برهمکنش گیرنده های D۱ دوپامینی و NMDA در هیپوکامپ پشتی موش صحرایی در آزمون اضطراب ماز بعلاوه ای شکل مرتفع

هدف: بررسی اثر گیرنده‌های دوپامینی D۱ هیپوکامپ پشتی بر رفتار شبه‌اضطرابی القا شده با تحریک یا مهارگیرنده‌های NMDA در موش‌های صحرایی نر. **روش:** در این مطالعه، از ماز بعلاوه-ای مرتفع ،که یک مدل پذیرفته‌شده برای سنجش رفتارهای شبه‌اضطرابی در موش‌های کوچک و بزرگ آزمایشگاهی است، استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج نشان دادند که تزریق۲ میکروگرم بر موش MK۸۰۱ در ناحیهٔ CA۱اثر ضد اضطرابی القا می‌کند. تزریق ۰/۲۵ ، ۰/۵ ، ۱ میکروگرم بر موش SCH۲۳۳۹۰ به تنهایی اثری بر رفتار شبه‌اضطرابی ندارد، اما استفاده از همین مقادیر(۰/۵ میکروگرم بر موش) SCH۲۳۳۹۰ همراه با MK۸۰۱ اثر ضد اضطرابی MK۸۰۱ را تقویت میکند. از طرف دیگر، تزریق۰/۶ ، ۰/۳ میکروگرم بر موش NMDA یا ۳ ، ۶ میکروگرم بر موش SKF ۳۸۳۹۳ باعث القای اضطراب می‌شود. تزریق مقادیر مختلف SKF۳۸۳۹۳ قبل از NMDAاثر اضطراب‌زای NMDA را تقویت میکند. **نتیجه‌گیری:** یافته‌ها نشان می‌دهند که نه‌فقط هر دو گیرندهٔ NMDA و گیرنده‌های دوپامینی D۱ در هیپوکامپ پشتی موش صحرایی، در تعدیل اضطراب نقش دارند، بلکه بین آنها یک برهمکنش پیچیده نیز وجود دارد.

کلیدواژه‌ها: گیرندهٔ دوپامینی D۱، گیرنده‌های NMDA، اضطراب، ماز بعلاوه‌ای مرتفع، موش صحرایی

مرتضی پیری*
گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل
محمد ناصحی
گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار
مهناز پورنقش‌بند
دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم دارویی
مریم السادات شاهین
عضو باشگاه پژوهشگران جوان، شاخه دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرری
دکتر محمدرضا زرین دست
گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

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

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

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

Objective: In this study the effects of dopaminergic D1 receptor of dorsal hippocampus on anxiety-like behavior induced by stimulation or inhibition of NMDA receptors were investigated in male Wistar rats. **Method:** The elevated plus maze was used in the present study, which is an accepted model to examine anxiety-like behaviors in mice and rats. **Results:** The results indicate that intra-CA1injection of MK801 (2 µg/rat) induce anxiolytic effects. Intra-CA1 injection of SCH23390 (0.25, 0.5 and 1 µg/rat) by itself has no effect on anxiety-like behaviors, but administration of same doses of SCH23390 before MK801 (1 µg/rat, intra-CA1) potentiate anxiolytic effects of MK801. On the other hand, intra-CA1 injection of NMDA (0.3 and 0.6 µg/rat) or SKF 38393 (3 and 6 µg/rat) by itself induces anxiogenic effects. Injection of different doses of SKF38393 before NMDA potentiated anxiogenic effects of NMDA. **Conclusion:** These results show that both NMDA receptor and dopaminergic D1 receptor not only play a part in the modulation of anxiety in the dorsal hippocampus of rats but also have demonstrated a complex interaction as well.

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

Morteza Piri*
Islamic Azad University, Ardabil Branch
Mohamad Nasehi
Islamic Azad University, Garmsar Branch
Mahnaz Pournaghshband
Islamic Azad University, Pharmaceutical (Science Branch (IAUPS
Maryam-sadat Shahin
Young Researchers Club, Islamic Azad University, Shahr-e-Rey Branch
Mohammad Reza Zarrindast
Tehran University of Medical Sciences

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

مقدمه

سیستم گلوتاماتی مهمترین سیستم دخیل در هیپوکامپ است دیوید[۱]، آنسیو[۲] و ابرانی[۳]، ۲۰۰۵؛ رادواوویک[۴]، بلانک[۵]، نیژولت[۶]، کامرمئیر[۷] و اسپیس[۸]، ۲۰۰۰). بیشتر داروهایی که به هیپوکامپ تزریق می‌شوند، از طریق تغییر میزان رهایش گلوتامات و تغییر فعالیت گیرنده‌های گلوتاماتی تأثیرات خود را بر جای می‌گذارند (باست[۹]، زانگ[۱۰]، هیدبردر[۱۱] و فلدون[۱۲]، ۲۰۰۱). خود سیستم گلوتاماتی در هیپوکامپ نیز می‌تواند بر عملکرد طیف وسیعی از سیستم-های نورترانسمیتری تأثیر بگذارد؛ مثلا»، به نظر می‌رسد که نورون‌های گلوتاماتی هیپوکامپ باعث مهار تونوس دوپامینرژیک در نواحی هدف مسیر مزولیمبیک (مانند هستهٔ آکومبنس) می‌شوند (کوتورئو[۱۳]، گلانی[۱۴]، جاراد[۱۵] وکاسل[۱۶]، ۲۰۰۰؛ پوگلیسی آلگرا[۱۷]، ایمپراتو[۱۸]، انگلوسی[۱۹] و کابیب[۲۰]، ۱۹۹۱). بیشتر تأثیرات گلوتامات از طریق گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک میانجیگری می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که گیرندههای یونوتروپیک NMDA در اعمال شناختی نظیر حافظه، یادگیری و اضطراب و در بعضی اختلالات روانی نظیر اسکیزوفرنی نقش مهمی دارند (مقدم، ۲۰۰۳).

در دو دهۀ گذشته، در مورد فعالیت بیش از معمول هیپوکامپ و تولید ترکیباتی که بتوانند عملکرد گیرنده‌های NMDA را تعدیل کنند، مطالعات زیادی شده است (برگینک[۲۱]، وان مگن[۲۲] و وستنبرگ[۲۳]، ۲۰۰۴)، اما پراکندگی وسیع گیرنده‌های یونوتروپیک NMDA و دخالت آنها در اعمال هموستاتیکی حیاتی باعث شده تا مهار مستقیم این گیرنده‌ها سخت و برای اعمال حیاتی بدن مشکلساز باشد (همایون و مقدم، ۲۰۱۰). از طرف دیگر، دوپامین یکی از تعدیل کننده‌های عصبی است که در فرآیند ترس و اضطراب نقش دارد. مطالعات نشان می‌دهند که هر دو دسته گیرنده‌های D۱ و D۲ دوپامینی در میانجیگری اضطراب نقش مهمی بر عهده دارند و میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد افزایش می‌یابد (گلدستین[۲۴]، راسموسون[۲۵]، بانی[۲۶] و روث[۲۷]، ۱۹۹۶). در قسمت‌های مختلف مغز نیز بین سیستم گلوتاماتی و دوپامینی در سطح سلولی و رفتاری برهمکنش نشان داده شده است (آدریانی[۲۸] و همکاران، ۱۹۹۸). مطالعات نشان می‌دهند که فعال شدن گیرنده‌های گلوتاماتی باعث القای یک جریان رو به داخل یون‌ها از طریق کانال‌های سدیمی در نورون‌های دوپامینی مزنسفال می‌شود (وزینا[۲۹] و کیم[۳۰]، ۱۹۹۹). همچنین فعال شدن همزمان گیرنده‌های پس‌سیناپسی D۱، از طریق اثر بر گیرنده‌های پس‌سیناپسی و فعال کردن پروتئین کینازA، به صورت وابسته به کلسیم، اثر تحریکی NMDA در لوب پرفرونتال را افزایش می‌دهد (تسنگ[۳۱] و اُدونل[۳۲]، ۲۰۰۴). این شواهد نشان‌دهندهٔ وجود برهمکنش بین گیرنده‌های دوپامینی و NMDA در سطح سلولی است که این برهمکنش سلولی می‌تواند زمینهٔ برهمکنش رفتاری میان این دو سیستم را ایجاد کند. مدارک موجود نیز مؤید این دیدگاه است. مطالعات نشان می‌دهند که در زمینۀ تعدیل رفتارهای حرکتی، یادگیری و

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

حافظــه، بین گیرنده‌های دوپامینــی و NMDA برهمکنش وجــود دارد (دل آرکــو[1] و مورا[2]، ۲۰۰۸). بــا توجه به اینکه هیپوکامــپ پشــتی، گیرنده‌هــای NMDA و گیرنده‌های دوپامینی در تعدیــل رفتار اضطرابی نقش دارند و با در نظر گرفتــن این نکته که بین گیرنده‌هــای دوپامینی و گلوتاماتی در ســطح ســلولی و رفتاری برهمکنش وجود دارد، در این مطالعه برای اولین بار برهمکنش بین گیرنده‌های گلوتاماتی و دوپامینی D۱ در هیپوکامپ پشتی در زمینهٔ رفتار اضطرابی بررسی شد.

ابزار پژوهش

در این مطالعهٔ تجربی که در پژوهشــکدهٔ علوم‌شــناختی (تهران ایران) انجام شد، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بــه وزن تقریبی ۲۰۰ تــا ۲۵۰ گرم به کار رفــت. موش‌ها از انستیتو پاستور ایران تهیه شده بودند. حیوان‌ها به حیوان‌خانهٔ تحقیقاتی منتقل و در هر قفس پنج ســر موش قرار داده شد. در طــول آزمایش‌هــا آب و غذای کافــی در اختیار موش‌ها قرار می‌گرفت و هر سه روز یک بار قفس آنها تمیز می‌شد. دمای حیوانخانه بین۳ ± ۲۲ درجهٔ سانتیگراد متغیر بود. قبل از جراحی به مدت یک هفته به موش‌ها اجازه داده شــد که خود را با شرایط حیوان‌خانه تطبیق دهند. برای جلوگیری از تنش کار، در طول یک هفته، هر روز حیوان‌ها دســت‌ورزی می‌شــدند. از هر حیوان فقط یک بار استفاده میشد و سپس در گروه هشت‌تایی قرار می‌گرفت. همهٔ آزمایش‌ها در طول روز انجام شد.

برای ســنجش اضطراب از مدل رفتــاری ماز بعلاوه‌ای شــکل مرتفع[3] استفاده شــد. اســاس این ارزیابی مدل پلو[4] و فایــل [5] اســت که بر پایهٔ دو غریزه طراحی شــده اســت: یکی حس جســت‌وجوگرایانهٔ جوندگان و دیگری احتراز از محیط‌های باز و روشــن. در این روش حیوان بیشــتر تمایل دارد وقت خود را در بازوهای بسته بگذراند. دستگاه آزمون اظطراب ابزاری اســت چوبی که چهار بازو به شکل علامت بعلاوه(+) دارد. ابعاد بازوی باز و بســته ۱۰×۵۰ ســانتی‌متر اســت. در دو طــرف و انتهای بازوی بســته ،دیواره‌هایی به بلنــدی ۴۰ ســانتی‌متر قرار دارد. برای جلوگیری از ســقوط موش‌ها، در دو طرف و انتهای بازوی باز حفاظ‌های شیشه‌ای به ارتفاع یک ســانتی‌متر تعبیه شده است. چهار بازو به یک محدودهٔ مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰سانتی‌متر منتهی می‌شود. ماز به وسیلهٔ پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتیمتر از سطح زمین قرار گرفت. موش‌ها درون محــدودهٔ مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار داده شــدند. نور مناســب با یک لامپ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ ســانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشــت، تأمین میشد. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلــف ماز حرکت می‌کرد، چهار عامل به روش مشــاهده اندازه‌گیری می‌شــد: تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شــد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بســته می‌شد، مدت زمانی که حیــوان در بازوی باز می‌ماند و مدت زمانی که حیوان در بازوی بســته می‌ماند. منظور از ورود به بازوی باز یا بســته قرارگرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر اســت. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاســبه شــد. برای هر حیوان درصد ورود به بازوی باز[6] و درصد زمان ماندن در بازوی باز [7]به طریق زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد ورود به بازوی باز} = \left(\frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی بسته + تعداد ورود به بازوی باز}}\right)\times ۱۰۰$$

$$\text{درصد زمان ماندن در بازوی باز} = \left(\frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت ماندن در بازوی باز + مدت ماندن در بازوی بسته}}\right)\times ۱۰۰$$

1- Del Arco
2- Mora
3- elevated plus-maze
4- Pellow
5- File
6- Open Arm Entries (%OAE)
7- Open Arm Times (%OAT)

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

روش پژوهش

داروهای مورد استفاده در این تحقیق عبارت بودند از NMDA و MK801 که به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA (تاکریس) و SKF 38393 و SCH23390 که به ترتیب به عنوان آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های D۱ دوپامینی (سیگما) عمل می‌کنند. هر دو دارو بلافاصله قبل از آزمایشها در سرم فیزیولوژیک استریل ۰/۹ درصد استریل حل شدند

در شروع آزمایش، ابتدا موش‌های صحرایی با تزریق کتامین هیدروکلراید[1] (۵۰ mg/kg) همراه با زایلزین[2] (۴ mg/kg) بیهوش و سپس در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شدند. بر اساس اطلس پاکسینوس و واتسون، دو کانول راهنما (G ۲۲)[3]، به صورت دو طرفه و یک میلی‌متر بالاتر از محل تزریق، قرار گرفت (پاکسینوس[4] و واتسون[5]، ۲۰۰۷). مختصات ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ پشتی از این قرار بود: AP= -۳/۲، ML= ±۲، V= -۳. کانول‌های راهنما بعد از قرار گرفتن در مختصات مورد نظر با استفاده از سیمان دندانپزشکی در جای خود محکم شدند. برای جلوگیری از بسته شدن کانول‌های راهنما در طی آزمایش، در داخل آنها کانولهای G ۲۷ قرار داده شد. پس از جراحی و قبل از تزریق درون‌مغزی دارو، به حیوان اجازه داده شد تا به منظور رفع استرس و تخریب احتمالی بافت (ناشی از از جراحی[6]) پنج تا هفت روز دورهٔ بهبود را سپری کرده، به حالت عادی بازگردد.

برای تزریق دارو و دسترسی دقیق به ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ پشتی و جلوگیری از آسیب رسیدن به آن، از کانول G ۲۷ دندانپزشکی به طول ۱۱ میلی‌متر (یک میلی‌متر بزرگ‌تر از کانول راهنما) استفاده شد. این سر سوزن به کتدان تیوپ[7] نوزاد (شمارهٔ ۴) متصل است. دارو با سرنگ هامیلتون ۲ میکرولیتری تزریق شد. برای این کار پس از برداشتن سیم داخل کانول راهنما، سر سوزن G۲۷ دندان‌پزشکی در داخل کانول راهنما G ۲۲ قرار گرفت. در هر کانول ۰/۵ میکرولیتر دارو در مدت ۶۰ تا ۹۰ ثانیه تزریق شد. این زمان به منظور کسب اطمینان از ورود دارو به مغز و عدم خروج آن از کانول راهنما در نظر گرفته می‌شود. مجموع حجم تزریق درون‌مغزی به هر موش یک میکرولیتر است. در طول تزریق به حیوان اجازه داده می‌شود بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند.

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

1- ketamine hydrochloride
2- xylazine
3- gauge
4 - Paxinos
5- Watson
6- recovery
7- cat down tupe

تجزیه و تحلیل آماری

در همهٔ آزمایش‌ها، درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان حضور در بازوی باز (به عنوان ملاک رفتار اضطرابی) و همزمان میزان فعالیت حرکتی حیوان اندازه‌گیری و نمرهٔ هر گروه به صورت میانگین و انحراف معیار استاندارد (Mean ± S.E.M) ثبت شد. برای تعیین وجود اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایش، روش تحلیل واریانس یک طرفه و دوطرفه و آزمون مکمل توکی به کار رفت. اختلاف در سطح P>۰/۰۵ به عنوان تفاوت معنادار در نظر گرفته شد. برای انجام دادن محاسبات آماری نرم افزار SPSS 17 مورد استفاده قرار گرفت.

تیمارهای دارویی و آزمایش‌ها

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

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت ؛ گروه اول سالین و سه گروه دیگر مقادیر مختلف(۰/۵، ۱، ۲ میکروگرم بر موش) MK801 را به صورت درون‌مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق، از موش‌ها آزمون اضطراب گرفته شد.

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

در این آزمایش هشت گروه حیوان به‌کار رفت؛ چهار گروه اول ابتدا مقادیر مختلف (۰، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱ میکروگرم بر موش) SCH23390 و پنج دقیقه بعد سالین را به صورت درون‌مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق دوم، آزمون اضطراب برای موش‌ها اجرا شد. چهار گروه بعدی نیز ابتدا مقادیر مختلف (۰/۰،۲۵، ۰/۵، ۱ میکروگرم بر موش) SCH23390 و در مرحلهٔ بعد یک میکروگرم بر موش MK801 را به صورت درون مغزی دریافت کرده و پنج دقیقه بعد از این تزریق آزمون اضطراب اجرا شد.

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

در این آزمایش چهار گروه حیوان به کار رفت؛ گروه اول سالین و سه گروه دیگر مقادیر مختلف (۰/۱، ۰/۳، ۰/۶ میکروگرم بر موش) NMDA را به صورت درون‌مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق برای موش‌ها آزمون اضطراب اجرا شد.

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

در این آزمایش هشت گروه حیوان به کار رفت؛ چهار گروه اول ابتدا مقادیر مختلف (۰، ۱، ۳، ۶ میکروگرم بر موش) SKF ۳۸۳۹۳ و پنج دقیقه بعد سالین را به صورت درون مغزی داخل هیپوکامپ پشتی دریافت کردند. پنج دقیقه بعد از تزریق دوم از موشها آزمون اضطراب گرفته شد. چهار گروه بعدی نیز ابتدا مقادیر مختلف (۰، ۱، ۳، ۶ میکروگرم بر موش) SKF ۳۸۳۹۳ و در مرحلهٔ بعد ۰/۱ میکروگرم بر موش NMDA را به صورت درونمغزی دریافت کرده و پنج دقیقه بعد از این تزریق آزمون اضطراب اجرا شد.

یافته ها

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

نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف MK801 به ناحیهٔ هپوکامپ پشتی، درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۲۸) = ۷/۳۹، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۲۸) = ۱۲/۴۷، p < ۰/۰۰۱]

را به صورت معنادار افزایش می‌دهد، اما اثر آن بر فعالیت حرکتی حیوان معنادار نیست [F (۳، ۲۸) = ۰/۹۴، p > ۰/۰۵]. این نتایج نشاندهندهٔ ضداضطراب بودن داروی MK801 است. در ضمن آزمون مکمل توکی نشان داد که از نظر آماری افزایش درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز با تزریق MK801 ۲ میکروگرم بر موش معنادار است.

آزمایش دوم: اثر تزریق SCH23390 به ناحیهٔ CA1 هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی (در حضور و غیاب MK801)

نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که عامل اول (MK801) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۵/۳۸، p <۰/۰۱] را تغییر می‌دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۰/۷۴، p>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی حیوان [F (۱، ۵۶) =۰/۳۷، p>۰/۰۵] اثر معنادار ندارد. آنالیز واریانس دوطرفه همچنین مشخص کرد که عامل دوم (مقادیر مختلف SCH23390) به صورت معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۴/۲۱، p < ۰/۰۱] را تغییر می‌دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۱/۴۸، p>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی [F (۳، ۵۶) = ۱/۰۶، p>۰/۰۵] اثر معناداری ندارد. آنالیز واریانس دوطرفه روشن کرد که بین عامل اول و دوم (مقادیر مختلف MK801 × SCH23390) در مورد درصد زمان حضور در بازوی باز [F(۵۶،۳) = ۸/۴۳، p<۰/۰۰۱] برهمکنش وجود دارد، ولی این دو عامل حتی همراه با هم نیز بر درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۱/۱۶، p>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی [F (۳، ۵۶) = ۱/۲۲، p>۰/۰۵] اثر معناداری ندارند. این نتایج نشان میدهند که بین این دو عامل در زمینهٔ رفتار اضطرابی برهمکنش وجود دارد.

در ادامه، نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف SCH23390 به ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی، در غیاب MK801، بر درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۲۸) = ۲/۱۴، p>۰/۰۵]، درصد ورود به بازوی باز[F (۳، ۲۸) = ۱/۲۷، p>۰/۰۵] و فعالیت حرکتی حیوان [F (۳، ۲۸) = ۰/۷۴، p>۰/۰۵] اثر معناداری ندارد. همچنین نتایج آنالیز واریانس یکطرفه روشن کرد که استفاده ازمقادیرمختلف SCH23390 همراه با مقداری ا MK801 ،که به تنهایی اثر ضد اضطرابی معناداری ندارد، باعث تقویت اثر ضد اضطرابی MK801 شده و به صورت معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز را افزایش می‌دهد [F (۳، ۲۸) = ۱۲/۰۷، p < ۰/۰۰۱]، بدون اینکه بر فعالیت حرکتی جاندار [F (۳، ۲۸) = ۱/۶۳، p > ۰/۰۵] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۲۸) = ۱/۳۴، p > ۰/۰۵] اثر معناداری داشته باشد. آزمون مکمل توکی مشخص کرد که تزریق ۰/۵ میکروگرم SCH23390 بر موش همراه با یک میکروگرم بر موش MK801 اثر ضد اضطرابی معناداری دارد.

آزمایش سوم: اثر تزریق NMDA به ناحیهٔ CA۱ هیپوکامپ بر رفتار اضطرابی

نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلفNMDA به ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی باعث کاهش معنادار درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۲۸) =۱۰ /۸۱، p<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۲۸) = ۸/۶۶، p<۰/۰۰۱] می‌شود، در حالیکه فعالیت حرکتی حیوان را به طور معنادار افزایش میدهد [F (۳، ۲۸) = ۱/۹۴، p>۰/۰۵]. این نتایج نشان‌دهندهٔ ضد اضطراب بودنNMDA است. آزمون مکمل توکی همچنین نشان داد که از نظر آماری، کاهش درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز با مقادیر۰/۳ و ۰/۶

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

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

نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که عامل اول (NMDA) به صورت معنادار در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۹/۶۸، p<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۱، ۵۶) = ۴/۲۴، p<۰/۰۵] را تغییر می‌دهد، اما اثرش بر فعالیت حرکتی حیوان معنادار نیست [F (۱، ۵۶) =۰/۳۷، p>۰/۰۵]. آنالیز واریانس دوطرفه همچنین مشخص کرد که عامل دوم (مقادیر مختلف SKF 38393) به صورت معناداری در صد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۱۳/۸۳، p<۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۴/۶۲، p<۰/۰۵] را تغییر می‌دهد، اما بر فعالیت حرکتی اثر معناداری ندارد [F (۳، ۵۶) = ۱/۳۱، p>۰/۰۵]. در ادامه، آنالیز واریانس دو طرفه مشخص کرد که بین عامل اول و دوم (مقادیر مختلف SKF 38393 × NMDA) در زمینهٔ درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۷/۲۱، p<۰/۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۵۶) = ۳/۹۵، p<۰/۰۵] برهمکنش وجود دارد، ولی این دو عامل حتی همراه با هم نیز اثر معناداری بر فعالیت حرکتی ندارند [F (۳، ۵۶) = ۰/۸۳، p>۰/۰۵]. این نتایج نشان می‌دهد که بین این دو عامل در زمینهٔ رفتار اضطرابی برهمکنش وجود دارد.

نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که تزریق مقادیر مختلف SKF 38393 به ناحیهٔ هیپوکامپ پشتی (در غیاب NMDA) به صورت معناداری درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۱۲/۶۲، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز را کاهش می‌دهد [F (۳، ۳۶) = ۳/۸۳، p < ۰/۰۵]، اما بر فعالیت حرکتی حیوان اثر معناداری ندارد [F (۳، ۳۶) = ۰/۶۳، p > ۰/۰۵]. این نتایج نشان‌دهندهٔ اضطراب‌زا بودن SKF 38393 است. به‌علاوه، آزمون مکمل توکی نشان داد که کاهش درصد زمان حضور در بازوی باز با مقادیر۳ و ۶ میکروگرم بر موش از نظر آماری معنادار است. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون مکمل توکی نشان داد که NMDA ،آثار اضطرابزای SKF 38393 را در هیپوکامپ پشتی تقویت می‌کند؛ به گونه‌ای که درصد زمان حضور در بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۲۱/۴۳، p < ۰/۰۰۱] و درصد ورود به بازوی باز [F (۳، ۳۶) = ۱۷/۳۰، p < ۰/۰۰۱] در مقایسه با گروهی که فقط ۰/۱ میکروگرم بر موش NMDA دریافت کرده بودند به شدت کاهش مییابد، اما فعالیت حرکتی حیوان در مقایسه با گروهی که فقط NMDA (۰/۱ میکروگرم بر موش) گرفته بودند، تغییر معنادار نمی‌کند[F (۳،۳۶) = ۰/۷۳، p > ۰/۰۵].

تجزیه وتحلیل یافته ها

هدف این مطالعه، بررسی برهمکنش گیرنده‌های دوپامینی D1 و گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ پشتی در زمینهٔ رفتار اضطرابی است. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق مقادیر مختلف NMDA درصد حضور و درصد ورود به بازوی باز را کاهش می‌دهد که این نتایج نشان‌دهندهٔ اضطراب‌زا بودن NMDA است. از طرف دیگر، نتایج مطالعه حاکی از آن است که MK801، آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA، بدون اینکه فعالیت حرکتی حیوان را تغییر دهد، درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز را افزایش میدهد.این یافته‌ها نشان‌دهندهٔ ضد اضطراب بودن MK801 در هیپوکامپ است.

گلوتامات یکی از معروف‌ترین نورترانسمیترهای

جدول ۱ – نتایج آزمایش‌ها را به صورت میانگین و انحراف معیار میانگین نشان می‌دهد. مقدار عددی F،که نشان‌دهندهٔ سطح معناداری و یا نبود اختلاف معنادار در آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه اســت، در زیر هر گروه چهارتایی آمده اســت. نتایج آزمون مکمل توکی در جدول با حروف a ، b، c نشان داده شده است که به‌ترتیب سطح معناداری P< ۰/۰۵ ، P< ۰/۰۱ ، P< ۰/۰۰۱ را نشان می‌دهد.

آزمایش	تیمارهای دارویی		درصد حضور در بازوی باز		درصد ورود به بازوی باز		فعالیت حرکتی	
			میانگین	انحراف معیار استاندارد	میانگین	انحراف معیار استاندارد	میانگین	انحراف معیار استاندارد
آزمایش اول : اثر MK۸۰۱	MK ۸۰۱ (µg/rat)	۰	۳۸/۷۵	۴/۹۸	۳۱/۳۷	۲/۸۴	۱۰/۲۵	۱/۶۶
		۰/۵	۴۰/۰۵	۴/۰۴	۴۳/۱۲	۲/۸۱	۱۲/۰۱	۱/۰۴
		۱	۵۰/۱۲	۴/۴۹	۴۸/۰۲	۳/۸۹	۱۲/۸۷	۱/۲۳
		۲	a ۶۲/۳۷	۶/۲۷	c ۶۰/۵۰	۴/۲۲	۱۱/۲۵	۱/۷۱
مقدار F آزمایش اول (AVONA)			F (۳،۸۲) = ۷/۹۳، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۸۲) = ۲۱/۷۴، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۸۲) = ۰/۴۹، p > ۰/۵۰	
آزمایش دوم : اثر SCH۲۳۳۹۰ در غیاب و حضور MK-۸۰۱	سالین	SCH ۲۳۹۰ (µg/rat) ۰	۴۰/۱۲	۶/۱۸	۵۹/۵۰	۶/۳۷	۱۰/۳۶	۱/۸۱
		۰/۲۵	۴۸/۰۶	۴/۴۹	۵۸/۱۲	۴/۳۴	۱۳/۷۵	۱/۴۳
		۰/۵	۴۴/۱۲	۸/۰۰	۵۵/۲۵	۴/۳۷	۱۳/۲۷	۱/۴۷
		۱	۵۷/۲۵	۵/۴۸	۶۹/۳۷	۴/۵۰	۱۲/۳۷	۲/۵۷
مقدار F آزمایش دوم در غیاب KM ۱۰۸			F (۳،۸۲) = ۲/۴۱، p > ۰/۵۰		F (۳،۸۲) = ۱/۷۲، p > ۰/۵۰		F (۳،۸۲) = ۰/۴۷، p > ۰/۵۰	
	MK ۸۰۱ (۱ µg/rat)	SCH ۲۳۹۰ (µg/rat) ۰	۵۰/۱۲	۴/۴۹	۴۸/۰۶	۳/۸۹	۱۲/۸۷	۱/۲۳
		۰/۲۵	۴۷/۷۵	۳/۷۳	۵۹/۵۰	۶/۳۶	۱۲/۳۳	۱/۰۶
		۰/۵	۴۴/۲۵	۶/۱۳	۵۹/۱۲	۴/۳۴	۱۱/۷۵	۱/۷۸
		۱	b ۷۷/۲۵	۵/۴۹	۵۵/۲۵	۴/۳۷	۱۳/۱۲	۱/۱۹
مقدار F آزمایش دوم (AVONA) در حضور KM ۱۰۸			F (۳،۸۲) = ۲۱/۷۰، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۸۲) = ۱/۳۶، p > ۰/۵۰		F (۳،۸۲) = ۱/۴۳، p > ۰/۵۰	
آزمایش سوم : اثر NMDA	NMDA (µg/rat)	۰	۴۵/۰۰	۵/۱۴	۴۷/۵۰	۲/۷۲	۱۳/۸۷	۱/۰۵
		۰/۱	۳۶/۷۵	۳/۵۶	۳۸/۷۵	۳/۱۴	۱۴/۵۰	۱/۲۳
		۰/۳	b ۲۶/۵۰	۲/۷۶	a ۳۵/۵۰	۲/۲۴	۱۵/۳۷	۱/۰۳
		۰/۶	c ۱۷/۶۲	۱/۵۱	c ۳۱/۰۰	۳/۷۸	۱۹/۱۲	۲/۰۵
مقدار F آزمایش سوم (AVONA)			F (۳،۸۲) =۰۱ /۱۸، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۸۲) = ۸/۶۶، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۸۲) = ۱/۴۹، p > ۰/۵۰	
آزمایش چهارم : اثر SKF ۳۸۳۹۳ در غیاب و حضور NMDA	سالین	SKF ۳۸۳۹۰ (µg/rat) ۰	۳۸/۷۷	۵/۰۵	۵۰/۳۳	۳/۸۹	۱۴/۵۵	۱/۸۲
		۱	۳۳/۰۰	۲/۰۳	۴۴/۴۴	۲/۳۰	۱۳/۸۸	۱/۷۱
		۳	a ۲۷/۸۸	۱/۴۰	۴۵/۳۳	۱/۴۲	۱۴/۷۷	۰/۹۵
		۶	c ۱۴/۵۵	۰/۹۷	b۳۳/۷۷	۲/۰۱	۱۲/۶۶	۱/۱۲
مقدار F آزمایش چهارم در غیاب ADMN			F (۳،۶۳) = ۲۱/۲۶، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۶۳) = ۳/۳۸، p < ۰/۵۰		F (۳،۶۳) = ۰/۳۶، p > ۰/۵۰	
	NMDA (۰،۱µg/rat)	SKF ۳۸۳۹۰ (µg/rat) ۰	۳۶/۷۵	۳/۵۶	۳۸/۷۳	۳/۱۴	۱۴/۵۱	۱/۲۳
		۱	b ۲۲/۷۷	۳/۶۲	b ۲۶/۸۹	۴/۳۶	۱۳/۸۹	۱/۴۳
		۳	c ۱۶/۶۷	۲/۱۰	c ۱۹/۸۸	۳/۶۹	۱۳/۰۶	۰/۶۵
		۶	c ۱۲/۵۵	۱/۵۵	c ۲۰/۷۷	۳/۰۱	۱۵/۳۴	۰/۷۴
مقدار F آزمایش چهارم (AVONA) در حضور ADMN			F (۳،۶۳) = ۱۲/۳۴، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۶۳) = ۷۱/۰۳، p < ۰/۱۰۰		F (۳،۶۳) = ۰/۳۷، p > ۰/۵۰	

تحریکی در دستگاه عصبی مهره‌داران است. پیام تحریکی گلوتاماتی از طریق رسپتورهای یونوتروپیک گلوتاماتی،که کانال‌های وابسته به لیگاند گلوتاماتی هستند، به سلول‌های عصبی پس‌سیناپسی منتقل می‌شود(تیخونو[1] و ماگازانیک[2]، ۲۰۰۹). همسو با مطالعات ما، برخی مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن گیرنده‌های گلوتاماتی باعث القای اضطراب می‌شود (لساگ[3] و استکلر[4]، ۲۰۱۰). مطالعات فارماکولوژیکی و مطالعاتی که با استفاده از حیوانات ترنس ژنیک شده است، نشان می‌دهند که گیرنده‌های NMDA میتوانند بر جنبه‌های مختلف رفتارهای هیجانی (ترس، اضطراب و افسردگی،...) تأثیر بگذارند (بارکوس[5] و همکاران، ۲۰۰۹). اهمیت ساختارهای مغزی بخش میانی لوب گیجگاهی (مانند هیپوکامپ و آمیگدال) در رفتارهای هیجانی و شناختی نیز نشان داده شده است. به نظر می‌رسد که آگونیستها و آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA با اثر بر بخش میانی لوب گیجگاهی تأثیرات هیجانی خود را اعمال می‌کنند؛ در این زمینه رسپتورهای NMDA هیپوکامپ اهمیت بیشتری دارند وبه نظر می‌رسد که NMDA تأثیرات اضطرابی و MK۸۰۱ تأثیرات ضداضطرابی خود را از طریق جایگاه کلیدی اعمال می‌کنند.

مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تزریق سیستمیک MK۸۰۱، آنتاگونیست غیررقابتی گیرنده‌های NMDA، درآزمون‌های مختلف اضطراب، از جمله آزمون اضطراب ماز بعلاوه‌ای شکل، باعث القای پاسخ ضداضطرابی می‌شود (برتوگلیو[6] و کاروبرز[7]، ۲۰۰۳؛ انجین[8]، تریت[9] و دیکسون[10]، ۲۰۰۹؛ جسا[11]، نازار[12]، بیدزینسکی[13] و پلازنیک[14]، ۱۹۹۶). دیگر آنتاگونیست غیررقابتی NMDA، فنسیکلیدین، نیز اضطراب موش‌های صحرایی را کاهش می‌دهد (ویلی[15]، کریستلو[16] و بالستر[17]، ۱۹۹۵). همچنین مدارک بسیار حاکی از آن است که هیپوکامپ در اضطراب نقش دارد. تخریب هیپوکامپ، به‌ویژه تخریب ناحیهٔ شکمی هیپوکامپ، به شدت رفتار اضطرابی را تغییر می‌دهد (ژورفز[18] و همکاران، ۲۰۰۵؛ اُکانر[19]، فینگر[20]، فلور[21] و کریان[22]، ۲۰۱۰). می‌توان گفت، شدت انتقال پیام‌های گلوتاماترژیک در اضطراب نقش دارد و داروهایی که این انتقال پیام‌ها را تقویت می‌کنند، دارای تأثیرات اضطراب‌زایی و داروهایی که موجب تضعیف انتقال این پیام می‌شوند دارای آثار ضداضطراب‌یاند.

در بخش بعدی این تحقیق اثر SCH23390 در حضور و غیاب MK801 و اثر SKF 38393 در حضور و غیاب NMDA بر رفتار اضطرابی بررسی شد. نتایج این تحقیق نشان داد که SCH23390، آنتاگونیست گیرندهٔ دوپامینی D۱، با مقادیر استفاده‌شده در این مطالعه به تنهایی اثری بر درصد زمان حضور در بازوی باز، درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان ندارد و رفتار اضطرابی را تغییر نمی‌دهد، در حالی که آگونیست گیرنده‌های D1، یعنی SKF 38393، به شدت درصد حضور و درصد ورود به بازوی باز را کاهش داده و باعث القای اضطراب می‌شود. بی‌اثر بودن SCH23390 در هیپوکامپ پشتی بر رفتار اضطرابی می‌تواند نشان‌دهندهٔ آن باشد که در شرایط طبیعی گیرنده‌های دوپامینی D1 هیپوکامپ پشتی بر پاسخ اضطرابی حیوان اثر فیزیولوژیکی ندارند. نتایج این تحقیق مؤید یافته‌هایی است که نشان میدهد تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های D1

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

به بخش شکمی هیپوکامپ اثری بر رفتار اضطرابی ندارد (شاه[1]، اسژوولد[2] و تریت، ۲۰۰۴؛ زرین دست و همکاران، ۲۰۱۰). اضطرابزا بودن SKF 38393 در این مطالعه با برخی مطالعات همسوست. مطالعات پیشین نشان‌دهندهٔ آن است که میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (گلدستین و همکاران، ۱۹۹۶). همچنین مطالعات حاکی از آن است که آپومورفین، آگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های D1 و D2 ،باعث القای اضطراب می‌شود(دل آرکو و مورا، ۲۰۰۸؛ تسنگ و اُدونل، ۲۰۰۴). اثر دوپامین بر اضطراب از طریق گیرنده‌های دوپامینی مختلف، یعنی گیرنده‌های گروه D1 (شامل گیرنده D1 و D5) و گیرنده‌های گروه D2 (D2، D3و D4) (سلفون[3] و اولانو[4]، ۲۰۰۰) اعمال می‌شود. مدارکی وجود دارند که نشان می‌دهند مسیر دوپامینرژیک مزوکورتیکولیمبیک متأثر از داروها در ایجاد اضطراب دخالت دارند. در تأیید این دیدگاه، مدارک بسیار حاکی از آن است که مسیرهای دوپامینی مزوآکومبنس و مزوکورتکس در فرآیند اضطراب دخالت دارند. احتمال دارد نورون‌هایی که از هیپوکامپ به پرفرونتال کورتکس و هستهٔ آکومبنس می‌روند، بخشی از شبکهٔ عصبی باشند که در اضطراب نقش دارند (پاگلیسی-آلگرا و همکاران، ۱۹۹۱؛ تیموثی[5]، کستال[6] و اسمیث[7]، ۱۹۹۹).

در این تحقیق، همچنین تحریک یا مهار همزمان گیرنده-های D1 دوپامینی وگیرنده‌های NMDA در شرایط in vivo بر رفتار اضطرابی بررسی شد. برای مهار همزمان گیرنده‌ها از تزریق همزمان SCH23390 و MK801 و برای تحریک همزمان گیرنده‌ها از تزریق همزمان SKF 38393 و NMDA استفاده شد. یافته‌های این پژوهش حاکی از آن است که استفاده از مقدار غیرمؤثر SCH23390 همراه با مقدار غیرمؤثر MK801 به صورت درون‌مغزی در هیپوکامپ پشتی، درصد حضور در بازوی باز را افزایش می‌دهد، اما بر درصد ورود به بازوی باز و فعالیت حرکتی حیوان اثری ندارد. به عبارت دیگر، مقادیری از MK801 و SCH23390 که به تنهایی بر رفتار اضطرابی اثر ندارند، می‌توانند با همکاری هم اثر ضداضطرابی داشته باشند. از سویی، نتایج این پژوهش روشن کرد که تزریق مقدار غیرمؤثر NMDA همراه با مقادیر مختلف SKF 38393 باعث تشدید آثار اضطراب‌زای SKF 38393 می‌شود. نتایج فوق نشاندهندهٔ وجود برهمکنش بین گیرنده‌های NMDA و دوپامینی D1 است؛ بهگونه‌ای که مهار گیرنده‌های D1 باعث تقویت پاسخ ایجاد شده با مهار گیرنده‌های NMDA و تحریک گیرنده‌های D1 باعث تقویت پاسخ ایجاد شده با تحریک گیرنده‌های NMDA می‌شود.

در راستای یافته‌های این مطالعه، نتایج برخی مطالعات نیز مؤید وجود برهمکنش بین گیرنده‌های دوپامینی D1 و گیرنده‌های NMDA است. مطالعات نشان می‌دهند که دوپامین یک تنظیم‌کنندهٔ مهم تحریک‌پذیری نورونی و تغییر شکل سیناپسی وابسته به گلوتامات در کورتکس پرفرونتال است (کاستنر[8] و ویلیامز[9]، ۲۰۰۷؛ گائو[10] و ولف[11]، ۲۰۰۸). ورودی‌های دوپامینرژیک که به پرفرونتال و هیپوکامپ وارد می‌شوند، نقش مهمی در فرآیندهای شناختی نظیر حافظهٔ فعال و تغییر شکل سیناپسی دارند (کاستنر و ویلیامز، ۲۰۰۷؛ گرانادو[12] و همکاران، ۲۰۰۸). مطالعات الکتروفیزیولوژیکی نیز نشان می‌دهند که گیرنده‌های دوپامینی D1 باعث تقویت پاسخ میانجی‌گری شده با گیرندهٔ NMDA در پرفرونتال می‌شوند (چن[1] و همکاران، ۲۰۰۵). به‌علاوه،گیرنده‌های D1

1- Shah
2- Sjovold
3- Sealfon
4- Olanow
5- Timothy
6- Costall
7- Smythe
8- Castner
9- Williams
10- Gao
11- Wolf
12- Granado

در تقویت درازمدت سیناپسی القاشده به‌وسیلهٔ گیرنده‌های NMDA در سیناپس‌های هیپوکامپ و پرفرونتال نقش محوری دارند (گاردن[2]، تاکیتا[3] و جی[4]، ۲۰۰۰). مدارک موجود همچنین نشان از آن دارند که دوپامین در استریاتوم نیز نقش مهمی در تعدیل پاسخ‌های نورونی القاشده به‌وسیلهٔ تحریک گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی دارد (سارانتیس[5]، ماتسوکیس[6] و آنجلاتو[7]، ۲۰۰۹).

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

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

منابع:

Adriani, W., Felici, A., Sargolini, F., Roullet, P., Usiello, A., Oliverio, A., et al. (1998). N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Experimental Brain Research, 123*(1-2), 52-59.

Barkus, C., McHugh, S. B., Sprengel, R., Seeburg, P. H., Rawlins, J. N. P., & Bannerman, D. M. (2009). Hippocampal NMDA receptors and anxiety: At the interface between cognition and emotion. *European Journal of pharmacology, 626*(1), 49-56.

Bast, T., Zhang, W. N., Heidbreder, C., & Feldon, J. (2001). Hyperactivity and disruption of prepulse inhibition induced by N-methyl-D-aspartate stimulation of the ventral hippocampus and the effects of pretreatment with haloperidol and clozapine. *Neuroscience, 103*(2), 325-335.

Bergink, V., van Megen, H. J., & Westenberg, H. G. (2004). Glutamate and anxiety. *European Neupsychopharmacology, 14*(3), 175-183.

Bertoglio, L. J., & Carobrez, A. P. (2003). Anxiolytic-like effects of NMDA/glycine-B receptor ligands are abolished during the elevated plus-maze trial 2 in rats. *Psychopharmacology, 170*(4), 335-342.

Castner, S. A., & Williams, G. V. (2007). Tuning the engine of cognition: A focus on NMDA/D1 receptor interactions in prefrontal cortex. *Brain and Cognition, 63*(2), 94-122.

Chen, Y., Beffert, U., Ertunc, M., Tang, T. S., Kavalali, E. T., Bezprozvanny, I., et al. (2005). Reelin modulates NMDA receptor activity in cortical neurons. *Journal of Neuroscience, 25*(36), 8209-8216.

Coutureau, E., Galani, R., Jarrard, L. E., & Cassel, J. C. (2000). Selective lesions of the entorhinal cortex, the hippocampus, or the fimbria-fornix in rats: A comparison of effects on spontaneous and amphetamine-induced locomotion. *Experimental Brain Research, 131*(3), 381-392.

David, H. N., Ansseau, M., & Abraini, J. H. (2005). Dopamine-glutamate reciprocal modulation of release and motor responses in the rat caudate-putamen and nucleus accumbens of «intact» animals. *Brain Research Reviews, 50*(2), 336-360.

Del Arco, A., & Mora, F. (2008). Prefrontal cortex-nucleus accumbens interaction: In vivo modulation by dopamine and glutamate in the prefrontal cortex. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 90*(2), 226-235.

Engin, E., Treit, D., & Dickson, C. T. (2009). Anxiolytic-and antidepressant-like properties of ketamine in behavioral and neurophysiological animal models. *Neuroscience, 161*(2), 359-369.

Gao, C., & Wolf, M. E. (2008). Dopamine receptors regulate NMDA receptor surface expression in prefrontal cortex neurons. *Journal of Neurochemistry, 106*(6), 2489-2501.

Goldstein, L. E., Rasmusson, A. M., Bunney, B. S., & Roth, R. H. (1996). Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *Journal of Neuroscience, 16*(15), 4787-4798.

Granado, N., Ortiz, O., Suarez, L. M., Martin, E. D., Cena, V ,. Solis, J. M., et al. (2008). D1 but not D5 dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus. *Cerebral Cortex, 18*(1), 1-12.

Gurden, H., Takita, M., & Jay, T. M. (2000). Essential role of D1 but not D2 receptors in the NMDA receptor-dependent long-term potentiation at hippocampal-prefrontal cortex synapses in vivo. *Journal of Neuroscience, 20*(22), 106-110.

Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2010). Group 5 metabotropic glutamate receptors: Role in modulating cortical activity and relevance to cognition. *European Journal of Pharmacology, 639*(1-3), 33-39.

Jessa, M., Nazar, M., Bidzinski, A., & Plaznik, A. (1996). The effects of repeated administration of diazepam, MK-801 and CGP 37849 on rat behavior in two models of anxiety. *European Neuropsychopharmacology, 6*(1), 55-61.

Josephs, K. A., Uchikado, H., McComb, R. D., Bashir, R., Wszolek, Z., Swanson, J., et al. (2005). Extending the clinicopathological spectrum of neurofilament inclusion disease. *Acta Neuropathologica, 109*(4), 427-432.

Lesage, A., & Steckler, T. (2010). Metabotropic glutamate mGlu1 receptor stimulation and blockade: Therapeutic opportunities in psychiatric illness. *European Journal of Pharmacology, 639*(1-3), 2-16.

Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron, 40*(5), 881-884.

O›Connor, R. M., Finger, B. C., Flor, P. J., & Cryan, J. F. (2010). Metabotropic glutamate receptor 7: At the interface of cognition and emotion. *European Journal of Pharmacology, 639*(1-3), 123-131.

Paxinos, G., & Watson, C. (2007). *The rat brain in stereotaxic coordinates*. London: Academic Press.

Puglisi-Allegra, S., Imperato, A., Angelucci, L., & Cabib, S. (1991). Acute stress induces time-dependent responses in dopamine mesolimbic system. *Brain Research, 554*(1-2), 217-222.

Radulovic, J., Blank, T., Nijholt, I., Kammermeier, J., & Spiess, J. (2000). In vivo NMDA/dopamine interaction resulting in Fos production in the limbic system and basal ganglia of the mouse brain. *Molecular Brain Research, 75*(2), 271-280.

Sarantis, K., Matsokis, N., & Angelatou, F. (2009). Synergistic interactions of dopamine D1 and glutamate NMDA receptors in rat hippocampus and prefrontal cortex: Involvement of ERK1/2 signaling. *Neuroscience, 163*(4), 1135-1145.

Sealfon, S. C., & Olanow, C. W. (2000). Dopamine receptors: From structure to behavior. *Trends Neuroscience, 23*(1), S34-40.

Shah, A. A., Sjovold, T., & Treit, D. (2004). Selective antagonism of medial prefrontal cortex D4 receptors decreases fear-related behaviour in rats. *European Journal of Neuroscience, 19*(12), 3393-3397.

Tikhonov, D. B., & Magazanik, L. G. (2009). Origin and molecular evolution of ionotropic glutamate receptors. *Neuroscience and Behavioral Physiology, 39*(8), 763-773.

Timothy, C., Costall, B., & Smythe, J. W. (1999). Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. *Pharmacology Biochemistry and Behavior, 62*(2), 323-327.

Tseng, K. Y., & O›Donnell, P. (2004). Dopamine-glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. *Journal of Neuroscience, 24*(22), 5131-5139.

Vezina, P., & Kim, J. H. (1999). Metabotropic glutamate receptors and the generation of locomotor activity: interactions with midbrain dopamine. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 23*(4), 577-589.

Wiley, J. L., Cristello, A. F., & Balster, R. L. (1995). Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *European journal of pharmacology, 294*(1), 101-107.

Zarrindast, M. R., Naghdi-Sedeh, N., Nasehi, M., Sahraei, H., Bahrami, F., & Asadi, F. (2010). The effects of dopaminergic drugs in the ventral hippocampus of rats in the nicotine-induced anxiogenic-like response. *Neuroscience Letters, 475*(3), 156-160.