیت حرکتی حیوان شد. به‌نظر می‌رسد که این امر نشانگر این است که گیرنده‌های کانابینوئیدی، گیرنده غالب در آمیگدال مرکزی نیستند و به‌همین علت است که آنتاگونیست با وجود اثر بر فعالیت حرکتی اثری بر زمان حضور و تعداد ورود به بازوهای باز ندارد. البته گزارشات ضد و نقیضی در

Archive of SID
www.SID.ir

این مورد در دست است. مثلاً تزریق داخل هیپوکمپ AM251[47] و SR141716A [2] موجب کاهش اضطراب می‌شود. البته در اغلب گزارشات کانابینوئیدها اضطراب‌زا گزارش شده‌اند (۲). در بخش دیگری از این پژوهش تداخل احتمالی مورفین و هم‌چنین نالوکسان با اثر ضد اضطراب ACPA مورد بررسی قرار گرفت. تجویز مورفین صفاقی همراه با ACPA داخل آمیگدال موجب تغییر معنی‌داری در زمان حضور در بازوهای باز نشد ولی به‌صورت معنی‌داری تعداد دفعات ورود به بازوهای باز و فعالیت حرکتی را افزایش داد. البته چون فعالیت حرکتی نیز افزایش یافته است لذا این احتمال وجود دارد که افزایش تعداد دفعات ورود به بازوهای باز به‌علت افزایش فعالیت حرکتی باشد. ولی به‌طور کلی افزایش تعداد ورود به بازوهای باز نشان‌دهنده وجود تداخل بین این دو سیستم یعنی اوپیوئیدی و کانابینوئیدی است. تجویز نالوکسان صفاقی همراه با ACPA داخل آمیگدال نیز موجب تغییر معنی‌داری درOAT% شد ولی تغییر معنی‌دار در OAE% و فعالیت حرکتی ایجاد نکرد، لذا تغییر معنی‌دار در OAT% به‌عنوان تداخل بین دو سیستم اوپیوئیدی و کانابینوئیدی تفسیر می‌گردد. تجویز مورفین صفاقی همراه با AM251 داخل آمیگدال نیز به‌صورت معنی‌داری موجب کاهش زمان حضور در بـازوی باز و هم‌چنین تعداد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی شد. که این امر نیز نشان‌دهنده تداخل مورفین و سیستم کانابینوئیدی است. مطالعات دیگری نیز شباهت‌های دو سیستم اوپیوئیدی و کانابینوئیدی را نشان داده‌اند (۱۵،۱۴). و همین‌طور برخی پژوهش‌ها تداخل این دو سیستم را به اثبات رسانیده‌اند که تأییدکننده ادعای ما در این پژوهش است (۱۴). تداخل میان این دو سیستم در اثر ضد درد و لرزش (۱۹) نیز به اثبات رسیده است. در مطالعه حاضر تجویز ACPA به‌همراه مورفین موجب افزایش OAE% و فعالیت حرکتی شد و از طرف دیگر پاسخ ACPA با تجویز همراه با نالوکسان کاهش یافت. بنابراین، این نتایج نشان می‌دهند که گیرنده‌های اوپیوئیدی در آمیگدال مرکزی احتمالاً با تداخل در گیرنده CB1 کانابینوئیدی اثر ضد اضطراب ایجاد می‌کند.

نتیجه گیری

نتایج بیان‌گر آن است که گیرنده‌های CB1 اثر ضد اضطرابی ایجاد می‌کنند. هم‌چنین این نتایج نشان می‌دهند که سیستم اوپیوئیدی با گیرنده‌های کانابینوئیدی در آمیگدال مرکزی تداخل دارد.

Archive of SID

www.SID.ir

References:

1. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas PD, WA, Felder CC, Onaivi ES, Green MR, Martin BR. Pharmacological Characterization of Cannabinoids in the Elevated Plus-Maze. J Pharmacol Exp. Ther 1998;285:813-19.
2. Rodgers RJ, Haller J, Halasz J, Mikics E. One-Trial Sensitization to the Anxiolytic-Like Effects of Cannabinoid Receptor Antagonist SR141716A in the Mouse Elevated Plus-Maze. Eur J Neurosci 2005;17:1279-86.
3. Mailleux P, Vanderhaeghen JJ. Distribution of Neuronal Cannabinoid Receptor in the Adult Rat Brain: a Comparative Receptor Binding Radioautography and in Situ Hybridization Histochemistry. Neuroscience 1992;48:655-668.
4. Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG, XXVII. International Union of Pharmacology. Classification of Cannabinoid Receptors. Pharmacol. Rev 2002;54:161-202.
5. Martin M, Ledent C, Parmentier M, Maldonado R, Valverde O. Involvement of CB1 Cannabinoid Receptors in Emotional Behavior. Psychopharmacology 2002;159:379-387.
6. Haller J, Bakos N, Szimay M, Ledent C, Freund TF. The Effects of Genetic and Pharmacological Blockade of the CBI Cannabinoid Receptor on Anxiety. Eur J Neurosci 2002;16:1395-8.
7. Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, Caboche J. Maldonado R. Behavioural and Biochemical Evidence for Interaction between A^{v}-Tetrahydrocannabinol and Nicotine. Br J Pharmacoi 2002;135:564-78.
8. Rodriguez de Fonseca F, Carrera MRA, Navarro M, Koob GF, Weiss F. Activation of Corticotropin-Releasing Factor in the Limbic System During Cannabinoid Withdrawal. Science 1997;276:2050-4.
9. Arevalo C, De Miguel R, Hernandez-Tristan R. Cannabinoid Effects on Anxiety-Related Behaviors and Hypothalamic Neurotransmitters. Pharmacoi Biochem Behav 2001;70:123-31.
10. Navarro M, Hernandez E, Munoz RM, et al. Acute Administration of CB1 Cannabinoid Receptor Antagonist SR 141716A Induces Anxiety-Like Responses in the Rat. N'euroreport 1997;8:491-6.
11. McGregor IS, Dastur FN, McLellan RA, Brown RE. Cannabinoid Modulation of Rat Pup Ultrasonic Vocalizations. Eur Pharmacoi 1996;13:43-9.
12. Akinshola BE, Chakrabarti A, Onaivi ES. In Vitro and In vivo Action of Cannabinoids. eurochem Res 1999;24:1233-40.
13. Mansour A, Fox CA, Burke S, Akil H, atson SJ. Imunohistochemical Localization of the Cloned Mu Opioid Receptor in the Rat CNS. J Chem Neuroanat 1995;8:283-305.
14. Manzanares J, Corchero J, Romero J, ernandez Ruiz JJ, Ramos JA, Fuentes JA. Pharmacological and Biochemical Interaction Between Opioids and Cannabinoids. TIPS 1999;20:287-294.
15. Parolaro D, Massi R, Rubino T, Monti E. Endocannabinoids in the Immune System and Cancer. Prostaglandins, Leukot Essent. Fat Acids 2002;66:319-332.
16. Navarro M, Carrera MR, Fratta W, Valverede O, Cossu G, Fattore L, Chowen JA, Gomez R, Villanua MA, Maldonado R, Koob GF, Rodriguez DF. Functional Intraction Between Opioid and Cannabinoid Receptors in Drug Self Administration. J Neurosci 2001;5344-5350.
17. Fattore L, Spano MS, Cossu G, Deiana S, Fratta W. Cannabinoid Mechanism in Reinstatement of Heroin-Seeking after a Long Period of Abstinence in Rats. Eur J Neurosci 2003;17:1723-1726.
18. Rubino T, Tizzoni L, Vigano D, Massi P, Parolaio D. Modulation of Rat Brain Cannabinoid Receptors after Chronic Morphine Treatment. Neuroreport 1997;8:3219-3223.
19.Ghozland S, Matthes HW, Simonin F, Filliol D, Kieffer BL, Maldonado R. Motivational Effects of Cannabinoids are Mediated by Mu-Opioid and Kappa-Opioid Receptors. J Neurosci 2002;22:1146-1154.
20. Braida D, Pozzi M, Parolaro D, Sala M, Intracerebral Self-Administration of the Cannabinoid Receptor Agonist CP 55, 940 in the Rat: Interaction with the Opioid System. Eur J Pharmacol 2001;413:227-234.
21. Berrendero F, Maldonado R. Involvement of the Opioid System in the Anxiolytic-Like Effects Induced by A^{v}-Tetrahydrocannabinol. Psvchop-Harmacology 2002;163:111-17.
22. Massi P, Vaccani A, Romorini S, Parolaro D. Comparative Characterization in the Rat of the Interaction between Cannabinoids and Opiates for their Immunosuppressive and Analgesic Effects. J Neuroimmunol 2001;117:116-124.
23. Thompson RC, Mansour A, AMI H, Watson SJ. Cloning and Pharmacological Characterization of a Rat Mu Opioid Receptor. Neuron 1993;11:903-913.
24. Bloom AS, Dewey WL. A Comparison of Some PharmacoLogical Actions of Morphine and Delta9-Tetrahydrocannabinol in the Mouse. Psychopharmacology (BerL) 1978;57:243-248.
25. Dewey WL. Cannabinoid Pharmacology. Pharmacol Rev 1986;38:151-178.
26. Good AJ, Westbrook RF. Effects of a Microinjection of MorPhine into the Amygdala on the Acquisition and Expression of Conditioned

www.SID.ir

Fear and Hypoalgesia in Rats. Behav Neurosci 1995;109:631-641.
27. Shin IC, Kirn HC, Swanson J, Hong JT, Oh KW. Anxio-Lyic Effects of Acute Morphine Can be Modulate by Nitric Oxide Systems. Pharmacology 2003;68:183-189.
28. Zhang HT, Xu ZM, Luo ZP, Qin BY. Anxiogenic Effect of Naltrexone in Social Interaction Test in Rats. Zhongguo Yao Li. Xue Bao 1996;17:314-317.
29. Pugh G, Smith RB, Dombrowsky DS, Welch SP, The Role of Endogenous Opioids in Enhancing the Antinociception Produced by the Combination of A Tetrahydrocannabinol and Morphine in the Spinal Cord. J PharmacoL Exp Ther 1996;279:608-616.
30. Pugh G Jr, Mason DJ Jr, Combs V, Welch SP. Involvement of Dynorphin B in the Antinociceptive Effects of the Cannabinoid CP 55, 940 in the Spinal Cord. J Pharmacol Exp Ther 1997;281:730-737.
31. Bidaut-Russcll M, Hewlett AC. Cannabinoid Receptor-ReguLated Cyclic AMP Accumulation in the Rat. Striatum. J Neurochem 1991;57:1769-1773.
32. Childers SR, Fleming L, Konkoy C, Marckel D, Pacheco M, Sexton T, Ward S. Opioid and Cannabinoid Receptor InhiBition of Adenylyl Cyclase in Brain. Ann N Y Acad Sci 1992;654:33-51.
33. Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Rote of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Versus the Amygdala in Fear, Stress and Anxiety. Eur J Pharmacol 2003;463:199-216.
34. Paxinos G, Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th ed. San Diego: Academic Press; 1998.
35. Ahn DK, Kirn KH, Ju JS, Kwon S, Park JS. Microinjection of Arginine Vasopressin into the Central Nucleus of Amygdala Suppressed Nociceptive jaw Opening Reflex in Freely Moving Rats. Brain Res Bull 2001;55:117-121.
36. Pellow S. File SE. Anxiolytic and Anxiogenic Drug Effects on Exploratory Activity in an Elevated Plus-Maze: a Novel Test of Anxiety in the Rat. Pharmacol. Biochem Behav 986;24:525-529.
37. Madden J, Akil H, Patrick RI. Stress Induced Parallel Changes in Central Opioid Levels and Pain Responsiveness in the Rat. Nature 1977;265:358-360.
38. Bremner JD, Southwick SM, Darnell A. Chronic PTSD in Vietnam Combat Veterans: Course of Illness and Substance Abuse. Amer J Psychiatry 1996;153:369-375.
39. Zarrindast MR, Rostami P, Zarei M, Roohbakhsh A. Intracerebroventricular Effects of Histaminergic Agents on Morphine-Induce Anxiolysis in the Elevated Plus-Maze in Rats. Basic and Cilinical Pharmacol & Toxicol 2005;97:276-28.
40. Genn RF, Tucci S, Marco E, Viveros MP, File SE. Anxiolytic and Anxiogenic Effects of the Cannabinoid Agonist CP55, 940 in Animal Tests of Anxiety. Psychophurmacoi 2003;17:A27.
41. Chaperon F, Thiebot MH. Behavioral Effects of Cannabinoid Agents in Animals. Crit. Rev Neurobiol I999;13:243-81.
42. Ciiakrabarti A, Ekuta JE, Onaivi ES. Neurobehavioral Effects of Anan-Damide and Cannabinoid Receptor Gene Expression in mice. Brain Res. Bull 1998;45:67-74.
43. Genn RF, Tucci S, Marco EM, Viveros MP, File SE. Unconditioned and Conditioned Anxiogenic Effects of the Cannabinoid Receptor Agonist CP55,940 in the Social Interaction Test. Pharmacol Biochem Behav 2004;77:567-73.
44. Hall W, Solowij N. Adverse Effects of Cannabis. Lancet 1998;352:1611-16.
45. McGregor IS, Issakidis CN, Prior G. Aversive Effects of the Synthetic Cannabinoid CP55, 940 in Rats. Pharmacol Biochem Behav 1996;53:657-64.
46. Arnold JC, Topple AN, Mailer PE, Hunt GE, McGregor IS. The Distribution of Cannabinoid-induced Fos Expression in Rat Brain: Differences Between the Lewis and Wistar Strain. Brain Res 2001;921:240-55.

www.SID.ir

Mechanism of the Interaction of Cannabinoid System in Central Amygdale with Opioid System

S. Sarahroodi[1]Pharm.D[*] A. Arzi PhD[**] M.R. Zarrindast PhD[***]M.J Khodayar PhD[****]

[*] Resident of pharmacology, Faculty of Medical, Ahwaz Jondishapour University of Medical Sciences
[**]Professor of pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ahwaz Jondishapour University of Medical Sciences
[***] Professor of pharmacology, Faculty of Medical, Tehran University of Medical Sciences
[****]Assistant Professor of pharmacology, Faculty of Pharmacy, Ahwaz Jondishapour University of Medical Sciences

Background and objective
Cannabinoids which are active compounds of marijuana show some pharmacological effects similar to the opioids. There are also functional interactions between both cannabinoid and opioid systems. In this study we investigated the role of cannabinoid receptors in central amygdala and its interaction with opioid system.

Methods
In the present study, we investigated the effects of intraperitoneal injection of opioid drugs on response-induced by intra-amygdala (intra-Amyg) microinjection of cannabinoid agents in rats, using elevated plus-maze test of anxiety.

Results
Intraperitoneal injection of morphine (3, 6 and 9 mg/kg) increased %OAT and %OAE, but not locomotor activity, showing an anxiolytic response. However, some doses of the opioid receptor antagonist, naloxone reduced %OAT and locomotor activity as well. Intra-Amyg administration of CB1 cannabinoid receptor agonist, ACPA (at the dose of 1.25 and 5 ng/rat) increased %OAT and %OAE but not locomotor activity, thus showing an anxiolytic response, which was increased by morphine (6 mg/kg, i.p.) without any interaction. Naloxone also reduced ACPA effects.
Intra-Amyg administration of CB1 cannabinoid receptor antagonist, AM251 (2.5, 25 and 100 ng/rat) did not alter %OAT and %OAE but higher doses of drug (25 and 100 ng/rat) reduced locomotor activity. However, the drug in combination of morphine anxiolytic response and with naloxone decreased anxiety.
Conclusion
The results may indicate an anxiolytic for CB1 cannabinoid. Our results also showed that opioid system may have interaction with cannabinoid receptor in the amygdale.

Keywords: Cannabinoids, Morphine; Naloxone, Anxiety, Elevated Plus-Maze

Corresponding Author: Resident of pharmacology, Faculty of Medical, Ahwaz Jondishapour University of Medical Sciences

Email:sarahroodi@yahoo.com

[1]. Qom University of Medical Sciences

Archive of SID
www.SID.ir