

## Original Article

### The effect of D2 dopaminergic system in nucleus accumbens and glutamatergic system of prelimbic area on anxiety- like behaviors in Wistar male rats.

Hatam Ahmadi<sup>1\*</sup>, Parvin Rostami<sup>2</sup>, Mohammad Reza Zarrindast<sup>3</sup>, Mohammad Nasehi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

<sup>2</sup>Department of Animal Physiology, School of Biology Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>4</sup>Department of Biology, School of Basic Sciences, Azad University, Garmsar Branch, Iran

\*Corresponding author; E-mail: hahmadi@cfu.ac.ir

Received: 21 May 2017      Accepted: 15 February 2017      First Published online: 20 May 2019  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2):7-13

#### Abstract

**Background:** Neurotransmitter systems of dopaminergic and glutamatergic of the prefrontal cortex (PFC) and nucleus accumbens (NAc) are involved in the regulation of anxiety-like behaviors. In addition, the activity of the NAc dopaminergic system is mediated by the glutamatergic inputs, which is mainly from the PFC. This study investigated the role of D2 dopaminergic system in nucleus accumbens and glutamatergic system of prelimbic area on anxiety- like behaviors in male rats.

**Methods:** This study was performed on four experimental groups in 35 groups of 8 male rats. after 5 days of surgery in a stereotaxic frame, the Elevated Plus maze apparatus was employed for the recording parameters of anxiety-like behaviors due to intr-abrain injection of quinpirole (Dopamine receptor agonist), sulpiride (Dopaminergic D2 receptor antagonist), NMDA(NMDA receptor agonist) and D-AP7 (NMDA receptor antagonist).

**Results:** Unilateral intra- left prelimbic injection of NMDA (0.9 µg/µl) reduced the anxiety-like behaviors ( $P<0.01$ ), which was blocked by D-AP7 injection ( $P<0.01$ ). Also, unilateral infusion of sulpiride (0.4 and 0.6 µg/µl) into the NAc shell induced anxiolytic-like behaviors ( $P<0.05$ ). Furthermore, the administration of the sub threshold dose of sulpiride (0.2 µg/µl) in the NAc shell strengthened the effect of low dose NMDA ( $P<0.05$ ), whereas reduced its high dose ( $P<0.01$ ) in prelimbic.

**Conclusion:** The results indicate the regulatory effect of the dopamine D2 system of NAc shell on the anxiolytic-like response caused by NMDA injection in prelimbic region.

**Keyword:** Nucleus accumbens, Prefrontal cortex, Anxiety, Dopaminergic system, Glutamatergic system.

**How to cite this article:** Ahmadi H, Rostami P, Zarrindast M R, Nasehi M. [The effect of D2 dopaminergic system in nucleus accumbens and glutamatergic system of prelimbic area on anxiety- like behaviors in Wistar male rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 June-July; 41(2): 7-13. Persian.

## مقاله پژوهشی

# نقش سیستم دوپامینرژیک D2 هسته آکومبسن و سیستم گلوتاماترژیک ناحیه پری لیمبیک بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی نر

حاتم احمدی<sup>۱\*</sup>، پروین رستمی<sup>۲</sup>، محمد رضا زرین دست<sup>۳</sup>، محمد ناصحی<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران  
<sup>۲</sup>گروه فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران  
<sup>۳</sup>گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران  
<sup>۴</sup>گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرمسار، ایران  
\* نویسنده مسئول؛ ایمیل: hahmadi@cfu.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۶/۲/۳۱ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۶ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۲/۳۰  
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. خرداد و تیر ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۷-۱۳

## چکیده

**زمینه:** سیستم‌های نوروترانسمیتری دوپامینی و گلوتاماتی قشر پری فرونتال و هسته آکومبسن در تنظیم رفتارهای شبه اضطرابی نقش دارند. در ضمن فعالیت سیستم دوپامینی هسته آکومبسن با ورودی‌های گلوتاماتی که عمدتاً از پری فرونتال می‌آید، تنظیم می‌شود. این مطالعه به نقش سیستم دوپامینرژیک D2 هسته آکومبسن و سیستم گلوتاماترژیک ناحیه پری لیمبیک بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی نر می‌پردازد.

**روش کار:** این مطالعه بر پایه چهار آزمایش روی ۳۵ گروه ۸ تایی موش‌های صحرایی نر صورت گرفته است. بعد از گذشت ۵ روز از جراحی در دستگاه استریوتاکسی، از دستگاه Elevated Plus Maze برای ثبت رفتارهای شبه اضطرابی ناشی از تزریق درون مغزی داروهای quinpirole (آگونیست گیرنده D2 دوپامینی)، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی)، NMDA (آگونیست گیرنده NMDA) و D-AP7 (آنتاگونیست گیرنده NMDA) استفاده شد.

**یافته‌ها:** تزریق یکطرفه NMDA (۰/۹ μg/μl) در پری لیمبیک طرف چپ موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی شد ( $P < 0/01$ )، که تزریق D-AP7 در این ناحیه پاسخ ناشی از NMDA را متوقف کرد ( $P < 0/01$ ). همچنین تزریق یکطرفه سولپیراید (۰/۴ و ۰/۶ μg/μl) به پوسته آکومبسن موجب بروز رفتارهای شبه اضطراب‌زدا شد ( $P < 0/05$ ). بعلاوه به‌کارگیری دوز بی‌اثر سولپیراید (۰/۲ μg/μl) در پوسته آکومبسن موجب تقویت اثر دوز پایین NMDA ( $P < 0/05$ ) و کاهش پاسخ دوز بالای آن در پری لیمبیک شد ( $P < 0/01$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج بیانگر اثر تنظیمی سیستم دوپامینی D2 پوسته آکومبسن بر رفتارهای شبه اضطراب‌زای ایجاد شده از تزریق NMDA در ناحیه پری لیمبیک می‌باشد.

**کلید واژه‌ها:** هسته آکومبسن، قشر پری فرونتال، اضطراب، سیستم دوپامینرژیک، سیستم گلوتاماترژیک.

**نحوه استناد به این مقاله:** احمدی ح، رستمی پ، زرین دست م، ناصحی م. نقش سیستم دوپامینرژیک D2 هسته آکومبسن و سیستم گلوتاماترژیک ناحیه پری لیمبیک بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی نر. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۲): ۷-۱۳

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

اضطراب حالت فیزیولوژیک ناخوشایندی است که در آن واکنش بیش از حد به یک وضعیت صورت می‌گیرد. شواهدی وجود دارد که دوپامین نقش مهمی در تعدیل و تنظیم اضطراب در بخش‌های مختلف مغز دارد. محققان نشان داده‌اند که هر دو گیرنده D2 و D1 دوپامینی در تعدیل و تنظیم مهم اضطراب نقش دارند (۱). همچنین سیستم گلو تاماتی به عنوان یکی از سیستم‌های هدف در درمان بیماری‌های اضطراب مطرح است. داروهایی که مسئول تنظیم افزایشی عملکرد گیرنده‌های NMDA هستند ممکن است در درمان رفتاری شناختی برای کنترل اضطراب بکار روند (۲). دو بخش پوسته و مرکزی هسته آکومبیس در پاتوفیزیولوژی افسردگی و اضطراب دارای نقش هستند (۳). نواحی مختلف مغزی و از آن جمله آمیگدال، هیپوکامپ و قشر پری فرونتال که ناحیه پری لیمبیک بخشی از آن به حساب می‌آید در تعدیل و بروز اضطراب دخیل هستند (۱). گزارش شده که اعمال انواع مختلف استرس‌های محدود موجب افزایش آزادسازی دوپامین در پوسته آکومبیس می‌شود (۴). انتقال نورونی دوپامین در هسته آکومبیس با گلو تامات آزاد شده از نورون‌های پری فرونتال میانی تنظیم می‌شود، که این تنظیم به طور مستقیم بر روی نورون‌های خود هسته آکومبیس و یا غیرمستقیم از طریق تگماتوم شکمی صورت می‌گیرد (۵). همچنین آزادسازی دوپامین در پوسته آکومبیس تا حدی وابسته به تحریک همزمان گیرنده‌های NMDA در همین ناحیه است (۶). با توجه به اهمیت نقش سیستم های دوپامینی هسته آکومبیس و گلو تاماتی پری فرونتال میانی در تنظیم و مدیریت ترس، اضطراب و افسردگی و در عین حال پروجکشن نورونی مستقیم یا غیرمستقیم این دو هسته روی هم، در این پژوهش، نقش سیستم دوپامینرژیک D2 هسته آکومبیس و سیستم گلو تاماترژیک ناحیه پری لیمبیک بر رفتارهای شبه اضطرابی در موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش کار

در این تحقیق از موش‌های رت نر نژاد ویستار تهیه شده از پژوهشکده علوم شناختی، در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۵۰ g استفاده شد. جانوران در گروه‌های ۸ تایی در قفس‌هایی به ابعاد (۱۵×۲۶×۴۲cm)، و در شرایط محیطی ثابت (C 22±) و تنظیم نور با دوره‌ی تاریکی-روشنایی ۱۲ ساعته (روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری می‌شدند. تمامی آزمایشها بین ساعت ۱۰ تا ۱۳ صبح انجام شدند. این پژوهش مطابق با موازین جهانی حمایت از حیوانات انجام شد. بعد از تشخیص نر و ماده، نرها از جنس ماده جدا و در قفس‌های جدا در شرایط آزمایشگاهی کنترل شده نگهداری می‌شدند. علت انتخاب موش‌های نر، ساده‌تر بودن سیستم هورمونی و نیز تداخل کمتر هورمون‌های جنسی با داروها

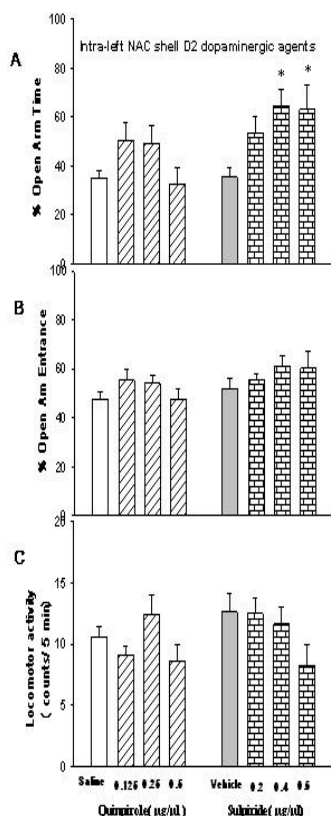
بود. وسایل مورد نیاز عبارت بودند از: دستگاه استریوتاکس مدل Kopf جهت توام مغز حیوان و کانول‌گذاری، دستگاه Elevated Plus Maze برای سنجش رفتارهای شبه اضطرابی، داروهای quinpirole (آگونیست گیرنده D2 دوپامینی)، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی)، NMDA (آگونیست گیرنده NMDA گلو تامات)، D-AP7 (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده NMDA)، که بلافاصله قبل از آزمایش‌ها در سرم فیزیولوژی استریل ۰/۹ حل می‌شدند انتخاب نوع ماده آگونیست یا آنتاگونیست هر دارو بر پایه تحقیقات قبلی صورت می‌گرفت (۱)، (۷). داروهای تزریقی ذکر شده از شرکت (Tocris Cookson, Bristol, UK) خریداری شده بود. کتامین هیدروکلراید و زایلین جهت بیهوش کردن حیوانات مورد استفاده قرار گرفت. جانوران ابتدا به روش درون صفاقی با ۰/۱ میلی‌لیتر از مایع بیهوشی (۵ ml) کتامین و ۲ ml زایلین) بر حسب کیلوگرم از وزن، بیهوش می‌شدند. سپس موش در دستگاه مخصوص جراحی (استریوتاکسی) قرار داده می‌شد. با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون مختصات مغز رت، مشخصات پوسته آکومبیس طرف چپ از نقطه برگما  $AP = +1/4 \text{ mm}$  (قدامی-خلفی)، از خط وسط  $ML = +0/7 \text{ mm}$  (میانی-جانبی)، از سطح جمجمه  $5/5 \text{ mm} - DV =$  (شکمی-پشتی) و پری لیمبیک طرف چپ از نقطه برگما  $AP = +3/2 \text{ mm}$  (قدامی-خلفی) از خط وسط  $ML =$  (میانی-جانبی)، از سطح جمجمه  $2/5 \text{ mm} - DV =$  (شکمی-پشتی) را بدست آورده و کانول‌های راهنما با ضخامت ۲۲ گیج در نقاط مورد نظر با دقت وارد می‌شد، طوری که درست در سطح بالایی ناحیه مد نظر قرار گیرد. اطراف کانول‌های روی استخوان جمجمه، ترکیب آکريل مخصوص دندانپزشکی و مونومر آن ریخته می‌شد، طوری که کانول‌ها در بالای ماده آکريل جهت تزریق قابل دسترس باشند. پنج تا هفت روز، دوره بهبودی پس از جراحی به منظور رفع استرس و تخریب بافتی احتمالی لازم است. در روز اجرای آزمون، برای تزریق دارو از سر سوزن ۲۷ گیج دندانپزشکی (شرکت سوپا، ایران)، با طول ۲ میلی‌متر بلندتر از کانول‌های راهنما، که به لوله پلاستیکی متصل به سرنگ همیلتون ۲/۵ میکرولیتری بود استفاده می‌شد. تزریق ۰/۳ و ۰/۵ میکرولیتر دارو برای پوسته و ناحیه پری لیمبیک در هر کانول، و به مدت ۹۰-۶۰ ثانیه صورت می‌گرفت. الگوی حجم تزریق و مدت زمان آن، بر پایه تحقیقات قبلی و نیز گستردگی هسته‌های پری لیمبیک و پوسته آکومبیس بوده است (۷). به منظور آشنا شدن با محیط اتاق و کاهش استرس، حداقل نیم ساعت قبل از آزمون، موش‌ها در اتاق تست قرار می‌گرفتند. در طول تزریق، به حیوان اجازه داده می‌شد بدون هیچ استرسی آزادانه حرکت کند. ۵ دقیقه بعد از تزریق دارو، موش‌ها در دستگاه Elevated Plus Maze مورد سنجش رفتارهای

سالمین در پری‌لیمبیک دریافت کردند. سه گروه آزمایشی اول، دوزهای مختلف NMDA دریافت کردند. سه گروه آزمایشی دیگر دوز بی‌اثر ۰/۲ میکروگرم در میکرولیتر Sulpiride را در پوسته اکومینس چپ دریافت می‌کردند و بلافاصله در ناحیه پری‌لیمبیک چپ، سه دوز مختلف NMDA را دریافت می‌کردند. در انتهای آزمون و به منظور تایید محل تزریق داروها، ابتدا موشها توسط کلروفورم کشته شده، مغز جانور توسط دستگاه میکروتوم و ویروسالایس در اندازه‌های ۴۰ میکرومتری برش داده می‌شد و تصاویر این برش‌ها با اطلس پاکسینوس و واتسون مقایسه می‌شد. مطالعات آماری: داده‌های به دست آمده در نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری می‌شد. به علت اینکه داده‌ها دارای توزیع نرمالی بودند، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه برای مقایسه اثرات دوزهای مختلف هر دارو با گروه کنترل مربوطه، و نیز از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه برای مقایسه بررسی اثرات برهم‌کنش بین داروها استفاده می‌شد. بعد از معنی‌دار بودن عدد F، با آنالیز Post Hoc Tukey، معنی‌دار بودن تفاوت گروه‌های آزمایشی بررسی می‌شد.  $p < 0/05$  به عنوان تفاوت مقدار معنی‌دار گروه‌ها مورد ملاک قرار می‌گرفت. رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار sigma plot صورت می‌گرفت.

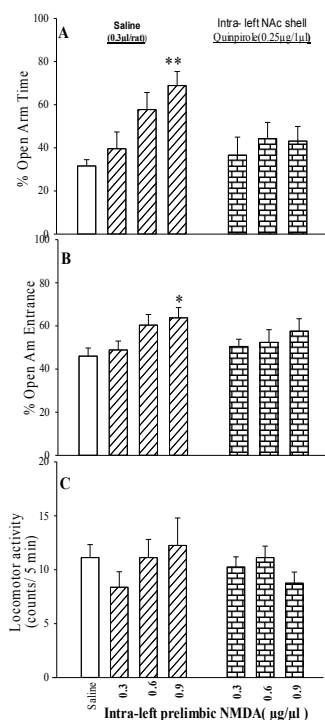
### یافته‌ها

نمودار ۱: (نمودار ۱- سمت چپ) تزریق دوز ۰/۹ میکروگرم در میکرولیتر NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک طرف چپ موجب افزایش معنی‌دار OAT% (نمودار A1- سمت چپ) ( $P < 0/01$ ) و OAE% (نمودار B1- سمت چپ) ( $P < 0/05$ ) جانوران نسبت به گروه کنترل شد. افزایش دوز NMDA به ۱/۲ میکروگرم در میکرولیتر باعث کاهش OAE% می‌شود. نتایج نشان داد که تزریق دوزهای بکار رفته D-AP7 در این ناحیه از موش صحرائی بر پارامترهای رفتار شبه اضطرابی اثری ندارد. تحلیل واریانس دو طرفه و post hoc Tukey نشان داد که تزریق دوز بی‌اثر ۰/۲۵ میکروگرم در میکرولیتر D-AP7 در پری‌لیمبیک طرف چپ موجب کاهش پاسخ NMDA روی OAT% (نمودار A1- سمت راست) ( $P < 0/01$ ) و OAE% (نمودار B1- سمت راست) ( $P < 0/05$ ) می‌شود. نتایج بیانگر اثر اضطراب‌زدایی NMDA در ناحیه پری‌لیمبیک و همچنین اثر آنتاگونیستی تزریق D-AP7 بر پاسخ اضطراب‌زدایی NMDA در این ناحیه است. تزریق دوزهای مختلف Quinpirole در پوسته اکومینس طرف چپ تغییری معنی‌دار در هیچ‌کدام از پارامترهای OAT%، OAE% و فعالیت حرکتی ایجاد نکرد. همچنین تزریق دوزهای (۰/۶ و ۰/۴) میکروگرم در میکرولیتر سولپیراید در پوسته اکومینس طرف چپ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده vehicle موجب افزایش OAT% شده  $P < 0/05$ ، در صورتی‌که تغییری در پارامترهای OAE% و

شبه اضطرابی قرار می‌گرفتند. این مدل تست بر پایه کشمکش بین دو تمایل ذاتی حس جستجوگرانه و نیز احتراز از ارتفاع و ورود به محیط‌های باز و روشن در جوندگان طراحی شده است (۷). مدت زمان سنجش رفتارهای جانور ۵ دقیقه بود. بر اساس بیشتر مطالعات و تحقیقات قبلی، آنچه که معیاری مناسب از رفتارهای شبه اضطرابی است و در نتایج آماری ذکر می‌شود عبارتند از: درصد تعداد ورود به بازوی باز OAE% (open arm entrance)، درصد زمان سپری شده در بازوی باز OAT% (open arm time%)، که افزایش معنی‌دار در این دو پارامتر نشان‌دهنده کاهش رفتار شبه اضطرابی در حیوان می‌باشد و کاهش این پارامترها بیانگر افزایش رفتار شبه اضطرابی است. پارامتر مهم دیگری که مورد سنجش قرار می‌گرفت میزان حرکت جانور یا فعالیت حرکتی (Locomotor activity) بود، که بیانگر مجموع تعداد ورود به بازوی باز و بسته در زمان ۵ دقیقه است (۷). دوزهای دارویی مورد استفاده در این تحقیق، یا مشابه با دوزهای دارویی استفاده شده توسط محققین قبلی بدست آمده و یا بر اساس پاسخ دوزی (Dose response) داروها بوده است (۷ و ۸). گروه‌های آزمایشی ۸ تایی انتخاب شدند: آزمایش اول: یازده گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند و تمام تزریق‌های دارویی در ناحیه پری‌لیمبیک چپ صورت گرفت. گروه کنترل که ۰/۵ میکرولیتر سالمین دریافت کردند. چهار گروه آزمایشی اول، دوزهای مختلف NMDA (۰/۳، ۰/۶، ۰/۹ و ۱/۲ میکروگرم در میکرولیتر) دریافت کردند. سه گروه آزمایشی دوم دوزهای مختلف D-AP7 (۰/۵، ۰/۲۵ و ۱ میکروگرم در میکرولیتر) دریافت کردند. سه گروه آزمایشی دیگر دوز بی‌اثر ۰/۲۵ میکروگرم در میکرولیتر D-AP7 را قبل از تزریق دوزهای مختلف NMDA دریافت می‌کردند. آزمایش دوم: هشت گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند. تمام تزریق‌های دارویی در پوسته اکومینس چپ صورت گرفت. گروه اول از حیوانات سالمین ۰/۳ میکرولیتر دریافت کردند. سه گروه آزمایشی اول دوزهای مختلف Quinpirole (۰/۵، ۰/۲۵ و ۰/۱۲۵ میکروگرم در میکرولیتر) دریافت کردند. گروه آزمایشی پنجم Vehicle ۰/۳ میکرولیتر دریافت کردند سه گروه آزمایشی دوم دوزهای مختلف Sulpiride (۰/۲، ۰/۴ و ۰/۶ میکروگرم در میکرولیتر) را دریافت کردند. آزمایش سوم: هشت گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند. گروه کنترل که ۰/۳ میکرولیتر سالمین در پوسته اکومینس و ۰/۵ میکرولیتر سالمین در پری‌لیمبیک دریافت کردند. سه گروه آزمایشی دوزهای مختلف NMDA دریافت کردند. سه گروه آزمایشی دیگر، دوز بی‌اثر ۰/۲۵ میکروگرم در میکرولیتر Quinpirole در پوسته اکومینس چپ دریافت می‌کردند، و بلافاصله در ناحیه پری‌لیمبیک چپ، دوزهای مختلف NMDA را دریافت می‌کردند. آزمایش چهارم: ۸ گروه موش مورد آزمایش قرار گرفتند. گروه کنترل که ۰/۳ میکرولیتر سالمین در پوسته اکومینس و ۰/۵ میکرولیتر

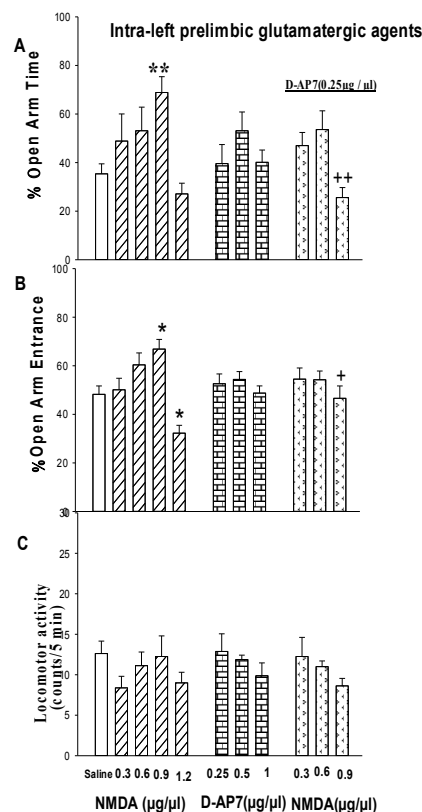


نمودار ۲: اثر تزریق Quinpirole و سولپیراید در پوسته اکومبسن طرف چپ بر رفتار شبه اضطرابی در موش بزرگ آزمایشگاهی. ( $P < 0.05$ ) \* در مقایسه با گروه دریافت کننده (vehicle)



نمودار ۳: اثر برهم کنش تزریق NMDA در ناحیه پری لیمبیک با Quinpirole در پوسته اکومبسن بر رفتار شبه اضطرابی در موش بزرگ آزمایشگاهی. ( $P < 0.05$ ) \*, ( $P < 0.01$ ) \*\* در مقایسه با گروه سالین. (در مقایسه با گروه سالین).

فعالیت حرکتی ایجاد نکرد (نمودار ۲). نتایج نشان داد که مهار گیرنده‌های D2 در این ناحیه مغزی از موش صحرایی موجب بروز رفتارهای شبه اضطراب زدا می‌شود. تزریق دوز بی اثر ۰/۲۵ میکروگرم در میکرولیتر Quinpirole در پوسته اکومبسن طرف چپ تغییری معنی‌دار بر پاسخ NMDA در ناحیه پری لیمبیک روی هیچ‌کدام از پارامترهای OAT/، OAE/ و فعالیت حرکتی ایجاد نکرد. نتایج نشان داد که تحریک گیرنده‌های D2 در پوسته اکومبسن اثری تعدیلی و یا تنظیمی بر رفتارهای اضطراب زدایی NMDA در ناحیه پری لیمبیک ندارد (نمودار ۳). تزریق دوز بی اثر ۰/۲ میکروگرم در میکرولیتر سولپیراید در پوسته اکومبسن طرف چپ موجب تقویت اثر دوز کم NMDA، ( $P < 0.05$ )، و در عوض باعث کاهش پاسخ دوز بالای آن روی OAT/ (در ناحیه پری لیمبیک شد ( $P < 0.01$ ))، همچنین باعث کاهش اثر دوز بالای NMDA روی OAE/ ( $P < 0.05$ ) می‌شود، برهم کنش ذکر شده اثری معنی‌دار روی فعالیت حرکتی ندارد. نتایج نشان‌دهنده اثر تعدیلی و وابسته به دوز مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی در پوسته اکومبسن بر رفتار شبه اضطراب زدای ناشی از تحریک گیرنده‌های NMDA در پری - لیمبیک است (نمودار ۴).



نمودار ۴: اثر تزریق D-AP7 و NMDA و برهم کنش آنها در ناحیه پری لیمبیک طرف چپ بر رفتار شبه اضطرابی در موش بزرگ آزمایشگاهی. ( $P < 0.05$ ) \*, ( $P < 0.01$ ) \*\*, در مقایسه با گروه سالین و  $P < 0.05$  + و  $P < 0.01$  ++ در مقایسه با گروههایی که فقط NMDA در یافت کردند).

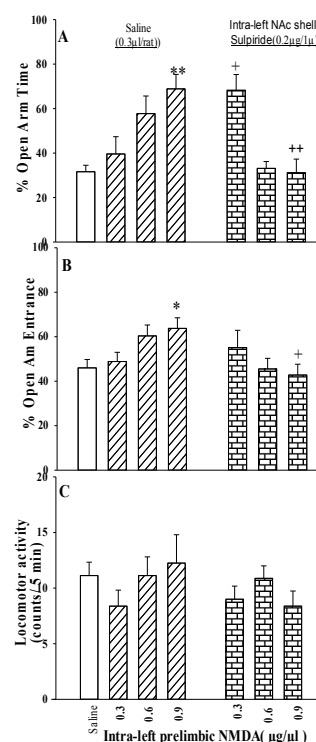
در ناحیه قاعده‌ای - جانبی آمیگدال دارای موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در مدل EPM در موش‌های صحرایی نمی‌شود (۱۱). به نظر می‌رسد مسیرهای دوپامینی تکمتم شکمی به هسته اکومبسن در ایجاد اثرات دوپامین بر روی اضطراب نقش داشته باشد (۱۲). داده‌های بدست آمده از این مطالعه نشان داد که اعمال دوزهای استفاده شده *quinpirole* در پوسته اکومبسن طرف چپ اثری بر رفتارهای شبه اضطرابی و پارامترهای مرتبط با آن ندارد. تحریک و مهارگیرنده *D2* با استفاده از اعمال آگونیست و آنتاگونیست‌های آن در هسته هابنولای جانبی، بر خلاف گیرنده *D1* موجب افزایش رفتارهای شبه اضطرابی نمی‌شود (۱۳). نتایج داده‌های تحقیق حاضر از بررسی برهم‌کنش تزریق سولپیراید در پوسته اکومبسن طرف چپ با *NMDA* در پری‌لیمبیک طرف چپ بر رفتارهای شبه اضطرابی موش‌های صحرایی نشان می‌دهد که تزریق دوز بی‌اثر سولپیراید در پوسته اکومبسن طرف چپ موجب تقویت اثر دوز پایین *NMDA* در پری‌لیمبیک طرف چپ برای بروز رفتارهای شبه اضطرابی زدا می‌شود. ممکن است غیرفعال سازی گیرنده *D2* در پوسته اکومبسن موجب تقویت آزادسازی گلوتامات از پایانه‌های تحریکی نورون‌های گلوتاماتی شود که از ناحیه پری‌لیمبیک به این ناحیه آمده‌اند. این فرضیه توسط محققین قبلی هم مطرح شده است (۱۴). فعالیت گیرنده‌های *NMDA* در هسته اکومبسن با گیرنده‌های *D1* برهم‌کنش هم‌افزایی و در عوض با گیرنده‌های *D2* تداخل آنتاگونیستی دارند (۱۵). تفاوت اثر رفتاری مشاهده شده از برهم‌کنش دوز بی‌اثر سولپیراید در پوسته اکومبسن با دوزهای بیشتر و کمتر *NMDA* در ناحیه پری‌لیمبیک ممکن است مرتبط با میان‌کنش اثر وابسته به دوز این داروها در این دو ناحیه مغزی باشد. اعمال دوز بی‌اثر *quinpirole* در پوسته اکومبسن تغییری در پاسخ رفتارهای شبه اضطرابی زدا ایجاد نشده است. مشاهده شده در این تحقیق با نتایج تحقیقات قبلی ممکن است به علت اثرات دوگانه *quinpirole* روی پایانه‌های پس‌سیناپسی ایترونورون‌ها یا اثر آن بر گیرنده‌های *D2* پیش‌سیناپسی پایانه‌های دوپامینی در پوسته اکومبسن باشد (۱۶)، که در مطالعه حاضر قادر به تغییر پاسخ *NMDA* نشده است.

### نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که: ۱- فعال‌سازی گیرنده‌های *NMDA* در ناحیه پری‌لیمبیک رفتارهای شبه اضطرابی زدا را القاء می‌کند. ۲- تزریق سولپیراید و *quinpirole* در پوسته اکومبسن، به ترتیب موجب کاهش و عدم تغییر در رفتارهای شبه اضطرابی می‌شود. ۳- تزریق دوز بی‌اثر سولپیراید در پوسته اکومبسن موجب تقویت اثر دوز پایین *NMDA* در پری‌لیمبیک شده، در صورتیکه پاسخ دوز بالای آن را مهار می‌کند.

### قدردانی

از کلیه دوستان دانشجو و همکاران پژوهشگاه علوم شناختی تهران که این پروژه با همکاری آنها صورت گرفته صمیمانه تشکر و



نمودار ۴: اثر برهم‌کنش تزریق *NMDA* در ناحیه پری‌لیمبیک با سولپیراید در پوسته اکومبسن بر رفتار شبه اضطرابی در موش بزرگ آزمایشگاهی. (\*  $P < 0.05$ ، \*\*  $P < 0.01$  در مقایسه با گروه سالین و ++  $P < 0.01$  در مقایسه با گروه‌هایی که فقط *NMDA* دریافت کردند).

### بحث

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که تزریق *NMDA* در طرف چپ این ناحیه موجب افزایش *OAT* و *OAE* می‌شود، که می‌توان آن را به عنوان کاهش رفتار شبه اضطرابی، و یا بروز رفتارهای شبه اضطراب زدا تفسیر کرد. نکته قابل توجه در این آزمایش این بود که افزایش بیشتر دوز *NMDA* در این ناحیه، موجب بروز رفتارهای اضطراب‌زایی شد. اثر اضطراب‌زایی *NMDA* در این آزمایش موافق با نتایج دیگر محققین نیز هست. تزریق *NMDA* به ناحیه آمیگدال در تست رفتاری EPM موجب افزایش رفتارهای اضطرابی شده است (۸). پژوهش حاضر نشان داد که دوزهای تزریق شده *D-AP7* در ناحیه پری‌لیمبیک موش صحرایی بر پارامترهای مرتبط با رفتارهای شبه اضطرابی و نیز فعالیت حرکتی اثری نداشت، که ممکن است عدم اثر آن ناشی از تون گلوتاماتی پایین و یا کاهش تون فیزیولوژیکی گیرنده‌های *NMDA* در ناحیه پری‌لیمبیک باشد (۹). گزارش شده که تزریق آنتاگونیست‌های *D-AP7*، *D-AP5* در برخی نواحی مغزی اثری روی رفتارهای شبه اضطرابی ندارد (۱۰). همچنین داده‌های بدست آمده در این مطالعه نشان داد که تزریق سولپیراید به پوسته اکومبسن طرف چپ موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی می‌شود. به نظر می‌رسد مهار گیرنده‌های *D2* دارای اثرات شبه اضطراب‌زدایی است. نتایج این آزمایش با گزارش‌های قبلی نیز همخوانی دارد. تزریق دو طرفه *raclopride* به عنوان آنتاگونیست *D2*

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

### مشارکت مؤلفان

ح-ا و همکاران پروین رستمی، محمد رضا زرین دست، محمد ناصحی طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته‌اند. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

قدردانی می‌کنیم. در ضمن این مقاله برگرفته از رساله مقطع دکتری اینجانب حاتم احمدی بوده که رساله در پایگاه ثبت اطلاعات پایان-نامه‌ها و رساله‌های پژوهشگاه علوم و فناوری اطلاعات ایران در تاریخ ۱۳۹۲/۶/۱۶ با کد رهگیری ۲۱۲۰۶۵۷ ثبت گردیده است.

### منابع مالی

این پروژه پژوهشی با حمایت مالی کامل پژوهشکده علوم شناختی، آزمایشگاه علوم اعصاب و دانشگاه خوارزمی (ترتیب معلم) تهران اجرا شد.

## References

- Zarrindast M R, Khakpai F. The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Arch Iran Med* 2015; **18**(9): 591-603.
- Harvey B H, Shahid M. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacology Biochem Behav* 2012; **100**(4): 775-800. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.014.
- Shirayama Y, Chaki S. Neurochemistry of the nucleus accumbens and its relevance to depression and antidepressant action in rodents. *Curr Neuropharmacol* 2006; **4**(4): 277-291. doi: 10.2174/157015906778520773
- Simon A B, Gorman J M. Advances in the treatment of anxiety: targeting glutamate. *Neuro Rx* 2006; **3**(1): 57-68. doi: 10.1016/j.nurx.2005.12.005
- Groenewegen H J, Galis-de Graaf Y, Smeets W J. Integration and segregation of limbic cortico-striatal loops at the thalamic level: an experimental tracing study in rats. *J Chem Neuroanat* 1999; **16**(3): 167-185. doi: 10.1016/S0891-0618(99)00009-5
- Ding D C, Gabbott P L, Totterdell S. Differences in the laminar origin of projections from the medial prefrontal cortex to the nucleus accumbens shell and core regions in the rat. *Brain Res* 2001; **917**(1): 81-89. doi: 10.1016/S0006-8993(01)02912-2
- Martinez G. Effects of selective NMDA and non-NMDA blockade in the nucleus accumbens on the plus-maze test. *Physiol Behav* 2002; **76**(2): 219-224. doi: 10.1016/S0031-9384(02)00704-7
- Zarrindast M R. Nicotine-induced anxiogenic-like behaviours of rats in the elevated plus-maze: possible role of NMDA receptors of the central amygdala. *J Psychopharmacology* 2012; **26**(4): 555-563. doi: 10.1177/0269881111412094
- Harvey B H, Shahid M. Metabotropic and ionotropic glutamate receptors as neurobiological targets in anxiety and stress-related disorders: focus on pharmacology and preclinical translational models. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; **100**(4): 775-800. doi: 10.1016/j.pbb.2011.06.014
- Menard J, Treit D. Intra-septal infusions of excitatory amino acid receptor antagonists have differential effects in two animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2000; **11**(2): 99-10.
- Pavlova I, Rysakova V, Sergeeva M P. Receptor Blockade in Basolateral Amygdala on Behavior of Rats with High or Low Levels of Anxiety and Fear. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova s* 2015; **65**(4): 471-485. doi: 10.1007/s11055-016-0352-4
- Puglisi-Allegra S. Acute stress induces time-dependent responses in dopamine mesolimbic system. *Brain Res* 1991; **554**(1-2): 217-222. doi: 10.1016/0006-8993(91)90192-X
- Chan J, Ni Y, Zhang P. D1-like dopamine receptor dysfunction in the lateral habenula nucleus increased anxiety-like behavior in rat. *Neuroscience* 2017; **340**: 542-550. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.11.005
- Wang W. Regulation of prefrontal excitatory neurotransmission by dopamine in the nucleus accumbens core. *J Physiol* 2012; **590**(16): 3743-3769. doi: 10.1113/jphysiol.2012.235200
- David H N, Sissaoui K, Abiraini J H. Modulation of the locomotor responses induced by D1-like and D2-like dopamine receptor agonists and D-amphetamine by NMDA and non-NMDA glutamate receptor agonists and antagonists in the core of the rat nucleus accumbens. *Neuropharmacology* 2004; **46**(2): 179-191. doi: 10.1016/j.neuropharm.2003.08.009
- Zhou F M, Hablitz J J. Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex. *J Neurophysiology* 1999; **81**(3): 967-976.