

بررسی اثر آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده D2، سیستم دوپامینرژیک در بروز رفتار ترس در رت نر بالغ

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۳/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۶/۰۱

چکیده

زمینه و هدف: از مهمترین نوروترانسمیترها در رفتار ترس دوپامین می‌باشد. مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک دارای نقش اساسی در رفتارهای هیجانی بوده و در بیماری پارکینسون دخیل می‌باشد. هدف از این تحقیق نقش سیستم دوپامینرژیک در ایجاد ترس می‌باشد. **روش بررسی:** در این پژوهش اثر تزریق درون بطنی مغز، آگونیسست و آنتاگونیسست گیرنده D2 سیستم دوپامینرژیک بر بروز رفتار ترس در رت نر بررسی شد. در این تحقیق از هارمالین خالص به عنوان یک دآوری هالوسینوزتیک که باعث حالت توهم و ترس در حیوان می‌گردد به عنوان گروه کنترل مثبت و از سالیپین به عنوان گروه شاهد جهت بررسی مقایسه‌ای با گروه‌های تحت تیمار با بروموکرپتین و سولپیراید استفاده شد. دستگاه Elevated plus-maze برای تست رفتاری استفاده شد. جهت تیمار گروه‌های تجربی دوزهای مختلف بروموکرپتین و سولپیراید در نظر گرفته شده است. **یافته‌ها:** نتایج حاصل از تزریق درون بطنی مقادیر 5 و $20 \mu\text{l}/\text{Rat}$ (سولپیراید در رت‌ها، اختلاف معنی‌داری را در بروز رفتار ترس، با $p < 0.05$ نشان دادند. درحالی که تزریق مقادیر 10 و $15 \mu\text{l}/\text{Rat}$ اختلاف معنی‌داری را با $p < 0.05$ نشان ندادند. نتایج حاصل از تزریق درون بطنی مقدار 95 و $65 \mu\text{l}/\text{Rat}$ بروموکرپتین در رت‌ها، اختلاف معنی‌داری را در بروز رفتار ترس، با $p < 0.05$ نشان دادند. در حالی که تزریق 80 و $70 \mu\text{l}/\text{Rat}$ اختلاف معنی‌داری را با $p < 0.05$ نسبت به گروه شاهد نشان نداد. **نتیجه‌گیری:** تأثیر احتمالی سیستم دوپامینرژیک در فرآیند ترس، به‌خصوص گیرنده‌های D2 که باعث تقویت ترس شده که در این رابطه عملکرد مشابه آگونیسست و آنتاگونیسست این گیرنده در مهار یا بروز فرآیند رفتار ترس قابل توجه است.

کلمات کلیدی: ترس، دوپامینرژیک، سولپیراید، بروموکرپتین، تزریق درون بطنی.

سیما سبزه‌خواه^۱ اد

غلامحسین واعظی^۱

اعظم بختیاریان^۲

ابوالفضل سالاریان‌زاده^{۲*}

محمد زارع حقیقی^۱

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، بین قدس و ۱۶ آذر، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۸۸۹۵۵۵۵۷

email: salarian_a@yahoo.com

مقدمه

روانی که بر اثر استرس‌ها و ترس‌های که فرد به‌صورت حاد و مزمن در زندگی روزمره با آن دست و پنجه نرم می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد نورون‌های دوپامینرژیک اثرات مهمی در تحریک ترس دارند.^۲ ترس از جمله اختلالاتی است که با شدت‌های متفاوتی می‌تواند موجب بروز مشکلاتی در زندگی فردی و اجتماعی انسان گردد. ترس از مواجهه با دیگران و عدم اعتماد به نفس در برخوردها و تعامل اجتماعی موجب کارایی کمتر و کاهش بازده فکری و عملی افراد می‌گردد، چه بسا افراد زنده‌ای که به‌دلیل احساس عدم امنیت و ترس از صحبت کردن و گفتگو با دیگران کنج عزلت و انزوا گزیده‌اند. Millan اثبات نمود که نوروترانسمیترهای مختلفی از جمله دوپامین، سروتونین، کوله‌سیستوکینین، گابا، گلوتامات، در بروز رفتار

ترس (Fear) یک پاسخ کامل بدن شامل پاسخ عقلانی، هیجانی و فیزیولوژیک به تحریکی که توسط سطح خودآگاه یا ناخودآگاه ما به عنوان یک عامل آزاردهنده یا تهدیدکننده درک و دریافت می‌شود. این پاسخ به عنوان یک مکانیسم حفاظتی عمل می‌کند که باعث وفق دادن و سازگاری فرد، یا تعدیل عامل تهدیدکننده می‌شود و بسته به نوع، قدرت، مدت تحریکات، درجات مختلفی داشته و با مشخصات هر فردی تغییر می‌کند.^۱ در جوامع گوناگون بشری با پیشرفت بهداشت از یک طرف و صنعتی شدن کشورها از طرف دیگر روز به روز فراوانی بیماری‌های عفونی کمتر شده و بیماری‌های جدیدی توسعه می‌یابند، از جمله بیماری‌های رواج یافته اختلالات عصبی و

سال‌های ۸۶-۱۳۸۵ در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی انجام پذیرفته است. برای انجام این تحقیق از موش‌های بزرگ آزمایشگاهی رت نر بالغ از نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده گردید. این موش‌های بزرگ از انستیتو پاستور ایران تهیه، سپس موش‌ها در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات به صورت گروه‌های ۳-۴ تایی نگهداری شده آب و غذای مخصوص به میزان کافی به جز هنگام آزمایش در دسترسی آنها قرار می‌گرفت. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (هفت صبح تا هفت شب) و دمای $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و بدون هرگونه سر و صدا و آلودگی صوتی بود آزمایشات موردنظر در زمان معین از روز انجام گرفت. موش‌ها حداقل یک هفته قبل از جراحی نسبت به شرایط محیط آزمایشگاه سازگاری پیدا می‌کنند. دو تا سه روز قبل از تست رفتاری حیوانات هرکدام به مدت سه دقیقه مورد نوازش قرار می‌گیرند، تا ترس ناشی از آزمایش از بین برود. از داروی عصاره متانولی اسپند (هارمالین) به عنوان گروه کنترل مثبت و داروی سولپیراید با نام تجاری Dolmatil ساخت شرکت (Sigma. Poole-UK) سیگما انگلستان به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده D2 سیستم دوپامینی و بروموکرپتین با نام تجاری Parlodel ساخت (Sigma. Poole-UK) شرکت سیگما انگلستان به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده D2 سیستم دوپامینی، در این تحقیق استفاده شد. در این تحقیق از دستگاه استریوتاکس مدل Stoelting برای عمل جراحی و کانول گذاری در ناحیه بطن راست مغز استفاده شد. برای انجام عمل جراحی استریوتاکسیک و کانول گذاری، حیوانات را با تزریق زایلازین و کتامین به روش درون صفاقی بیهوش شدند. سپس جهت انجام تزریقات I.C.V کانول گذاری در بطن راست موش صحرائی به روش زیر انجام شد. بعد از اینکه موش بر روی دستگاه استریوتاکس ثابت شد طبق اطلس پاکسینوس نقطه برگما مشخص گردید دستگاه مورد استفاده برای اندازه‌گیری ترس در این تحقیق Elevated Plus maze است.^۵ تست ترس به روش Elevated Plus Maze (EPM) می‌باشد این تست در ابتدا توسط Pellow & File در سال ۱۹۸۶ میلادی معرفی شد.^۸ دستگاه EPM یک ماز چوبی به شکل به‌علاوه + می‌باشد که از چهار بازو تشکیل شده است. دو تا از بازوها دارای هیچ دیواره‌ای نیست و اندازه آن 50×10 سانتیمتر می‌باشد. دو بازوی دیگر دارای دیواره‌های جانبی و انتهایی، ولی بدون سقف می‌باشند. ارتفاع

ترس دخیل می‌باشند، همچنین با مطالعه و شناسایی برخی مراکز و مسیرهای عصبی ترس و اضطراب و تاثیر نوروترانسمیترهای مختلف در این پدیده رفتاری می‌توان به نقش عمده دوپامین به عنوان عمده‌ترین نوروترانسمیتر در این پدیده رفتاری پی‌برد.^۳ دوپامین یکی از میانجی‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی شناخته شده است و شواهدی مبنی بر اینکه مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک دارای نقش اساسی در میانجی‌گری پاداش ناشی از داروهاست ارائه گردیده است.^۴ همچنین شواهدی مبنی بر اینست که دوپامین توانمندی دوگانه‌ای در بیماری زایی یا درمان دارویی بیمارهای سیستم اعصاب مرکزی از جمله پارکینسون و شیزوفرنی داراست.^۵ مسائل طرح شده همه شواهدی مبنی بر اهمیت بیشتر جایگاه‌های عملکردی دوپامین و گیرنده‌های آن در پدیده رفتار ترس می‌باشد. تاکنون مکانیسم اثر گیرنده D2 دوپامینی در بروز رفتار ترس بررسی نشده است، لذا هدف این تحقیق بررسی مکانیسم اثر گیرنده D2 دوپامین موجود در ناحیه بطن مغز در موش‌های صحرائی بالغ نر بروی رفتار ترس با استفاده از آگونیست و آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی به صورت تزریق درون بطنی (I.C.V) می‌باشد. مکانیسم دقیق بروز پدیده ترس از بسیاری ابعاد از جمله نوروفیزیولوژی هم حائز اهمیت می‌باشد. چرا که گیرنده D2 دوپامینی نقش مهمی را در درمان بیماری‌ها از جمله افسردگی ایفا می‌کند. سولپیراید با ساختمان بنز آمیدی آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D2 پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی است و قادر به مهار گیرنده D1 نمی‌باشد.^۶ گیرنده‌های D2 دوپامین در تعدیل رفتارهای هیجانی از جمله ترس و غیره دخالت دارند. برای مثال در موش‌ها در *Invitro* و *invivo* نشان داد که استرس شدید مانند ترس، شوک، بی‌حرکتی، استرس‌های اجتماعی سیستم‌های دوپامینی کورتیکال/ مزولیمبیک را فعال می‌کنند و چنین اثراتی با داروهای ضد اضطراب و ترس برطرف می‌گردند.^۷ در تحقیق حاضر از داروی سولپیراید آنتاگونیست انتخابی گیرنده D2 دوپامینی و بروموکرپتین، که آگونیست انتخابی گیرنده D2 دوپامینی می‌باشد. با تزریق درون بطنی (I.C.V) در رت نر بالغ به بررسی رفتار ترس پرداخته شد.

روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه آینده‌نگر است به‌خصوص نسبت به عوارض بیماری پارکینسون و داروهای مصرفی این بیماری، که در

قرار گرفتند. به این ترتیب که حیوانات با کلروفرم کشته شده و سپس با سرنگ هاملتون متیلن بلو از طریق کانول راهنما به داخل مغز تزریق شده و بعد از خارج نمودن مغز حیوان از مجسمه، و فیکس نمودن آنها در فرمالین، با انجام پروسه بافتی صحت عمل کانول گذاری تأیید گردید. لازم به ذکر است حیوانات در محیطی با دما و نور مناسب و آب و غذای کافی نگهداری می شدند. حیوانات در بیهوشی کامل تحت عمل جراحی (کانول گذاری) قرار گرفتند. در هنگام تزریق سعی بر این بود که حداقل استرس بر حیوان وارد نشود و این تحقیق توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تهران، که مطابق دستورالعمل های جهانی حمایت از حیوانات می باشد مورد تأیید قرار گرفته است. نتایج به وسیله آنالیز واریانس یک طرفه ارزیابی شده است (ANOVA one - way) و از آزمون Tukey Kramer برای تعیین اختلاف بین گروه ها استفاده شده است. در تمامی موارد تفاوت $p < 0.05$ به عنوان معنی دار بودن تفاوت ها در نظر گرفته شد. محاسبات آماری توسط نرم افزار آماری SPSS انجام گردید و نمودارها با استفاده از نرم افزار Excel رسم شد.

یافته‌ها

تجویز درون بطنی سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2) در دوزهای ۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵ میکروگرم در هر موش با نرمال سالین (شاهد) مقایسه گردید. نتایج نشان داد که داروی فوق در دوز حداقل و حداکثر ۲۰ و ۵ میکروگرم در هر موش افزایش معنی داری را در بروز ترس در مقایسه با گروه کنترل نمایان می سازد ($p < 0.05$). و این در حالی است که در دوزهای حد واسط اختلاف معنی داری با گروه نرمال سالین (شاهد) نشان نمی دهد (نمودار ۱). تجویز درون بطنی سولپیراید آنتاگونیست گیرنده (D2) در دوزهای ۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵ میکروگرم در هر موش با گروه کنترل هارمالین (کنترل مثبت) مقایسه گردید. نتایج حاصله نشان داد که داروی فوق در دوزهای ۱۵ و ۱۰ میکروگرم در هر موش، کاهش معنی داری را در میزان بروز ترس در مقایسه با گروه کنترل مثبت نمایان می سازد و این در حالی است که در دوزهای حداقل و حداکثر از سولپیراید تفاوت معنی داری با گروه مذکور مشاهده نمی شود. $p < 0.05$ نشان دهنده اختلاف معنی داری در نظر گرفته شد ($n > 6$) (نمودار ۲). تجویز درون بطنی بروموکریپتین آگونیست گیرنده (D2) در دوزهای ۹۵، ۸۰، ۷۰، ۶۵ میکروگرم در هر

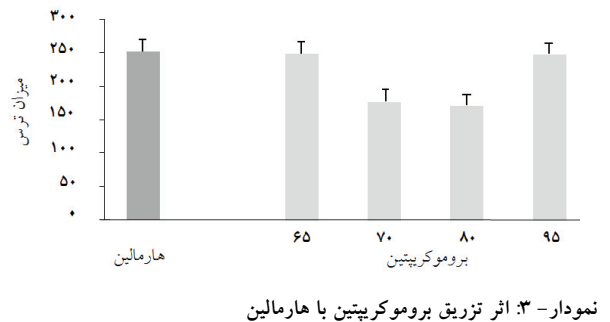
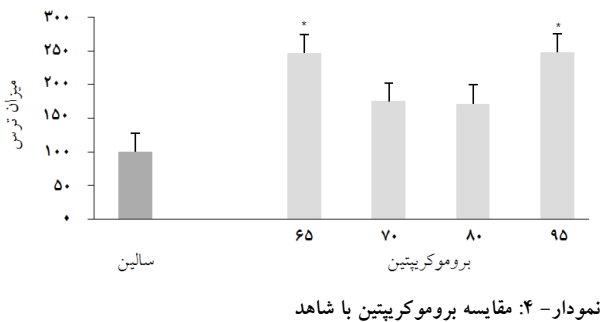
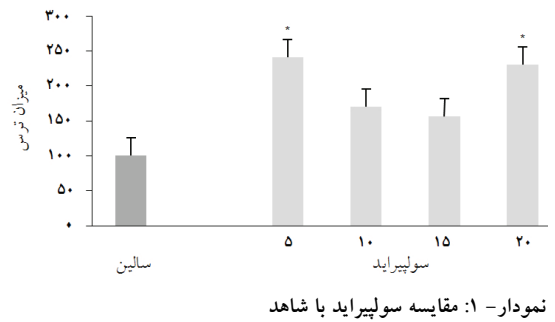
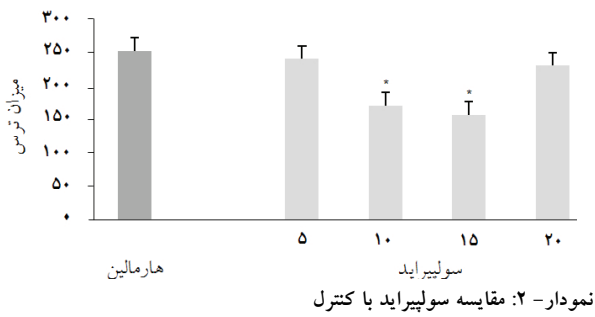
دیواره ها ۴۰ سانتی متر و اندازه خود بازوهای آن 50×10 سانتی متر می باشد. این ماز به اندازه ۵۰ سانتی متر بالاتر از سطح زمین قرار گرفته است. در محل تلاقی چهار بازو یک مربع به اندازه 10×10 سانتی متر ایجاد می شود. جهت افزایش تعداد کل ورودی های حیوان به بازوها، هر بار قبل از تست حیوانات به مدت پنج دقیقه در یک جعبه به اندازه $50 \times 50 \times 35$ سانتی متر قرار داده می شوند. رت ها به صورت تصادفی مورد آزمایش قرار می گیرند. رت ها به صورت تک تک و رو به بازوی باز در روی EPM و در مربع وسط ماز قرار داده می شوند و به آنها اجازه داده می شود تا پنج دقیقه آزادانه حرکت کنند. تعداد ورودی های حیوان به بازوی باز، بازوی بسته و زمان سپری شده در بازوی باز و یا بازوی بسته مورد ارزیابی قرار می گیرند. ورود به هر بازو به ورود چهار دست و پای حیوان به بازو اطلاق می گردد و خروج از هر بازو نیز به خروج چهار دست و پای حیوان گفته می شود. درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان سپری شده در بازوی باز توسط فرمول های زیر مورد محاسبه قرار می گیرد. Open % (OAT) عبارت است از درصد زمانی که موش در بازوی باز طی کرده و نحوه محاسبه آن به این ترتیب می باشد:

$$OAT \% = \frac{OAT}{OAT + CAT} \times 100$$

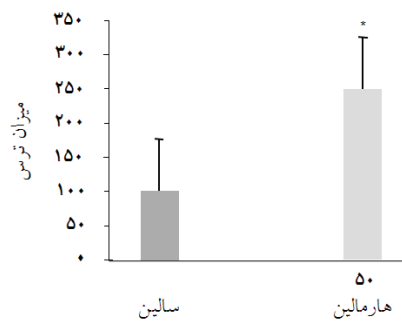
Close Arm Time (CAT) عبارت است از زمان سپری شده در بازوی بسته % Open Arm Entries (OAE) عبارت است درصد زمانی تعداد دفعاتی که موش وارد بازوی باز شده است. ورود به یک بازو، ورود هر چهار دست و پا تلقی شده و خروج نیز خروج هر چهار دست و پا در نظر گرفته می شود و فرمول آن نیز به این صورت می باشد:

$$OAE \% = \frac{OAE}{OAE + CAE} \times 100$$

% Close Arm Entries (CAE) عبارت است دفعات ورود به بازوی بسته. تعداد کل دفعات ورود به بازوها به عنوان معیار حرکت حیوان مورد ارزیابی قرار می گیرد. اساس تست EPM بر دو اصل استوار است یکی حس غریزی جستجوگرانه حیوان و دیگری غریزه احتراز از محیط های باز و روشن. به بیان دیگر از طرفی حیوان تمایل به حرکت و جستجو در تمام بازوها را دارد و از طرف دیگر از ورود به بازوی باز می ترسد و همین امر سبب بروز تضاد و اضطراب در حیوان می گردد. به همین دلیل حیوان بیشتر وقت خود را در بازوی بسته سپری می کند. و در پایان آزمایشات تمام حیوانات گروه های مختلف جهت تأیید موقعیت کانول راهنما مورد بررسی بافت شناسی



در بروز رفتار ترس نسبت به گروه کنترل نمایان می‌سازند و این در حالی است که در دوزهای حد واسط از بروموکریپتین تفاوت معنی‌داری با گروه مذکور مشاهده نمی‌شود (نمودار ۴). تجویز درون بطنی هارمالین در دوز ۵۰ میکروگرم در هر موش با گروه سالین مقایسه گردید. نتایج نشان می‌دهد هارمالین به عنوان گروه کنترل مثبت در مقایسه با گروهی که مورد تزریق سالین واقع شده‌اند، افزایش معنی‌داری را در بروز رفتار ترس نمایان ساخت (نمودار ۵).



بحث

ترس یک واقعه بیولوژیکی است که امکان اجتناب از خطر را در حالت‌های مختلف می‌دهد. مهمترین رفتار در مقابل ترس در حیوانات افزایش فعالیت حرکتی و فرار از محیط خطر بود و این رفتار هنگام ارزیابی با تست plus-maze به صورت اجتناب حیوان از ورود به راهروی باز قابل مشاهده، می‌باشد و نوروترانسمیترهای مختلفی در بروز یا مهار فرآیند ترس دخیل است. در این میان دوپامین از جمله مهمترین نوروترانسمیترهایی است که در بروز رفتار ترس دخیل می‌باشد^۹ مدت‌هاست که دوپامین به عنوان یکی از میانجی‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) شناخته شده^{۱۰} و شواهدی زیادی مبنی بر این است که مسیر دوپامینرژیک مزولیمبیک

موش با گروه هارمالین کنترل مثبت مقایسه گردید. نتایج حاصله نشان داد داروی فوق در دوزهای (۱۵ و ۱۰) میکروگرم در هر موش کاهش معنی‌داری را در میزان بروز ترس در مقایسه با گروه کنترل مثبت نمایان می‌سازد و این در حالی است که در دوزهای حداقل و حداکثر از سولپیراید تفاوت معنی‌داری با گروه مذکور مشاهده نمی‌شود. $p < 0.05$ نشان‌دهنده اختلاف معنی‌داری در نظر گرفته شد ($n > 6$) (نمودار ۳). تجویز درون بطنی بروموکریپتین آگونیست گیرنده (D2) در دوزهای (۶۵، ۷۰، ۸۰، ۹۵) میکروگرم در هر موش با گروه مقایسه گردید. نتایج حاصله نشان داد که داروی فوق در دوز حداکثر و حداقل (۶۵ و ۹۵) میکروگرم در هر موش افزایش معنی‌داری

مذکور به واسطه دوپامین میزان کلسیم درون سلولی را کاهش داده و کاهش سطح کلسیم درون سلولی باعث بروز روند مهاری در بسیاری از فرآیندهای درون سلولی می‌گردد چنانکه می‌دانیم کلسیم یکی از عوامل مؤثر در فعال شدن آبشار سیگنال درون سلولی است.^{۱۶} عملکرد احتمالی داروی سولپیراید در بروز رفتار ترس را شاید بتوان به بلوک (مهار) گیرنده‌های D2 دوپامینی و ممانعت از عملکرد این گیرنده‌ها در ارتباط با فرآیندی درون سلولی دانست. از جمله فرآیندهای مهم که در اثر بلوک این گیرنده‌ها رخ می‌دهد شاید افزایش کلسیم درون سلولی باشد. افزایش کلسیم درون سلولی واسطه تولید فسفولیپاز C و همچنین روندی است که منجر به مهار کانال‌های پتاسیمی می‌گردد. مهار کانال‌های پتاسیمی سبب وقوع هایپرپلاریزاسیون سلولی و در حقیقت غیرفعال شدن نورون مربوطه می‌شود.^{۱۷} از سوی دیگر مهار گیرنده D2 سبب افزایش رهایش گابا نیز می‌گردد. از آنجا که رهایش گابا در بروز فعالیت‌های هیجانی در تضاد با دوپامین است، بنابراین یکی دیگر از عملکردهای داروهایی مذکور در پدیده ترس احتمالاً به سبب افزایش به‌کارگیری سیستم گاباژرژیک می‌باشد.^{۱۸،۱۹} همانطور که اشاره شد با توجه به نتایج حاصله در دوزهای حد واسطه داروی سولپیراید در بروز پدیده رفتار ترس توفیقی حاصل نمود $p > 0.05$. همچنین در تحقیق حاضر از آگونیسیت انتخابی گیرنده D2 بنام بروموکرپتین در دوزهای ذیل: (۹۵، ۸۰، ۷۰، ۶۵) میکروگرم در هر موش استفاده گردید، نتایج حاصل نشان داد که داروی مذکور نیز در حداقل و حداکثر دوز (۹۵ و ۶۵) میکروگرم در هر موش در بروز رفتار ترس احتمالاً موفق بوده ($p < 0.05$) و موش‌ها درصد زمان طولانی‌تری در بازوی بسته ماز + قرار گرفتند که نشان‌دهنده اثر اضطراب و ترس می‌باشد. اما این دارو نیز همانند آنتاگونیسیت گیرنده D2 دوپامین، رفتار مشابهی را اعمال نموده است. قابل ذکر است که آنتاگونیسیت و آگونیسیت الزاماً نباید عملکرد متضادی را باهم نشان دهند. از سوی دیگر از آنجا که گیرنده‌های D2 به‌صورت پیش‌سیناپسی نیز حضور دارند و لذا در پدیده مهار پیش‌سیناپسی مؤثر می‌باشند در نتیجه اثرات متضادی متعاقب تزریق آگونیسیت و آنتاگونیسیت آنها مشاهده نمی‌شود. همچنین تزریق هر یک از ترکیبات مذکور موجب بروز اثرات وابسته به دوز نخواهد شد. عملکرد داروی بروموکرپتین از نظر مولکولار کاملاً شناخته شده نیست، اما شاید بتوان تأثیر این دارو را سبب بهینه

دارای نقش اساسی در هیجان‌ات می‌باشد.^{۱۱} به‌علاوه در مورد این ترکیب اشاره گردیده که دارای نقش مؤثری در بروز روند اعتیاد می‌باشد.^{۱۲} همچنین توانمندی دوگانه‌ای در بیماری زایی یا درمان دارویی بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی مثل پارکینسون و شیروفرنی داراست.^۵ Bhargave در سال ۱۹۹۰ نیز اعلام نمودند که دوپامین نقش مهمی در بروز رفتارهای سایکوتیک دارد و همچنین گزارشاتی دال بر این موضوع است که دوپامین نقش مهمی را در بعضی اختلالات حرکتی و رفتاری دارد.^{۱۳} در تحقیق حاضر پس از تجویز درون بطنی - مغزی سالین در گروهی از موش‌ها به‌عنوان گروه کنترل و داروی هارمالین (۵۰ میکروگرم در هر موش) به‌عنوان یک داروی مولد ترس به‌عنوان گروه کنترل مثبت تجویز گردید و با مقایسه نتایج حاصله تأثیر احتمالی ترکیب یاد شده تأیید گردید ($p < 0.05$). در ادامه داروی سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیسیت انتخابی گیرنده D2 در دوزهای (۲۰، ۱۵، ۱۰، ۵) میکروگرم در هر موش برای بررسی رفتار ترس به گروه‌های ($n \geq 6$) تحت تیمار تجویز گردید. عملکرد داروی حاصل در دوزهای نامبرده نشان داد که در دوزهای حداقل و حداکثر (۲۰، ۵) میکروگرم در هر موش داروی موردنظر در بروز رفتار ترس در مقایسه با گروه کنترل که تحت تیمار با سالین بوده‌اند مؤثر بوده است، ($p < 0.05$) و موش‌ها درصد زمان طولانی در بازوی بسته ماز + قرار گرفتند که نشان‌دهنده اثر اضطراب و ترس در تست Plus-maze می‌باشد. این درحالی است که در دوزهای حد واسطه از داروی فوق (۱۵ و ۱۰) میکروگرم در هر موش در مقایسه با گروه کنترل عملکرد معنی‌داری در بروز فرآیند مذکور مشاهده نگردید، ($p > 0.05$). سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیسیت انتخابی گیرنده D2 یک عملکرد چند فازی و متناقضی را برای سیستم دوپامینی نشان می‌دهد. نتایج حاصل از تحقیق فوق نیز این اطلاعات را تأیید می‌نماید. چنانچه از پاسخ‌های مشاهده شده از چهار دوز به‌کار رفته نیز بر می‌آید که عملکرد داروی مذکور رفتاری وابسته به دوز از خود بروز نمی‌دهد و نمی‌توان مطلقاً روندی کاهشی یا افزایشی را با افزایش دوز مشاهده کرد. مطابق با تحقیقات انجام شده فعال شدن گیرنده D2 سبب مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز درون سلولی و در نتیجه کاهش سریع سطح cAMP درون سلولی می‌گردد.^{۱۴،۱۵} مشخص گردیده که رهایش Ca^{2+} از ذخایر درون سلولی به واسطه اثر ترکیب (اینوزیتول تری فسفات) IP3 به وسیله cAMP کنترل می‌گردد. بنابراین کاهش سریع ترکیب

سولپیراید و بروموکریتپین بیانگر آن است که ترکیبات مذکور نسبت به هارمالین در بروز رفتار ترس دخیل اند، همانطور که از نتایج بر می آید هیچ یک از داروهای مورد استفاده در تحقیق حاضر در ناحیه مورد نظر دارای عملکرد یکنواختی نبودند و این گوناگونی را می توان ناشی از مکانیسم های متنوعی دانست که بررسی های دقیق تر و مفصل تری را در پژوهش های آتی ضروری می نماید.

عمل کردن ترکیب دوپامین به روی گیرنده D2 دوپامین دانست. نتایج حاصل از تحقیق انجام شده تأثیر احتمالی سیستم دوپامینرژیک را در فرآیند ترس به خصوص گیرنده های D2 را تقویت می نماید که در این رابطه عملکرد مشابه آگونیست و آنتاگونیست این گیرنده در مهار یا بروز فرآیند رفتار ترس قابل توجه است. همچنین در این مطالعه اثر مقایسه ای هارمالین به عنوان یک ماده ترس زا با دوزهای مختلف

References

1. Belzung C, Griebel G. Measuring normal and pathological anxiety-like behaviour in mice: a review. *Behav Brain Res* 2001; 125(1-2):141-9.
2. Silva RH, Frussa-Filho R. Naltrexone potentiates both amnesic and anxiolytic effects of chlordiazepoxide in mice. *Life Sci* 2002; 72(6):721-30.
3. Millan MJ, Brocco M. The Vogel conflict test: procedural aspects, gamma-aminobutyric acid, glutamate and monoamines. *Eur J Pharmacol* 2003; 463(1-3):67-96.
4. White FJ, Wang RY. Pharmacological characterization of dopamine autoreceptors in the rat ventral tegmental area: microiontophoretic studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231(2):275-80.
5. Strange PG. The binding of agonists and antagonists to dopamine receptors. *Biochem Soc Trans* 1996; 24(1):188-92.
6. Cohen ML, Shuman RT, Osborne JJ, Gesellchen PD. Opioid agonist activity of ICI 174864 and its carboxypeptidase degradation product, LY281217. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238(3):769-72.
7. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998.
8. 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* 1986; 24(3):525-9.
9. Grecksch H, Matthies H. The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocampus in the consolidation of a brightness discrimination task. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 75(2):165-8.
10. Gelowitz DL, Kokkinidis L. Enhanced amygdala kindling after electrical stimulation of the ventral tegmental area: implications for fear and anxiety. *J Neurosci* 1999; 19(22):RC41.
11. Argrist BM, Sathanatan G, Gershon S. Behavioral effect of L-dopa in schizophrenic patient. *Psychopharmacol* 1973; 31:1-12.
12. Abdelhamid EE, Takemori AE. Characteristics of mu and delta opioid binding sites in striatal slices of morphine-tolerant and dependent mice. *Eur J Pharmacol* 1991; 198(2-3):157-63.
13. Bhargave HN. The effect of melanotropin release inhibiting factor (MIF) and cyclo on the tolerance to morphine response study. *Br J Pharmacol* 1981; 72:707-14.
14. Davis M. The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton J, editor. *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, Inc; 1992. p. 255-305.
15. White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51(1-2):141-53.
16. Tricklebank MD, Hutson PH, Curzon G. Involvement of dopamine in the antinociceptive response to footshock. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 82(3):185-8.
17. Stoof JC, Keabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci* 1984; 35(23):2281-96.
18. Gallagher JP, Higashi H, Nishi S. Characterization and ionic basis of GABA-induced depolarizations recorded in vitro from cat primary afferent neurones. *J Physiol* 1978; 275:263-82.
19. Green AR, Hainsworth AH, Jackson DM. GABA potentiation: A logical pharmacological approach for the treatment of acute ischemic stroke. *Neuropharmacology* 2000; 39(9):1483-94.

The effect of D2 agonist *versus* D2 antagonist on the fear behavior in the male rats using plus-maze method: the prospective study

Received: June 13, 2009 Accepted: August 23, 2009

Abstract

Sabzehkhal S.¹
Vaezi Gh.H.¹
Bakhtiarian A.²
Salarian A.^{2*}
Zare Haghighi.M.²

1-Department of Physiology,
Damghan Azad University,
Damghan.

2- Department of Pharmacology,
School of Medicine, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran.

Background: Dopaminergic is the most important neurotransmitter is fear. The dopaminergic mesolimbic pathway has essential role in excitable behavior, and it's role in Parkinson disease. The aim of this research in study, the effect of dopaminergic pathway in fear response.

Methods: The elevated plus maze was used in combination with the percentage of time spent in the open arms of the maze (OAT%) and the percentage of entries into the open arms (OAE%) to measure fear. Increases in the OAT% and OAE% indicate an anxiolytic effect (reduction in anxiety), whereas decreases in the OAE% and OAT% indicate an anxiogenic effect. After five days, the rats were injected with saline and different doses of sulpiride and Bromocriptine.

Results: Results showed that intracerebroventricular administration of sulpiride, in the doses of 5, 20µg/rat and bromocriptine, D2 agonist in doses 65, 95µg/rat produced a significant effect comparing to sham groups ($p<0.05$). While intracerebroventricular administration of sulpiride 15, 10µg/rat, and bromocriptine 70, 80µg/rat, did not show any significant effect comparing with sham group ($p<0.05$). In the current research intracerebroventricular administration of sulpiride, D2 antagonist at the doses of 5, 10, 15, 20µg/rat and Bromocriptine, D2 agonist in the doses of 65, 70, 80, 95µg/rat were used and their effect on the fear behavior were studied.

Conclusions: The possible effect of Dopaminergic system in the fear process, especially D2 receptor increase fear.

Keywords: Fear, dopaminergic, sulpiride, bromocriptine, intraventricular injection, rat.

*Corresponding author: Faculty of
Medicine, Tehran University of Medical
Sciences, Poursina Ave., Tehran, Iran.
Tel: +98-21- 88955557
email: salarian_a@yahoo.com