برهمکنش نیکوتین و گیرنده‌های دوپامینیD1 هیپوکامپ پشتی در آزمون اضطراب صفحه سوراخ‌دار

دکتر مرتضی پیری* دکتر محمد ناصحی** فاطمه مافی*** مریم‌السادات شاهین**** دکتر محمدرضا زرین‌دست*****

* استادیار فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل
** استادیار فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار
*** کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه پیام نور تهران
**** کارشناس زیست‌شناسی و عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری
***** استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس نویسنده مسؤول: اردبیل، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، تلفن ۰۹۱۲۲۵۴۳۵۸۵
Email: biopiri@iauardabil.ac.ir , biopiri@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۰/۷/۵

چکیده

زمینه: نیکوتین و دوپامین در اضطراب دخیل هستند. از سوی دیگر، بر همکنش بین گیرنده‌های دوپامینیD1 و نیکوتین در زمینه تعدیل برخی رفتارها اثبات شده است.

هدف: مطالعه به منظور تعیین نقش گیرنده‌های دوپامینی هیپوکامپ پشتی بر روی اثرات نیکوتین بر رفتار اضطرابی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۸ در پژوهشکده علوم شناختی تهران انجام شد. تعداد ۱۹۰ موش سوری در گروه‌های ده‌تایی در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شده و دو کانول در ناحیهCA1 هیپوکامپ پشتی آن‌ها قرار داده شد. سپس اثر آگونیست (SKF38393) و آنتاگونیست (SCH23390) گیرنده دوپامینیD1 بر روی اثرات اضطراب‌زای نیکوتین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در این موش‌ها با استفاده از آزمون اضطراب صفحه سوراخ‌دار اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون‌های آماری دونت و واریانس یک طرفه تحلیل شدند.

یافته‌ها: نیکوتین اثر اضطراب‌زا داشت (P<۰/۰۰۱). تزریق دوز غیرمؤثرSCH23390 به داخل هیپوکامپ پشتی اثر اضطرابی القاء شده با نیکوتین را برمی‌گرداند (P<۰/۰۰۱). به کار بردن دوز های غیرمؤثرSKF38393 با دوز غیرمؤثر نیکوتین، اثر اضطراب‌زای نیکوتین را افزایش داد (P<۰/۰۰۱). هیچ کدام از داروهای به کار رفته بر روی فعالیت حرکتی اثری نگذاشتند.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد گیرنده‌های دوپامینیD1 هیپوکامپ پشتی، بر روی پاسخ اضطرابی القاء شده با نیکوتین نقش تعدیل‌کننده دارند.

کلیدواژه‌ها: نیکوتین، هیپوکامپ پشتی، گیرنده دوپامینیD1، اضطراب

مقدمه:

اضطراب یک حالت ذهنی است که در اثر عوامل تهدیدکننده احتمالی ایجاد می‌شود و هموستازی موجود زنده را مختل می‌نماید. در طول بیست سال گذشته، دانش ما از عوامل مؤثر زیست شناختی به میزان زیادی افزایش یافته و معیارهای تشخیصی این بیماری از مسایل روان‌تحلیلی و روان‌پویشی فاصله گرفته و به معیارهای قابل اعتماد و شناخته شده‌تری نزدیک شده است.[۱] با توجه به شیوع زیاد این بیماری، برای کنترل آن راه حل‌ها و داروهای مختلفی با نحوه اثر متفاوت استفاده شده است. مسلماً درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در اضطراب ما را به سمت یافتن داروهای جدیدتر و درمان مؤثرتر اضطراب هدایت می‌کند.[۲]

نیکوتین یکی از داروهای اعتیادآوری است که در سرتاسر جهان استفاده می‌شود. این دارو با اثر بر سیستم

Archive of SID

www.SID.ir

عصبی مرکزی و محیطی، اثرات دارویی زیادی را ایجاد می‌کند.[۳] در جوندگان، نیکوتین اثرات مختلفی بر روی رفتار اضطرابی می‌گذارد. نیکوتین با توجه به دوز، نحوه استفاده، نوع آزمون اضطراب انجام شده، گونه و نژاد می‌تواند باعث القای اضطراب یا از بین رفتن آن شود و یا اثری بر روی رفتار اضطرابی نداشته باشد.[۴] بسیاری از اثرات نیکوتین به توانایی این دارو در برهمکنش با ناقل‌های عصبی مختلف بستگی دارد.[۵] به عنوان نمونه نیکوتین بر روی نورون‌های دوپامینرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی اثر تحریکی مستقیم دارد و باعث افزایش رهایش دوپامین در بخش‌های مختلف سیستم لیمبیک می‌شود. دوپامین یکی از مهم‌ترین تعدیل‌کننده‌های عصبی است که در ترس و اضطراب نقش دارد. در واقع میزان انتقال پیام‌های دوپامینرژیک بعد از این که فرد در معرض طیف وسیعی از تنش‌های حاد قرار می‌گیرد، افزایش می‌یابد.[۶]

از طرف دیگر، هیپوکامپ پشتی نقش مهمی در فرآیند اضطراب دارد. هیپوکامپ ارتباط گسترده‌ای با سپتوم، لوکوس سرولئوس، هسته رافه، هیپوتالاموس، آمیگدال و بخش میانی قشر پیشانی دارد و تمامی نواحی فوق در رفتار اضطرابی دخیل هستند.[۷] دوپامین اثرات خود را بر اضطراب از طریق گیرنده‌های دوپامینی مختلف اعمال می‌کند. گیرنده‌های گروهD1 شامل گیرندهD1 و D5 و گیرنده‌های گروه D2 شامل گیرنده D2 ، D3 و D4 هستند.[۸] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک در اثرات داروها بر روی اضطراب دخیل هستند.[۹و۱۰] گیرنده‌های دوپامینیD1 و D2 اثر متضادی را بر روی پیک‌های ثانویه درون سلولی اعمال می‌کنند. فعال شدن گیرنده‌هایD1 باعث افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی در داخل سلول می‌شود، در حالی که فعال شدن گیرنده‌های D2 ، سطح cAMP داخل سلولی را کاهش می‌دهد. به همین دلیل اکثر پاسخ‌های فیزیولوژیک ایجاد شده توسط این دو گیرنده معمولاً عکس همدیگر هستند. اکثر گزارش‌های پیشین نشان می‌دهند که فعال شدن گیرنده‌های دوپامینی باعث القای اضطراب می‌شود؛ به گونه‌ای که تزریق آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های D1 و D2 (آپومورفین) باعث القای اضطراب می‌شود و این اضطراب توسط سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده‌های D2) قابل مهار است، اما آنتاگونیست گیرنده D1 اثری بر پاسخ اضطرابی ندارد.[۱۱و۱۲]

با توجه به این که سیستم دوپامینی از طریق گیرنده‌های دوپامینی D1 ، عملکرد نورون‌های کولینرژیک در هیپوکامپ را تنظیم می‌کند و با در نظر داشتن این نکته که هیپوکامپ پشتی و گیرنده‌های دوپامینی در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی نقش دارند،[۱۳] مطالعه حاضر به منظور تعیین نقش گیرنده‌های دوپامینی هیپوکامپ پشتی بر روی اثرات نیکوتین بر رفتار اضطرابی انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۸ در پژوهشکده علوم شناختی تهران انجام شد، از ۱۹۰ موش کوچک آزمایشگاهی نر نژاد NMRI (وزن تقریبی ۲۲ تا ۳۰ گرم) استفاده شد که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بودند. حیوان‌ها به حیوان‌خانه تحقیقاتی پژوهشکده علوم شناختی منتقل و در گروه‌های ده تایی قرار داده شدند. در طول آزمایش‌ها آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار داشت. دمای حیوان‌خانه بین ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شد که خود را با شرایط حیوان‌خانه تطبیق دهند.

آزمون صفحه سوراخ‌دار که در این مطالعه برای بررسی رفتار اضطرابی و فعالیت حرکتی استفاده شده است، در ابتدا برای بررسی رفتار حیوان در محیط‌های جدید و ناآشنا به کار می‌رفت، ولی امروزه برای بررسی اضطراب و پاسخ حیوان به تنش نیز استفاده می‌شود. این آزمون، امکان مشاهده و اندازه‌گیری رفتارهای مختلف حیوان را به صورت همزمان می‌دهد. دستگاه صفحه

Archive of SID

www.SID.ir

سوراخ‌دار (شرکت برج صنعت، تهران، ایران) براساس روش‌های مورد استفاده قبلی،[۱۴] از یک صفحه پلاستیکی مایل به سفید از جنس پرسپکس به ابعاد ۳×۴۰×۴۰ سانتی‌متر ساخته شد. در این صفحه ۱۶ سوراخ به قطر۲ سانتی‌متر تعبیه شد که ۳ سانتی‌متر از کف فاصله داشتند.

توسط چشم‌های نوری تعبیه شده در این دستگاه، تعداد دفعه‌هایی که حیوان سرش را در مدت ۵ دقیقه وارد سوراخ‌ها می‌کرد، شمارش می‌شد. فعالیت حرکتی حیوان به کمک علامت + که در روی صفحه دستگاه وجود داشت و صفحه را به چهار قسمت برابر تقسیم می‌کرد، سنجیده می‌شد. تعداد دفعه‌هایی که حیوان از روی این خطوط عبور می‌کرد نمادی از فعالیت حرکتی حیوان بود.

در این تحقیق داروهای نیکوتین، SCH23390 و SKF38393 که به ترتیب به عنوان آنتاگونیست و آگونیست گیرنده‌های دوپامینیD1 عمل می‌کردند (سیگما، آمریکا) استفاده شدند. آگونیست و آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1 در سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد استریل حل شدند و pH نیکوتین بعد از حل شدن در سالین با اضافه نمودن سود ۰/۱ درصد به محدوده خنثی (۷/۴) رسید.

موش‌ها با تزریق کتامین هیدروکلرید (۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و زایلزین (۱۰میلی‌گرم بر کیلوگرم) بی‌هوش و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. کانول‌های راهنما (۲۳ G) به صورت دو طرفه یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق (براساس اطلس پاکسینوس ۲۰۰۱) قرار داده شدند. مختصات ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی عبارت بود از: AP=−۲ ، ML=+۱/۶ و V=−۱/۵.[۱۵] سپس کانول‌ها با استفاده از سیمان دندان‌پزشکی در جای خود محکم شدند و به حیوان‌ها اجازه داده شد ۵ تا ۷ روز دوره بهبودی پس از جراحی را به منظور رفع تنش و تخریب بافتی احتمالی توسط جراحی سپری کنند.

برای تزریق دارو پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن ۳۰G دندان‌پزشکی که ۹ میلی‌متر طول داشت و به لوله مخصوص تزریق سرم نوزاد (شماره ۴) متصل بود، در داخل کانول راهنما ۲۳ G قرار داده شد. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ تا ۹۰ ثانیه تزریق می‌شد. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می شد بدون هیچ تنشی آزادانه حرکت کند.

در آزمایش اول، اثر نیکوتین بر رفتار اضطرابی موش کوچک آزمایشگاهی بررسی شد. در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت. گروه اول ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم حامل و سه گروه باقی‌مانده مقادیر مختلف ۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

در آزمایش دوم، اثرSCH23390 ، آنتاگونیست گیرنده دوپامینیD1 بر رفتار اضطرابی موش بررسی شد. در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت. گروه اول ۰/۵ میکرولیتر سالین در هر طرف و سه گروه باقی‌مانده مقادیر مختلف ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرم SCH23390 به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

در آزمایش سوم، اثرSCH23390 در ناحیه هیپوکامپ پشتی بر روی پاسخ اضطرابی القاء شده با نیکوتین بررسی شد. در این آزمایش پنج گروه حیوان به کار رفت. سی دقیقه قبل از آزمون، گروه اول۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم سالین و چهار گروه باقی‌مانده ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین به صورت درون صفاقی دریافت کردند. بیست و پنج دقیقه بعد از تزریق اول، گروه اول و دوم سالین و سه گروه باقی‌مانده مقادیر ۰/۱۲۵، ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرم SCH23390 را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

در آزمایش چهارم، اثرSKF38393 در حضور و عدم حضور نیکوتین بر رفتار اضطرابی در موش بررسی شد. در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت. دو گروه از این موش‌ها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون ۰/۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیکوتین و دو گروه دیگر حامل را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. بیست و پنج دقیقه بعد از

www.SID.ir

تزریق اول ، این حیوان‌ها سالین یا ۴ میکروگرم SKF38393 را به صورت درون مغزی داخل ناحیه هیپوکامپ پشتی دریافت کردند.

پس از کشتن حیوان‌ها توسط کلروفرم با تزریق رنگ متیلن بلو ۴ درصد (۱میکرولیتر) به داخل هر دو کانول، مغز از درون جمجمه بیرون آورده شد 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 شد و محل ورود کانول به مغز به وسیله میکروسکوپ لوپ مورد مطالعه قرار گرفت. جهت مطالعه مقاطع بافتی تهیه شده، از اطلس پاکسینوس استفاده شد. پس از کسب اطمینان از محل قرارگیری کانول‌ها در نواحی مورد نظر، اطلاعات حاصل از حیوان تجزیه و تحلیل آماری شد.

تعداد سرک‌کشی و فعالیت حرکتی هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد ثبت شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS 17 و آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک طرفه و دونت تحلیل شدند. برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Sigma Plot استفاده شد.

*** یافته‌ها:**

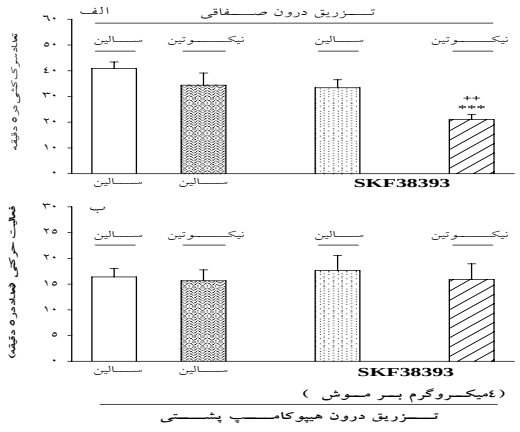
تزریق درون صفاقی نیکوتین (۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تعداد سرک‌کشی ($F(۳،۳۶)=۹/۲۱$ ، $P<۰/۰۰۱$) را کاهش داد، اما بر روی فعالیت حرکتی ($F(۳،۳۶)=۰/۳۱$ ، $P>۰/۰۵$) حیوان اثری نداشت (آزمایش اول). در هیپوکامپ پشتی SCH23390 نیز تعداد سرک‌کشی ($F(۳،۳۶)=۳/۶۴$ ، $P<۰/۰۵$) را کاهش داد، اما بر روی فعالیت حرکتی ($F(۳۶،۳)=۰/۸۳$ ، $P>۰/۰۵$) حیوان اثری نداشت (آزمایش دوم). تزریق مقادیر ۰/۱۲۵ ، ۰/۲۵ و ۰/۵ میکروگرم SCH23390 به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی در حضور دوز مؤثر نیکوتین، کاهش تعداد سرک‌کشی القاء شده با نیکوتین را اصلاح کرد ($F(۵،۴۵)=۸/۷۱$ ، $P<۰/۰۰۱$) بدون این که بر روی فعالیت حرکتی حیوان‌ها ($F(۵،۴۵)=۱/۴۲$ ، $P<۰/۰۵$) اثر معنی‌داری داشته باشد (جدول شماره ۱).

جدول ۱- تعداد سرک‌کشی و فعالیت حرکتی موش‌ها در آزمایش‌های مختلف

آزمایش	تیمارهای دارویی		تعداد سرک‌کشی	فعالیت حرکتی حیوان
اثر نیکوتین بر رفتار اضطرابی	سالین		۴۷/۰۱±۳/۵۳	۷/۲۵±۱/۸۰
	نیکوتین (mg/kg)	۰/۱	۴۰/۸۷±۵/۰۳	۵/۶۲±۰/۹۴
		۰/۲۵	۳۹/۷۵±۵/۶۴	۹/۶۲±۳/۳۴
		۰/۵	b۱۸/۷۴±۲/۰۶	۸/۶۲±۲/۳۵
مقدار F آزمایش اول (ANOVA)			$F=۹/۲۱، P<۰/۰۰۱$	$F=۰/۳۱، P>۰/۰۵$
اثر SCH23 390 بر رفتار اضطرابی	سالین		۳۲/۱۲±۴/۴۱	۱۲/۵۰±۲/۵۳
	SCH2390 (µg/mouse)	۰/۱۲۵	۲۵/۳۷±۵/۱۱	۱۴/۷۵±۲/۲۱
		۰/۲۵	۳۷/۰۱±۱/۸۹	۱۶/۲۵±۳/۲۰
		۰/۵	a ۲۱/۳۷ ±۱/۹۶	۱۱/۳۷±۱/۱۶
مقدار F آزمایش دوم			$F=۳/۶۴، P<۰/۰۵$	$F=۰/۸۳، P>۰/۰۵$
اثر SCH23 390 در حضور نیکوتین بر رفتار اضطرابی	سالین	سالین	۳۲/۱۲±۴/۴۱	۱۲/۵۰±۲/۵۳
	SCH2390	سالین	b۱۸/۷۵ ±۲/۰۶	۱۲/۸۷±۱/۸۴
		۰/۱۲۵	c۳۶/۲۵±۲/۹۰	۱۶/۶۲±۰/۸۹
		۰/۲۵	c ۳۸/۱۲±۴/۵۴	۱۷/۲۵±۱/۴۳
	نیکوتین	۰/۵	c۴۰/۲۵±۳/۱۹	۲۰/۱۲±۳/۶۳
مقدار**F** آزمایش سوم (ANOVA)			$F=۸/۷۱، P<۰/۰۰۱$	$F=۱/۴۲، P<۰/۰۵$

تزریق ۴ میکروگرم SKF 38393 به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ پشتی در حضور دوز غیرمؤثر نیکوتین، به صورت معنی‌داری تعداد سرک‌کشی را کاهش داد ($F(۵،۴۵)=۸/۷۱$ ، $P<۰/۰۰۱$) بدون این که بر روی فعالیت حرکتی حیوان‌ها ($F(۵،۴۵)=۱/۴۲$ ، $P<۰/۰۵$) اثر معنی‌داری داشته باشد (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- اثر SKF 38393 بر روی رفتار اضطرابی و فعالیت حرکتی حیوان



***P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سالین/ نیکوتین

++P<۰/۰۱ در مقایسه با SKF 38393/ سالین

Archive of SID

www.SID.ir

*** بحث و نتیجه‌گیری:**

مطالعه حاضر نشان داد که تزریق درون صفاقی نیکوتین تعداد سرک‌کشی را کاهش داد، بدون این که بر روی فعالیت حرکتی حیوان تأثیری بگذارد. این یافته نشان‌دهنده اضطراب زا بودن نیکوتین است. مطالعه‌های پیشین نشان داده‌اند سیستم کولینرژیک در ایجاد اضطراب به واسطه نیکوتین دخیل است. همچنین نیکوتین و سایر آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی مانند لوبلین باعث القای اضطراب در آزمون ماز بعلاوه‌ای مرتفع می‌شوند.[۸] نیکوتین اثرات متفاوتی بر روی رفتار اضطرابی می‌گذارد، به گونه‌ای که تاکنون برای نیکوتین اثرات اضطراب زا، اضطراب زدا یا بی‌اثر روی رفتار اضطرابی گزارش شده است. این تفاوت در پاسخ به نیکوتین می‌تواند نتیجه تفاوت در گونه، نژاد، دوز، نحوه استفاده از نیکوتین و نوع آزمون اضطرابی باشد.[۴] بعضی مطالعه‌ها نشان داده‌اند نیکوتین در دوزهای پایین اثرات اضطراب زدا دارد، در حالی که دوزهای بالای آن دارای اثرات اضطراب زا است.[۱۶] همچنین نیکوتین ممکن است نقش تعدیل‌کننده بر روی عملکرد مغز داشته باشد.[۱۷] آگونیست‌های گیرنده‌های نیکوتینی می‌توانند با اثر بر روی گیرنده‌های نیکوتینی که در پایانه آکسونی نورون‌ها قرار دارند، ورود کلسیم به پایانه آکسونی را افزایش داده و از این طریق رهایش ناقل‌های عصبی مختلف از جمله دوپامین، نوراپی‌نفرین، گلوتامات، گابا و استیل کولین را افزایش دهند.[۱۸] هرچند روشی که از طریق آن نیکوتین اثرات خود را اعمال می‌نماید به طور کامل درک نشده است، اما می‌توان گفت که نیکوتین اثرات خود را به واسطه رهایش استیل کولین یا سایر ناقل‌های عصبی ایجاد می‌کند. با توجه به این که گیرنده‌های نیکوتینی در افزایش رهایش دوپامین در پاسخ به نیکوتین دخیل هستند،[۸] پیشنهاد شده است داروهایی که گیرنده‌های نیکوتینی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌توانند در آینده در درمان بیماری‌های پارکینسون و اسکیزوفرنی استفاده شوند.[۱۹] سیستم کولینرژیک هیپوکامپ در تعدیل رفتارهای شبه اضطرابی دخیل است. مدارک موجود نشان می‌دهند فعال شدن سیستم کولینرژیک باعث القای اثرات ضد اضطرابی می‌شود.[۲۰] این مطالعه‌ها همچنین نشان می‌دهند رهایش استیل کولین در پاسخ به نیکوتین نمی‌تواند عامل ایجاد اضطراب باشد. گیرنده‌های نیکوتینی دسته‌ای از کانال‌های یونی وابسته به لیگاند هستند که می‌توانند به صورت پیش سیناپسی یا پس سیناپسی قرار گیرند.[۲۱] این گیرنده‌ها در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ حضور دارند.[۲۲] فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی باعث تعدیل بسیاری از سیستم‌هایی می‌شود که در پاسخ به تنش نقش دارند، از جمله این سیستم‌ها می‌توان به هورمون‌های تنش، مونوآمین‌ها و رهایش ناقل‌های عصبی مؤثر در رفتار اضطرابی در سرتاسر مغز اشاره نمود.[۲۲]

در این مطالعه، هر چند دوز بالای آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1 (SCH23390)، خود اضطراب زا بود، اما SCH23390 توانست اثرات اضطراب زای نیکوتین را کاهش دهد. این یافته نشان می‌دهد که در حالت طبیعی و فیزیولوژیک، سیستم دوپامینی هیپوکامپ پشتی از طریق گیرنده‌های D1 در کنترل رفتار اضطرابی دخیل است. از طرف دیگر، در این مطالعه به کار بردن دوزهای غیرمؤثر آگونیست گیرنده دوپامینی D1 (SKF38393)، با دوز غیرمؤثر نیکوتین باعث تقویت اثرات اضطراب زای نیکوتین شد و به صورت مؤثر ایجاد اضطراب نمود. این مشاهده نشان می‌دهد که رهایش دوپامین در پاسخ به نیکوتین در ایجاد اثرات اضطرابی نیکوتین دخیل است. نتایج به دست آمده توسط مهار گیرنده‌های دوپامینی D1 در این مطالعه نیز تأییدکننده این موضوع است که بخشی از اثرات اضطراب زای نیکوتین از طریق گیرنده‌های دوپامینی D1 میانجی‌گری می‌شود. این نتایج همسو با مطالعه اخیر ماست که نشان داد آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی D2 باعث تقویت اثر اضطراب زای نیکوتین می‌شوند، در حالی که آنتاگونیست گیرنده D2 اثر اضطراب زای نیکوتین را مهار می‌نماید.[۸] همسو با این نتایج، مطالعه‌های پیشین نیز نشان داده‌اند که بعضی از

Archive of SID

www.SID.ir

اثرات نیکوتین مانند وابستگی روانی به آن از طریق سیستم دوپامینی میانجی‌گری می‌شود.[۲۲] گزارش‌های متفاوتی در مورد اثرات اضطراب زایی، اضطراب زدایی و بی اثر بودن دوپامین بر روی رفتار اضطرابی در مدل حیوانی منتشر شده است.[۲۳و۲۴] نیکوتین رهایش دوپامین را با چندین روش از طریق اثر بر گیرنده‌های نیکوتینی افزایش می‌دهد. این ماده می‌تواند به طور مستقیم نورون‌های دوپامینی ناحیه تگمنتوم شکمی را تحریک و با اثر بر روی پایانه آکسونی نورون‌های دوپامینرژیک در هسته آکومبنس رهایش دوپامین را زیاد کند. به علاوه نیکوتین می‌تواند به طور غیرمستقیم به واسطه افزایش رهایش گلوتامات و فعال نمودن گیرنده NMDA ، رهایش دوپامین را افزایش دهد.[۲۵] از طرف دیگر نیکوتین با کاهش حساسیت گیرنده‌های نیکوتینی موجود در روی نورون‌های گابائرژیک ناحیه تگمنتوم شکمی، سطح فعالیت این نورون‌ها را کاهش می‌دهد و با برداشته شدن مهار این نورون‌های گابائرژیک، فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در این ناحیه افزایش می‌یابد.[۲۶] مجموعه یافته‌های فوق می‌تواند تأییدکننده این ایده باشد که بخشی از اثرات اضطراب زای نیکوتین می‌تواند از طریق سیستم دوپامینی به ویژه گیرنده‌های دوپامینیD1 میانجی‌گری شود.

به طور کلی این مطالعه نشان داد که نیکوتین اثرات اضطراب زای خود را به واسطه سیستم دوپامینی و به ویژه گیرنده دوپامینیD1 القا می‌کند؛ چرا که به کار بردن آگونیست گیرنده‌های دوپامینیD1 همراه با نیکوتین باعث تقویت پاسخ ایجاد شده با نیکوتین می‌شود، در حالی که مهار گیرنده‌های دوپامینیD1 پاسخ ایجاد شده با نیکوتین را مهار می‌نماید.

*** مراجع:**

1. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. Biol Psychiatry 2002 Jan 1; 51 (1): 68-80

2. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Arch Gen Psychiatry 2005 Jun; 62 (6): 617-27

3. Le Foll B, Goldberg SR. Effects of nicotine in experimental animals and humans: an update on addictive properties. Handb Exp Pharmacol 2009; (192): 335-67

4. Chae Y, Yeom M, Han JH, et al. Effect of acupuncture on anxiety-like behavior during nicotine withdrawal and relevant mechanisms. Neurosci Lett 2008 Jan 10; 430 (2): 98-102

5. Grilli M, Parodi M, Raiteri M, Marchi M. Chronic nicotine differentially affects the function of nicotinic receptor subtypes regulating neurotransmitter release. J Neurochem 2005 Jun; 93 (5): 1353-60

6. Wang DV, Tsien JZ. Convergent processing of both positive and negative motivational signals by the VTA dopamine neuronal populations. PLoS One 2011 Feb 15; 6 (2): e17047

7. Amaral DG. The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. Biol Psychiatry 2002 Jan 1; 51 (1): 11-7

8. Nasehi M, Piri M, Mafi F, et al. Role of interaction between Nicotine and dopaminergic D2 receptors of dorsal hippocampus on anxiety behavior. Kowsar Medical Journal 2011; 16 (1): 15-20 [In Persian]

9. Schneier FR, Abi-Dargham A, Martinez D, et al. Dopamine transporters, D2 receptors, and dopamine release in generalized social anxiety disorder. Depress Anxiety 2009; 26 (5): 411-8

10. Zweifel LS, Fadok JP, Argilli E, et al. Activation of dopamine neurons is critical for

Archive of SID

www.SID.ir

aversive conditioning and prevention of generalized anxiety. Nat Neurosci 2011 May; 14 (5): 620-6

11. Tseng KY, O'Donnell P. Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. J Neurosci 2004 Jun 2; 24 (22): 5131-9

12. Del Arco A, Mora F. Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: in vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. Pharmacology Biochem Behav 2008 Aug; 90 (2): 226-35

13. Bannerman DM, Grubb M, Deacon RM, et al. Ventral hippocampal lesions affect anxiety but not spatial learning. Behav Brain Res 2003 Feb 17; 139 (1-2): 197-213

14. Vinade ER, Schmidt AP, Frizzo ME, et al. Chronically administered guanosine is anticonvulsant, amnesic and anxiolytic in mice. Brain Res 2003 Jul 4; 977 (1): 97-102

15. Paxinos G, Franklin KB. The mouse brain in Stereotaxic coordinates. 2nd ed. New York: Academic Press; 2001. 103-6

16. Azami NS, Piri M, Jahanshahi M, et al. The role of CA1 α-adrenoceptor on scopolamine induced memory impairment in male rats. Physiology and Pharmacology 2010; 14 (1): 66-77 [In Persian]

17. Role LW, Berg DK. Nicotinic receptors in the development and modulation of CNS synapses. Neuron 1996 Jun; 16 (6): 1077-85

18. O'Neill AB, Brioni JD. Benzodiazepine receptor mediation of the anxiolytic-like effect of (-)-nicotine in mice. Pharmacol Biochem Behav 1994 Nov; 49 (3): 755-7

19. Janhunen S, Ahtee L. Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development. Neurosci Biobehav Rev 2007; 31 (3): 287-314

20. Piri M, Nasehi M, Heidari N, et al. Muscarinic and NMDA receptors interaction in the dorsal hippocampus of rats in the elevated plus-maze anxiety test. Daneshvar Medicine 2010; 8 (89): 1-9 [In Persian]

21. Poorthuis RB, Goriounova NA, Couey JJ, Mansvelder HD. Nicotinic actions on neuronal networks for cognition: general principles and long-term consequences. Biochem Pharmacol 2009 Oct 1; 78 (7): 668-76

22. Tizabi Y, Copeland RL Jr, Louis VA, Taylor RE. Effects of combined systemic alcohol and central nicotine administration into ventral tegmental area on dopamine release in the nucleus accumbens. Alcohol Clin Exp Res 2002 Mar; 26 (3): 394-9

23. Reis FL, Masson S, de Oliveira AR, Brandao ML. Dopaminergic mechanisms in the conditioned and unconditioned fear as assessed by the two-way avoidance and light switch-off tests. Pharmacol Biochem Behav 2004 Oct; 79 (2): 359-65

24. Forestiero D, Manfrim CM, Guimaraes FS, de Oliveira RM. Anxiolytic-like effects induced by nitric oxide synthase inhibitors microinjected into the medial amygdala of rats. Psychopharmacology (Berl) 2006 Jan; 184 (2): 166-72

25. Grady SR, Meinerz NM, Cao J, et al. Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse interpeduncular nucleus: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from striatum. J Neurochem 2001 Jan; 76 (1): 258-68

26. Wooltorton JR, Pidoplichko VI, Broide RS, Dani JA. Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. J Neurosci 2003 Apr 15; 23 (8): 3176-85

Archive of SID

www.SID.ir

Interaction between nicotine and dopaminergic D1 receptor of dorsal hippocampus in the hole-board test of anxiety

M. Piri* M. Nasehi** F. Mafi*** M. Shahin**** MR. Zarrindast*****

*Assistant Professor of Physiology, Faculty of Sciences, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran
**Assistant Professor of Physiology, Garmsar Branch, Islamic Azad University, Semnan, Iran
***MSc. in Physiology, Faculty of Basic Sciences, Payam-e-Noor University, Tehran, Iran
****BSc. in Biology, Young Researchers Club, Shahr-e-Rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
*****Professor of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Background: Nicotinic and dopaminergic systems influence anxiety behavior. Furthermore, the interaction between nicotine and dopamine D1 receptors has been demonstrated in modulation of some behaviors.

Objective: To investigate the involvement of dorsal hippocampus dopaminergic D1 receptor in the nicotine effects on anxiety behavior.

Methods: This was an experimental study carried out at Tehran Institute of Cognitive Sciences in 2009. Initially, 190 mice in 10-member groups were placed in a stereotaxic apparatus and two cannulae placed in the CA1 region of hippocampus. Later, the effects of dopaminergic D1 receptors agonist (SKF38393) and antagonist (SCH23390) on nicotine anxiogenic effects in mice were measured using hole-board test of anxiety. Data were analyzed using one-way analysis of variance followed by Dunnett's test.

Findings: Nicotine (0.5 mg/kg) produced anxiogenic effect ($P<0.001$). Intra-CA1 injections of ineffective doses of SCH23390 reversed the anxiogenic effects induced by nicotine ($P<0.001$). Furthermore, co-administration of ineffective dose of SKF38393 plus ineffective dose of nicotine increased the anxiogenic effect of nicotine ($P<0.001$). Locomotion activity was unchanged when no drug was administered.

Conclusion: The results indicated that dopamine D1 receptors of the dorsal hippocampus have modulatory role in the anxiogenic response induced by nicotine.

Keywords: Nicotine, Dorsal Hippocampus, Dopamine D1 Receptor, Anxiety

Corresponding Address: Morteza Piri, Department of Biology, Faculty of Sciences, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran
Email: biopiri@iauardabil.ac.ir; biopiri@yahoo.com
Tel: +98-912-2543585
Received: 14 Feb 2011
Accepted: 27 Sep 2011

Archive of SID

www.SID.ir