Original Article

The Effect of Tetrahydrocannabinol on Acetylcholinesterase Enzyme Activity and Anxiety-Like Behaviors in Laboratory Rat

Nafiseh Shafiei[1], Gholam Hossien Riazi[2], Fatemeh Daneshmand[3]*

[1]*Department of Biochemistry, Faculty of Basic Sciences, Payame Noor University, Yazd, Iran.*

[2]*Department of Biochemistry, Institute of Biochemistry & Biophysics (IBB), University of Tehran, Tehran, Iran.*

[3]*Department of Biology, Payame Noor University, Yazd, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
Gholam Hossain Riazi;
Department of Biochemistry, Institute of Biochemistry & Biophysics *(IBB)*, University of Tehran, Tehran, Iran.

Email:
ghriazi@ut.ac.ir

Received: 12 Dec, 2017
Accepted: 26 Feb, 2018

Abstract

Background and Objectives: Tetrahydrocannabinol (THC) is a psychoactive substance that affects the central nervous system. Acetylcholinesterase enzyme, as one of the enzymes of central and peripheral nervous system, plays a role in the sympathetic and parasympathetic function. This enzyme transmits neural messages through hydrolysis of acetylcholine in the cholinergic synapses and is of great importance in memory and learning. In this study, the effect of THC was investigated on the cholinergic system in rat behaviors.

Methods: In this experimental study, 10 adult male rats were used. First, the rats were anesthetized, then, two cannulas were placed in the ventricle using stereotaxic apparatus and THC was injected. The activity of the acetylcholinesterase enzyme was measured, and plus maze test was used to assess the anxiety behavior. Data were analyzed using t-student test.

Results: In this study, THC reduced the activity of acetylcholinesterase enzyme, indicating memory impairment. Moreover, the percentage of time spent in the open arm and the percentage of the number of entries into the open arm increased ($p<0.05$), and corticosterone levels increased, which both indicated an increase in anxiety.

Conclusion: The results of this study showed that THC causes changes in memory and anxiety behaviors by impairing cholinesterase enzyme activity and neurotransmitter secretion.

Keywords: Dronabinol; Maze learning; Acetylcholinesterase; Anxiety.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم، شماره هشتم، آبان ۹۷
صفحه ۱ الی ۹

مقاله پژوهشی
(Original Article)

اثر تتراهیدروکانابینول بر روی فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز و رفتارهای اضطرابی در موش آزمایشگاهی

نفیسه شفیعی[۱]، غلامحسین ریاضی[۲*]، فاطمه دانشمند[۳]

[۱]گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، یزد، ایران.

[۲]گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوفیزیک و بیوشیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

[۳]گروه بیولوژی ، دانشگاه پیام نور، یزد، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
غلامحسین ریاضی؛ گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
ghriazi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۹/۲۱

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۲/۷

چکیده

زمینه و هدف: تتراهیدروکانابینول، ماده روان‌گردانی است که بر روی سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می‌گذارد. آنزیم استیل‌کولین استراز به‌عنوان یکی از آنزیم‌های سیستم اعصاب مرکزی و محیطی، در عملکرد سمپاتیک و پاراسمپاتیک نقش دارد. این آنزیم با هیدرولیز استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک سبب انتقال پیام عصبی می‌شود و از اهمیت ویژه‌ای در حافظه و یادگیری برخوردار است. در این مطالعه اثر تتراهیدروکانابینول (THC) بر سامانه کولینرژیک در رفتارهای موش بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، از ۱۰ رت نر بالغ استفاده شد. ابتدا رت‌ها بیهوش شده، سپس با استفاده از دستگاه استریوتاکسی دو کانول، در ناحیه بطن قرار گرفتند و ماده THC تزریق گردید. فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز، اندازه‌گیری و از تست ماز به‌علاوه‌ای شکل برای سنجش رفتار اضطرابی استفاده شد. داده‌ها به کمک آزمون تی‌استیودنت تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه THC، فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز را کاهش داد که بیان‌کننده اختلال حافظه بود. همچنین درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد تعداد ورود به بازوی باز افزایش نشان داد ($p<۰/۰۵$)، و میزان هورمون کورتیکوسترون افزایش داشت که هر دو نشان‌دهنده افزایش اضطراب بود.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، تتراهیدروکانابینول با اختلال در فعالیت آنزیم کولین‌استراز و ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی سبب تغییر در حافظه و رفتار اضطرابی می‌شود.

کلید واژه‌ها: درونابینول؛ ماز آموزشی؛ استیل‌کولین استراز؛ اضطراب.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Shafiei N, Riazi GhH, Daneshmand F. The effect of Tetrahydrocannabinol on Acetylcholinesterase enzyme activity and anxiety-like behaviors in laboratory rat. Qom Univ Med Sci J 2018;12(8):1-9. [Full Text in Persian]

مقدمه

تتراهیدروکانابینول (Δ^9-THC)، ترکیب اصلی گیاه کانابیس و ماده‌ای روان‌گردان است (۱). مصرف کانابیس سبب هیپوترمی، بیش‌فعالی، مهار ترشح پرولاکتین و تحریک ترشح هورمون آدنوکورتیکوتروپین می‌شود (۲،۱). تتراهیدروکانابینول به گیرنده کانابینوئیدی خود در مناطق مختلف مغز متصل و با تغییر در جذب انتقال‌دهنده‌های عصبی بر حافظه، رفتار و متابولسیم مغز تأثیر می‌گذارد (۳). دو دسته از گیرنده کانابینوئیدی به‌نام CB1 و CB2 شناسایی شده‌اند (۴)، این گیرنده‌ها به خانواده G پروتئین تعلق دارند (۵)، و به‌طور وسیعی در هایپوکامپ، کورتکس، آمیگدال و بازال گانگلیا دیده می‌شوند که اعمال فیزیولوژیک و رفتاری کانابینوئیدها به‌واسطه این گیرنده‌ها بروز می‌کند (۴).

استرس‌های روانی بر ساختار لیمبیک که از مهم‌ترین آنها می‌توان به هایپوکامپ، آمیگدال، هیپوتالاموس و سپتم اشاره کرد، اثر گذاشته و پاسخ‌های هیجانی را فرا می‌خواند. این پاسخ‌ها با تغییراتی در سیستم‌های نورآدرنرژیک، سروتونرژیک، محور هیپوتالاموس – هیپوفیز - آدرنال (HPA) موجب ایجاد پاسخ‌های سازگارانه می‌شوند (۶).

محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال (HPA) بر حافظه تأثیر داشته و با تغییر در میزان فعالیت این محور، میزان حافظه نیز دچار تغییر می‌شود. ازجمله هورمونی که در حافظه دخالت به‌سزایی دارد می‌توان به هورمون محور HPA، یعنی کورتیکوسترون اشاره کرد (۷). آنزیم استیل‌کولین استراز، یکی از آنزیم‌های سیستم اعصاب مرکزی است که در راه‌های کولینرژیک به میزان وسیع دیده می‌شود و مسئول هیدرولیز استیل‌کولین در سیناپس‌های کولینرژیک بوده که برای کنترل انتقال پیام عصبی ضروری است (۸)؛ بدین ترتیب در اعمال ضروری سیستم عصبی مرکزی مانند شکل‌پذیری سیناپسی، تصمیم‌گیری، یادگیری، حافظه و غیره تأثیر می‌گذارد (۸). در واقع، اختلال عملکرد آنزیم کولین‌استراز می‌تواند به اختلالات شناختی با آسیب عمده بر اختلال حافظه منجر گردد.

این تحقیق با هدف بررسی اثر THC بر فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز و رفتارهای اضطرابی در موش آزمایشگاهی انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۱۰ رت نر بالغ نژاد ویستار (با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم) با سن ۸-۷ هفته استفاده شد. حیوانات یک‌هفته قبل از آزمایش در اتاق مخصوص حیوانات و تحت شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای ۲۲±۱) با آب و غذای کافی نگهداری شدند. آزمایش در ساعت معین انجام شد و حیوانات به دو گروه شامل: گروه سالین و گروه THC تقسیم شدند که با توجه به تعداد نمونه‌های انتخاب‌شده در کارهای مشابه، در هرگروه ۵ حیوان قرار گرفت (۹)، در ادامه، بعد از جراحی بر روی رت‌ها و بهبودی آنها، به گروه سالین، سالین و به گروه THC، تتراهیدروکانابینول (با دوز ۸۰ میکروگرم برکیلوگرم) تزریق شد.

ماده مورد استفاده در این مطالعه، تتراهیدروکانابینول بود که در محلول ۱٪ توئین ۸۰، حل و در سالین به حجم یک میکروگرم برکیلوگرم رسید (۱۰). حیوانات به‌وسیله تزریق داخل صفاقی کتامین هیدروکلراید (۵ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وزن بدن) و زایلازین (۱ میلی‌گرم در ۱۰۰ گرم وزن بدن) بیهوش شدند. رت‌ها در دستگاه استریوتکس (Stoelting, USA) قرار گرفتند و با استفاده از اطلس پاکسینوس، مناطق داخل بطنی تعیین گردید. مختصات داخل بطن در اطلس پاکسینوس به شرح زیر است:

۰/۹ میلی‌متر به سمت عقب از برگما، ۱/۵ میلی‌متر به سمت راست از خط وسط و ۳/۶ میلی‌متر زیرسطح قشر مغز.

با استفاده از دستگاه استریوتاکس، دو کانول (۲۳G) به طول ۱۳ میلی‌متر در داخل سوراخ‌هایی که قبلاً به‌وسیله مته ایجاد شده بود، قرار گرفت. کانول‌ها با استفاده از سیمان دندانپزشکی بر سطح جمجمه محکم شدند و برای جلوگیری از بسته‌شدن آنها، یک سیم نازک استریل در داخل آن‌ها گذاشته شد. بعد از جراحی، به حیوانات ۵ روز استراحت داده شد تا استرس و تخریب بافتی احتمالی که به‌وسیله جراحی صورت گرفته از بین برود و حیوان به حالت عادی خود برگردد. سپس تزریق داخل بطنی با استفاده از یک سرسوزن ۳۰ دندانپزشکی با کمک سرنگ هامیلتون و رابط پلی‌اتیلن ۱۰ با حجم ۵ میکرو انجام شد. تست، ۵ دقیقه بعد از ترزیق داخل بطنی صورت گرفت.

ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع، از جنس چوب و دارای چهار بازو به‌شکل علامت به‌علاوه (+) است و ابعاد بازوی باز و بسته، ۵۰ در ۱۰ می‌باشد که در دو طرف و انتهای بازوی بسته، دیوارهایی به بلندی ۴۰ سانتی‌متر قرار دارد. برای جلوگیری از سقوط موش، در دو طرف و انتهای بازوی باز، لبه‌هایی به ارتفاع یک‌سانتی‌متر تعبیه شده است. چهار بازو به یک محدوده مرکزی ۱۰ در ۱۰ سانتی‌متری منتهی می‌شوند. ماز به‌وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار می‌گیرد و نور مناسب به‌وسیله یک لامپ ۶۰ واتی که از طرف یک بازوی بسته به ماز تابیده شده، تأمین می‌گردد.

برای انجام تست‌های رفتاری، موش‌ها به‌طور جداگانه در مرکز ماز به‌علاوه‌ای شکل رو به بازوی باز قرار گرفتند و به آنها اجازه داده شد به مدت ۵ دقیقه آزادانه به جستجو بپردازند. در این مدت، دوربینی که در بالای ماز قرار داشت، حرکات حیوان را ثبت می‌کرد. همچنین تعداد دفعات ورود حیوان به بازوی باز، تعداد دفعات ورود حیوان به بازوی بسته، مدت زمان ماندن حیوان در بازوی باز و مدت زمان ماندن حیوان در بازوی بسته (منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است). تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان ماندن در بازوی باز براساس فرمول زیر محاسبه گردید.

(۱۰۰× نسبت ورود به بازوی باز به مجموع ورود به بازوهای باز و بسته)= درصد تعداد ورود به بازوی باز

(۱۰۰× نسبت زمان صرف‌شده در بازوهای باز به مجموع زمان صرف‌شده در بازوهای باز و بسته)= درصد مدت زمان سپری‌شده در بازوی باز

در ادامه، رت‌ها با استفاده از کلروفرم بیهوش و خونگیری به‌طور مستقیم از قلب آنها انجام شد. برای جدا کردن سرم خون، نمونه خونی، سانتریفوژ و به‌وسیله کیت حیوانی (Bumirix ساخت کشور فرانسه) به روش ELISA اندازگیری شد.

سیناپتوزوم به‌وسیله سانتریفوژ گرادیان سوکروز با استفاده از روش Dodd و همکاران تهیه گردید (۱۲،۱۱)، سپس از قشر مغز موش برای آماده‌سازی سیناپتوزوم استفاده شد. در ادامه، قشر مغز خارج و با پاترموتور تفلون شیشه‌ای هموژنایزر (۸۰۰ دور در دقیقه) هموژنایز شد.

محلول همگن به‌دست‌آمده با دور ۳۰۰۰g به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفوژ شد و مایه رویی در بالای ساکارز ۱/۲ مولار شیب ساکارز قرا گرفت و با دور ۱۱۳۰۰۰g دور به مدت ۳۵ دقیقه سانتریفوژ گردید. لایه سفید وسط نرم بین لایه ساکارز از ۰/۳۲ مولار و ۱/۲ مولار به‌دست‌آمده در بالای ساکارز ۰/۸ مولار لایه‌گذاری و با دور ۱۱۳۰۰۰g به مدت ۳۵ دقیقه سانتریفوژ شد و در ادامه، رسوب حاوی سیناپتوزوم در سوکروز ۰/۳۲ مولار حل گردید. در نهایت، سیناپتوزوم در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد ذخیره شد.

میکروگراف TEM، به‌منظور بررسی مورفولوژی سیناپتوزوم گرفته شد (۱۳،۱۲). محلول سیناپتوزوم در دور ۹۰۰۰g به مدت ۳۰ دقیقه سانتریفوژ و مایع رویی به‌دست‌آمده در پلیت ۲/۵٪ گلوتارآلدئید به مدت ۱/۵ ساعت نگه داشته شد، سپس نمونه ۲ بار با بافر فسفات به مدت ۵ دقیقه شسته شد و به مدت ۶۰ دقیقه در تترواکسید اوسمیوم قرار گرفت. با استفاده از غلظت‌های مختلف اتانول (۱۰۰-۲۵٪)، نمونه آبگیری و با آگارز ثابت شد. در مرحله بعد، نمونه به‌وسیله Richert Ulteramicrotome برش داده شد و با استات اورانیل و سرب سیترات رنگ‌آمیزی و به‌وسیله میکروسکوپ الکترونی (هیتاچی HU-12A) مشاهده گردید.

بعد از استخراج سیناپتوزوم، از روش المان برای بررسی فعالیت آنزیم کولین‌استراز استفاده شد (۱۴). اندازه‌گیری فعالیت کاتالیتیکی آنزیم به‌وسیله افزایش و تولید آنیون زردرنگ ۵ - تیو ۲ - نیتروبنزوئیک با اندرکنش تیوکولین با معرف DTNB (5، ′5 دی تیوبیس، ۲- نیترو بنزنیک اسید) صورت گرفت. میزان جذب در ۴۱۲ نانومتر تعیین شد (۶)، و فعالیت آنزیم از رابطه زیر محاسبه گردید:

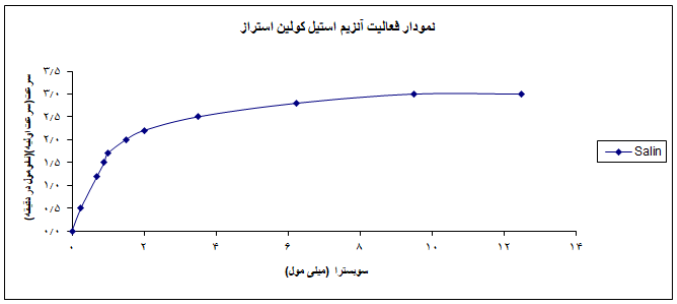
$$\text{Enzyme activity} = \frac{da}{dt}\varepsilon L \qquad (۱)$$

نتایج براساس میانگین±انحراف معیار و به‌صورت نمودار بیان شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون تی‌استیودنت تجزیه و تحلیل شدند و سطح معنی‌داری، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. نمودار فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز به کمک Excle ترسیم شد.

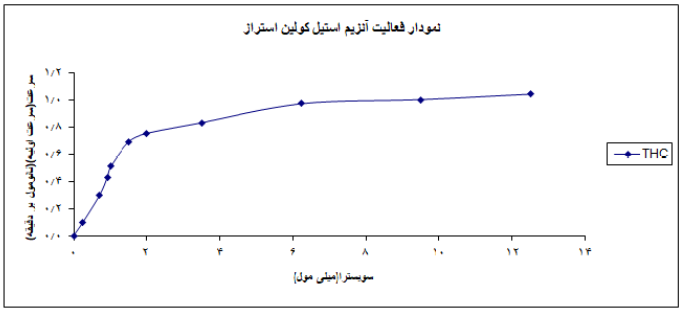
یافته‌ها

در این مطالعه سرعت ماکزیمم در گروه سالین، ۲/۲ نانومول در دقیقه به‌ازای هر میلی‌لیتر و در گروه THC، یک نانومول در دقیقه به‌ازای هر میلی‌لیتر بود (نمودار شماره ۱).

الف)



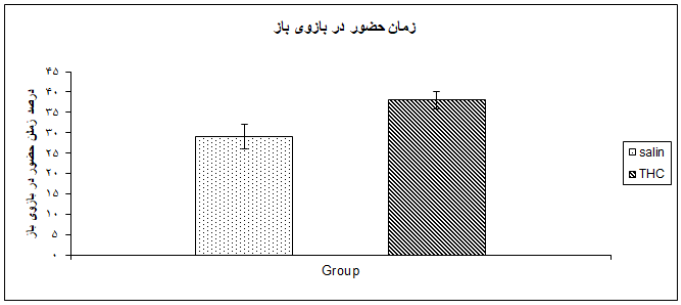
ب)



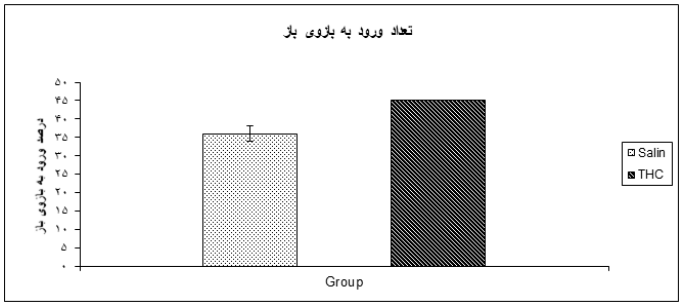
نمودار شماره ۱: نمودار کنتیکی فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز در غلظت‌های مختلف سوبسترا (بین ۱۲- ۰/۵ میکرومولار).
الف) گروه سالین، ب) THC .

براساس آزمون تی استیودنت، در رت‌های در معرض THC، درصد زمان حضور و درصد تعداد ورود به بازوی باز ($p<۰/۰۵$) نسبت به گروه سالین افزایش داشت که نشان‌دهنده یک برانگیختگی رفتاری ناشی از اضطراب‌زا بودن THC بود (نمودار شماره ۲).

الف)

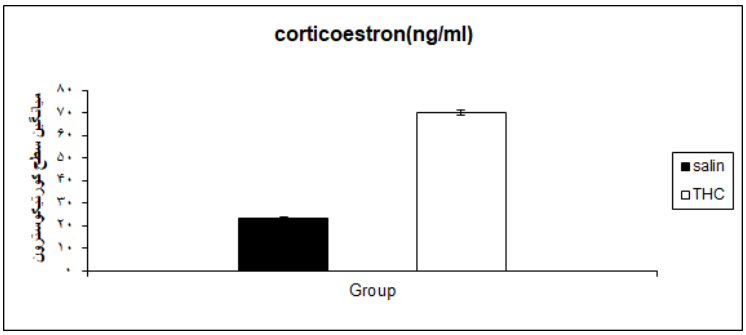


ب)



نمودار شماره ۲: الف) درصد زمان سپری‌شده در بازوی باز؛ ب) درصد تعداد ورود به بازوی باز.
نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.
علامت* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن نتایج در گروه THC نسبت به سالین می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

همچنین تزریق داخل بطنی THC باعث افزایش سطح هورمون کورتیکوسترون و تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های سالین با THC شد (p<۰/۰۵)، که نشان‌دهنده استرس و اضطراب بود (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: میزان هورمون کورتیکوسترون در گروه سالین و THC.

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است. علامت* نشان‌دهنده معنی‌دار بودن نتایج در گروه THC نسبت به سالین می‌باشد (p<۰/۰۵).

جدول شماره ۱: میانگین تست رفتاری با ماز به‌علاوه‌ای شکل به تفکیک گروه

گروه	تعداد	درصد زمان حضور در بازوی باز	درصد تعداد ورود به بازوی باز
سالین	۵	۲۹±۳/۰۳	۳۵±۲
THC	۵	۳۸/۰۱± ۲/۰۹	۴۵±۰

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.

جدول شماره ۲: میانگین سطح هورمون کورتیکوسترون به تفکیک گروه

گروه	تعداد	میانگین±انحراف معیار
سالین	۵	۲۳ ±۱/۰۱
THC	۵	۷۰±۱

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق در مورد تأثیر THC بر فعالیت آنزیم کولین‌استراز در شرایط آزمایشگاهی نشان داد درصورت تزریق THC به رت‌ها، فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز نسبت به گروه سالین کاهش می‌یابد (نمودار شماره ۱). سرعت ماکزیمم در گروه THC نیز نسبت به گروه سالین کمتر بود. تتراهیدروکانابینول با اتصال به گیرنده‌های کانابینوئیدی موجود در مناطق مختلف مغز (هیپوکامپ،کورتکس و مخچه)، ارتباط عادی مغز را تغییر می‌دهد. پیام‌های شیمیایی که به‌وسیله نوروترانسمیترها بین سلول‌های عصبی (نورون‌ها) به سراسر سیستم عصبی منتقل می‌شوند، می‌توانند با کاهش فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز و مهار جذب نوروترانسمیترها به گیرنده‌ها باعث فعال شدن فرآیند ناشی از کارکرد نوروترانسمیترهای مربوطه آنها شوند که در نتیجه باعث اختلال در توابع مختلف جسمی و روانی (ازجمله حافظه، تفکر، تمرکز، حرکت، هماهنگی، ادراک حسی و زمان) خواهند شد.

نتایج حاصل از آزمون به‌علاوه‌ای شکل نشان داد زمان حضور در بازوی باز (نمودار شماره ۲- الف) و تعداد ورود بازوی باز (نمودار شماره ۲- ب) در گروه THC نسبت به گروه سالین افزایش می‌یابد که این افزایش فعالیت، نشان‌دهنده یک نوع اضطراب و برانگیختگی در رفتار رت‌ها می‌باشد. دوپامین یک انتقال‌دهنده عصبی اصلی در فعالیت حرکتی است، همچنین نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی برانگیختگی ایفا می‌کند. افزایش فعالیت حرکتی به افزایش غلظت دوپامین در مغز نسبت داده شده است (۱۵). از آنجایی که THC به‌عنوان یک ماده دوپامینونرژیک، با اثر بر روی رسپتورهای D2 دوپامینی بر فرآیند داخل سلولی اثر می‌گذارد و باعث کاهش کلسیم داخل سلولی می‌شود؛ این کاهش به‌واسطه فسفولیپاز C موجب بازشدن کانال پتاسیم می‌گردد. همچنین باز شدن کانال پتاسیم سبب وقوع دپولاریزاسیون و در حقیقت فعال‌شدن نورون‌های مربوطه می‌شود (۱۶). از آنجایی‌که فعالیت رسپتورها D_2 سبب کاهش رهایش گابا می‌شود؛ در نتیجه می‌تواند موجب اضطراب ناشی از برانگیختگی

رفتاری نیز گردد (۱۸،۱۷). از سوی دیگر، THC با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی و مهار آنزیم کولین‌استراز موجب تغییراتی در سطح انتقال‌دهنده عصبی مانند استیل‌کولین می‌شود (۲۰،۱۹). همچنین استیل‌کولین به‌واسطه دو گیرنده (نیکوتین و موسکارینی) بر سیستم عصبی اثر می‌گذارد و هر دو این گیرنده‌ها نیز در رفتار اضطرابی نقش دارند. گیرنده‌های پیش‌سیناپسی نیکوتین، رهایش چند انتقال‌دهنده عصبی در مغز را کنترل می‌کنند (۲۱)؛ در نتیجه این احتمال وجود دارد که گیرنده نیکوتینی به‌واسطه تغییر در رهایش نوروترانسمیترها (مانند نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین، دوپامین و GABA) رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۱). به‌علاوه، این گیرنده در هایپوکامپ نیز باعث افزایش رهایی سروتونین و فعال شدن گیرنده‌های سرتونین، به‌خصوص $HT1A_5$ شده و سبب رفتار اضطرابی می‌شود (۱۸).

در مطالعه حاضر، تتراهیدروکانابینول باعث افزایش هورمون کورتیکوسترون شد (نمودار شماره ۳). همچنین براساس نتایج مطالعات، THC با تأثیر بر روی محور HPA سبب تغییرات اندوکرین از طریق تحریک عملکرد آدرنوکورتیکوتروپین و ترشح کورتیکوسترون می‌شود (۲۲). ترشح اصلی ACTH از CRF-41 بوده که به‌وسیله نورون‌های پاراسلولار در هسته پاراونتیکولار هیپوتالاموس ساخته می‌شود (۲۲). تزریق THC نیز با تأثیر بر روی هیپوتالاموس، مقدار CRF-41 در داخل برجستگی میانی هیپوتالاموس را کاهش می‌دهد، کاهش این هورمون اثر فیدبکی روی CRF گذاشته و باعث ترشح آن به داخل سیستم وریدی می‌گردد (۲۳).

باتوجه به اینکهCRF به‌طور مستقیم به‌واسطه پاسخ ACTH به THC درگیر است (۲۴)؛ در نتیجه موجب بالا رفتن سطح هورمون کورتیکوسترون می‌شود. از سوی دیگر، تتراهیدروکانابینول با تأثیر بر محور HPA، می‌تواند در ساخت و ترشح انتقال‌دهنده عصبی آمین بیوژنیک تغییر ایجاد کند؛ مانند اپی‌نفرین که سبب ترشح قسمت مرکزی آدرنال می‌شود (۲۵). بسیاری از انتقال‌دهنده‌های عصبی (مانند نوراپی‌نفرین، سروتونین، استیل‌کولین، هیستامین و GABA)، نقش مهمی در تنظیم ترشح CRF دارند (۲۷،۲۶). علاوه بر این، این افزایش هورمون به‌واسطه گیرنده کانابینوئید صورت می‌گیرد. همچنین سیستم کانابینوئید درون‌زا، ممکن است نقش فیزیولوژیکال در کنترل ترشح هورمون محور HPA داشته باشد. گیرنده کانابینوئیدها در مناطق مختلف مغز، ازجمله ساختار لیمبیک قرار دارد و محور HPA را تنظیم می‌کند. گیرنده‌های ناحیه هیپوکامپ نیز در هسته پاراونتیکولار هیپوتالاموس قرار دارند.

اهمیت این جایگاه مغز به‌واسطه اثر تحرکی THCبر محور HPA بوده که موجب افزایش کورتیکوسترون می‌شود (۲۸) .

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد تتراهیدروکانابینول باعث بروز رفتارهای اضطرابی و کاهش فعالیت آنزیم کولین استراز می‌شود که این نتیجه می‌تواند یک مبنای نورفیزیولوژی برای توجیه رفتارهای اضطرابی ناشی از تزریق THC باشد.

References:

1. Tinklenberg JR, Melges FT, Hollister LE, Gillespie HK. Marijuana and immediate memory. Nature. 1970;226:1171-2. Link

2. Clark LD, Hughes R, Nakashima EN. Behavioral effects of marihuana: Experimental studies. Arch Gen Psychiatry 1970;23(3):193-8. Link

3. Acquas E, Pisanu A, Marrocu P, Goldberg SR, Di Chiara G. Δ 9-tetrahydrocannabinol enhances cortical and hippocampal acetylcholine release in vivo: A microdialysis study. Eur J Pharmacol 2001;419(2):155-61. Link

4. Zarrindast MR, Ghiasvand M, Rezayof A, Ahmadi S. The amnesic effect of intra-central amygdala administration of a cannabinoid CB1 receptor agonist, WIN55, 212-2, is mediated by a beta-1 noradrenergic system in rat. Neuroscience 2012;212:77-85. PubMed

5. Schafe GE, Doyère V, LeDoux JE .Tracking the fear engram: The lateral amygdala is an essential locus of fear memory storage. J Neurosci 2005;25(43):10010- 4. PubMed

6. del Rosario CN, Pacchioni AM, Cancela LM. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors. Behav Brain Res 2002;134(1):229-38. PubMed

7. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 13th ed. Mississippi: Elsevier Health Sciences; 2015. Link

8. Longo V. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. Pharmacol Rev 1966;18(2):965-96. PubMed

9. Mishima K, Egashira N, Hirosawa N, Fujii M, Matsumoto Y, Iwasaki K, et al. Characteristics of Learning and Memory Impairment Induced by. DELTA. 9-Tetrahydrocannabinol in Rats. Jpn J Pharmacol 2001;87(4):297-308. PubMed

10. Mishima K, Egashira N, MatsumotoY, Iwasaki K, Fujiwara M. Involvement of reduced acetylcholine release in Δ 9-tetrahydrocannabinol-induced impairment of spatial memory in the 8-arm radial maze. Life Sci 2002:72(4):397-407. Link

11. Dodd PR, Hardy JA, Oakley AE, Edwardson JA, Perry EK, Delaunoy JP. A rapid method for preparing synaptosomes: Comparison, with alternative procedures. Brain Res 1981;226(1):107-18. PubMed

12. Dodd P, Hardy JA, Oakley AE, Strong AJ. Synaptosomes prepared from fresh human cerebral cortex; morphology, respiration and release of transmitter amino acids. Brain Res 1981;224(2):419-25. PubMed

13. Bai F, Witzmann FA. Synaptosome proteomics. Subcell Biochem 2007;43:77-98. PMC

14. Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959;82(1):70-7. PubMed

15. Cenci MA. Dopamine dysregulation of movement control in L-DOPA-induced dyskinesia. Trends Neurosci 2007;30(5):236-43. PubMed

16. Stoof JC, Kebabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. Life Sci 1984;35(23):2281-96. PubMed

17. 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. PubMed

18. White FJ, Kalivas PW. Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. Drug Alcohol Depend 1998;51(1):141-53. PubMed

19. Balerio GN, Aso E, Maldonado R. Involvement of the opioid system in the effects induced by nicotine on anxiety-like behaviour in mice. Psychopharmacology 2005;181(2):260-9. PubMed

20. 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. PubMed

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

22. Antoni FA. Hypothalamic control of adrenocorticotropin secretion: Advances since the discovery of 41-residue corticotropin-releasing factor. Endocr Rev 1986;7(4):351-78. PubMed

23. Chappell PB, Smith MA, Kilts CD, Bissette G, Ritchie J, Anderson C, et al. Alterations in corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity in discrete rat brain regions after acute and chronic stress. J Neurosci 1986;6(10):2908-14. PubMed

24. Weidenfeld J, Feldman S, Mechoulam R. Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. Neuroendocrinology 1994;59(2):110-2. PubMed

25. Pechnick RN. Effects of opioids on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993;33(1):353-8. PubMed

26. Tuomisto J, Männistö P. Neurotransmitter regulation of anterior pituitary hormones. Pharmacol Rev 1985;37(3):249-332. PubMed

27. Jones MT, Hillhouse EW, Burden J. Effect of various putative neurotransmitters on the secretion of corticotrophin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro–a model of the neurotransmitters involved. J Endocrinol 1976;69(1):1-10. PubMed

28. Manzanares J, Corchero J, Fuentes JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol in rats. Brain Res 1999;839(1):173-9. PubMed