



تاثیر ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین آگونیست سروتونین و آپومرفین (آگونیست دوپامین) بر رفتار ترس رت‌های مدل انزوای اجتماعی

مریم طالبیان، غلامحسین واعظی*، هومن شجیعی، شهرام شرفی، ویدا حجتی

گروه زیست‌شناسی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

*مسئول مکاتبات: gh.vaezi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۹/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۰۳

چکیده

انزوای اجتماعی در مراحل اولیه‌ی زندگی می‌تواند به برخی انواع اختلالات عصبی منجر شود. دوپامین از مهم‌ترین انتقال دهنده‌های عصبی است دوپامین یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهای مغزی می‌باشد که نقش‌های بسیار مهمی در مسیر پاداشی مغز ایفا می‌کند. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر آگونیست سروتونین و آگونیست دوپامین بر روی رفتار ترس در رت مدل انزوای اجتماعی می‌باشد. ۴۰ سر موش صحرایی (پس از ۲۳ روزه) انتخاب و برای ۶ هفته در قفس‌های جداگانه با بافرهای پلاستیکی سیاه قرار داده شد. هشت موش در یک گروه، گروه کنترل (اجتماعی) قرار گرفتند و بقیه در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند: یک موش نر در هر قفس. در گروه ۱ یا گروه کنترل (اجتماعی) آنها حامل سالیین دریافت کردند. گروه ۲ فقط در شرایط انزوای اجتماعی قرار گرفتند بدون تزریق هیچ دارویی. و گروه سوم ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین، آگونیست سروتونین دریافت کردند. گروه ۴ با تحمل شرایط انزوای اجتماعی آپومرفین (آگونیست دوپامین) را دریافت نمودند. گروه ۵ تماماً آپومرفین (آگونیست دوپامین) و ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین (آگونیست سروتونین) را دریافت کردند. نتایج نشان می‌دهد که زمان ورود به بازوی باز در گروه دریافت‌کننده آپومرفین به طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل (اجتماعی) است ($p \leq 0/001$) زمان ورود به بازوی باز در گروه دریافت‌کننده ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین به طور قابل توجهی پایین‌تر از گروه کنترل (اجتماعی) است. یافته‌های این مطالعه در شرایط انزوای اجتماعی نشان می‌دهد که آپومرفین کاهش قابل ملاحظه‌ای در اضطراب دارد. ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین آگونیست سروتونین اثرات تحریک‌کننده‌ای شبیه به سروتونین دارد و موجب اضطراب می‌شود.

کلمات کلیدی: ترس - انزوای اجتماعی - ۱- (۳-کلروفنیل) پپیرازین - آپومرفین.

مقدمه

اجتماعی (Social Isolation) یک وضعیت استرس‌زا است که اغلب منجر به رفتارهای ناسازگار می‌شود (۲۵).

در موش، ژن تاجیکینین تک ۲ (Tac2)، NkB را که یک نوروپپتید تولید شده در مناطقی از مغز مانند هیپوتالاموس و آمیگدال است و این مناطق در ارتباط

سروتونین به عنوان ۵-هیدروکسی تریپتامین (5-HT) یک انتقال‌دهنده عصبی است که نقش مهمی در تنظیم ترس و اضطراب دارد. موش‌هایی که نسبت به هم‌تایانشان در حدود ۲۳ روزگی جدا شده‌اند، بیش فعال هستند و اختلالات شناختی را در آزمایش در هنگام بزرگسالی نشان می‌دهند (۱۸). انزوای



با رفتار اجتماعی و عاطفی هستند، رمزگذاری می‌کند. و انزوای اجتماعی انتشار Tac2 و NkB را در مغز افزایش می‌دهد که اگر سطوح Tac2 را در موش‌های بدون استرس افزایش دهیم، آنها رفتار شبیه موش‌های تحت استرس انزوای اجتماعی دارند (۱۹).

استرس طولانی مدت دوران پیش-نوجوانی در انسان باعث افزایش خطر ابتلا به اختلال مصرف مواد در طول بزرگسالی می‌شود. موش‌هایی که در انزوای اجتماعی در طی دوران قبل نوجوانی رشد می‌کنند، مصرف اتانول و کوکائین را بیشتر نسبت به آنها که در گروه‌های اجتماعی بودند. یعنی ۸ موش در یک قفس نشان می‌دهد. علاوه بر این، موش‌های مدل انزوای اجتماعی دارای پاسخ افزایش یافته به دوپامین را در هسته آکومبسنس (NAC) داشتند (۱۶).

دوپامین از انتهای آکسون نورون‌هایی که جسم سلولی آنها در هسته سیاه قرار دارد و به درون اجسام منقط در عقده‌های قاعده‌ای مغز آزاد می‌شود. کاهش ترشح نورون‌های دوپامین سبب بیماری پارکینسون می‌شود. و افزایش فعالیت دوپامین بیماری اسکیزوفرنی را به همراه دارد. انزوای اجتماعی زود رس در موش باعث اختلالات رفتاری مانند بیش‌فعالی، پرخاشگری، رفتارهای افسردگی و اضطراب، نقص در مهار پیشگیری و کاهش حساسیت به درد به محرک‌های خطرناک می‌شود. سپس این موش به عنوان یک مدل از اختلالات روانپزشکی از جمله اسکیزوفرنیا در نظر گرفته می‌شود. لیگاند‌های گیرنده سروتونین 5-HT1A این ناهنجاری‌ها را کاهش می‌دهند (۱).

تعادل در سیستم سروتونرژیک با اضطراب و افسردگی ارتباط دارد (۳).

اثرات درمان SSRI مزمن درواکنش ترس در جوندگان و کاهش غلظت گیرنده‌های NMDA در آمیگدال و هیپوکامپ می‌تواند اختلالات در یادگیری و حافظه ترس را از بین ببرد (۵).

محرومیت اجتماعی نه تنها در دوران کودکی و نوجوانی، بلکه در دوران بلوغ نیز در موش‌های نر می‌تواند زیان آور باشد. استرس موجب افزایش بیش‌فعالی در جوندگان می‌شود (۱۳).

انزوای اجتماعی یک استرس‌زای قوی برای جوندگان و انسان است. در انسان، انزوای اجتماعی با ریسک بالاتری از مشکلات سلامت روانی مانند اختلالات افسردگی و اضطراب همراه است (۲۰، ۲۱، ۲۳).

انزوای اجتماعی برای یک دوره طولانی باعث دژنراسیون (degeneration) مغزی شدید مغزی می‌شود که نشان دهنده تغییرات بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژیک و همچنین تکه تکه شدن DNA است (۲) و افزایش خطر مرگ و میر می‌باشد (۲۲).

در جوندگان، انزوای اجتماعی موجب رفتارهای اضطراب و افسردگی، پرخاشگری و اختلالات حافظه می‌شود (۶، ۲۶).

Deakin در سال ۱۹۹۱ اعلام کرد که گیرنده‌های 5-HT1A هدف اصلی مسیر هسته‌های میانی رافه (MRN) به هیپوکامپ بوده و در صورت خرابی مسیر افسردگی ایجاد می‌شود (۸). فعالیت نورون‌های سروتونین 5-HT برای تنظیم خلق و خوی حیاتی است. انزوای مزمن اجتماعی، یک عامل شناخته‌شده برای بیماری افسردگی، نشان می‌دهد که نورون‌های 5-HT2C در هسته رافه عقب نسبت به تحریک کمتر، پاسخگو هستند و نقش مهمی را برای هر دو کانال‌های پتاسیم (SK2 و SK3) به‌عهده دارند. کانال‌های SK یک نوع کانال یونی هستند که یون پتاسیم را قادر به عبور از غشای سلولی می‌کند و با افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی از طریق کانال‌های کلسیم نوع N فعال می‌شود در تنظیم عادی تحریک‌پذیری نورون 5-HT2C دخالت دارند. این کانال‌ها به عنوان اهداف توسعه درمان‌های جدید برای اختلالات خلقی که انزوای اجتماعی مزمن به دلیل مهار کانال‌های SK باعث افزایش رفتارهای



اضطراب و افسردگی می‌شود (۲۱). این نقص‌های اجتماعی نه تنها در حیوانات مستقیماً تحت فشار قرار می‌گیرند، بلکه به دو نسل به فرزندانشان منتقل می‌شود. موش‌هایی که پس از شیر دادن به طور اجتماعی محروم هستند، اختلالی قوی در رونویسی مربوط به 5-HT در ناحیه مغز مشخص دارند که ممکن است با بیش‌فعالی همراه باشد و نتایج برای درک مکانیزم‌های مولکولی پایه در اختلالات روان‌پزشکی مرتبط است (۴).

مواد و روش‌ها

برای انجام این تحقیق از ۴۰ سر رت نر ۲۳ روزه آزمایشگاهی استفاده گردید. در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات گروه اول (اجتماعی) ۸ رت در یک قفس قرار داده شد. گروه ۲ (انزوای اجتماعی) در قفس‌های مجزا در هر قفس ۱ رت بدون تزریق هیچ دارویی و گروه بعدی (انزوای اجتماعی) ۸ رت در قفس‌های جدا بطوری که در هر قفس ۱ رت با تزریق آگونیست سروتونین ۱-(۳-کلروفنیل) پپیپرازین دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و در گروه بعدی (انزوایی اجتماعی) به همان شکل در هر قفسی یک رت داشت و ماده تزریقی آپومرفین (آگونیست دوپامین) بود با دوز ۰/۰۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم و نهایتاً موش‌های گروه ۵ (Social Isolation) تزریق توام آپومرفین (آگونیست دوپامین) با دوز ۰/۰۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم و آگونیست سروتونین (m-CPP) تزریقی زیر جلدی SC در دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و رفتار ترس برای ۵ دقیقه آب و غذای مخصوص (پلت) به میزان کافی به جزء هنگام آزمایش در دسترس آنها قرار می‌گرفت. تا زمان ۶ هفته و محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) و دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و بدون هر گونه سر و صدا و

آلودگی صوتی بود آزمایشات مورد نظر در زمان معینی از روز انجام می‌گرفت. یافته‌های مربوط به عملکرد تعدادی از حیوانات که به دلایل مختلف از جمله نقص‌های حرکتی یا عدم تزریق درست ترکیبات در تجزیه و تحلیل آماری شرکت داده نشدند. مواد شیمیایی از شرکت سیگما تهیه شد. ابزار گردآوری اطلاعات تحت تست ماز بعلاوه‌ای مرتفع (Elevated Plus-Maze) آب و غذای کافی برای حیوانات بصورت آزاد وجود داشت. در مورد ارزیابی رفتار اضطرابی موش‌ها از دستگاه ماز بعلاوه‌ای مرتفع استفاده شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) است. ابعاد بازوی باز و بسته 7×40 است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته، دیوارهایی به بلندی ۱۰ سانتی‌متر قرار دارند. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرائی، در دو طرف و انتهای بازوهای باز، لبه‌هایی به ارتفاع یک سانتی‌متر از جنس شیشه تعبیه شده است. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد. موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، چهار پارامتر به روش مشاهده اندازه‌گیری می‌شد: تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شد، مدت زمانی که حیوان در بازوی باز می‌ماند و مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته می‌ماند. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی مورد نظر است. مدت زمان ماندن در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شد. بدین ترتیب که تعداد دفعاتی که حیوان در مدت پنج دقیقه وارد بازوهای باز یا بسته می‌شد به عنوان تعداد ورود به بازوی باز و بسته در نظر گرفته شد و مجموع زمان‌هایی که در مدت این پنج دقیقه در بازوی باز یا



بسته باقی مانده به عنوان مدت زمان حضور در بازوی باز یا بسته در نظر گرفته شد. مجموع ورود حیوان به بازوهای باز و بسته در مدت پنج دقیقه، نشانگر فعالیت حرکتی حیوان بود. برای هر حیوان، درصد ورود به بازوی باز (OAE) و درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAT) نیز به طریق ذیل محاسبه شد:

$$OAE + OAT + CAT \times 100 / OAT \% = OAT$$

$$CAE \times 100 / OAE \% = OAE$$

داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS 13 تجزیه و تحلیل واریانس، پس آزمون توکی و آزمون t زوج تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

نمودار ۱ تعداد ورود در بازوی باز و بسته را در گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. در مقایسه بین گروه‌های دریافت کننده دارو، تعداد ورود در بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته ($p \leq 0/001$) و همچنین گروه آپومورفین (انزوای اجتماعی) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/05$).

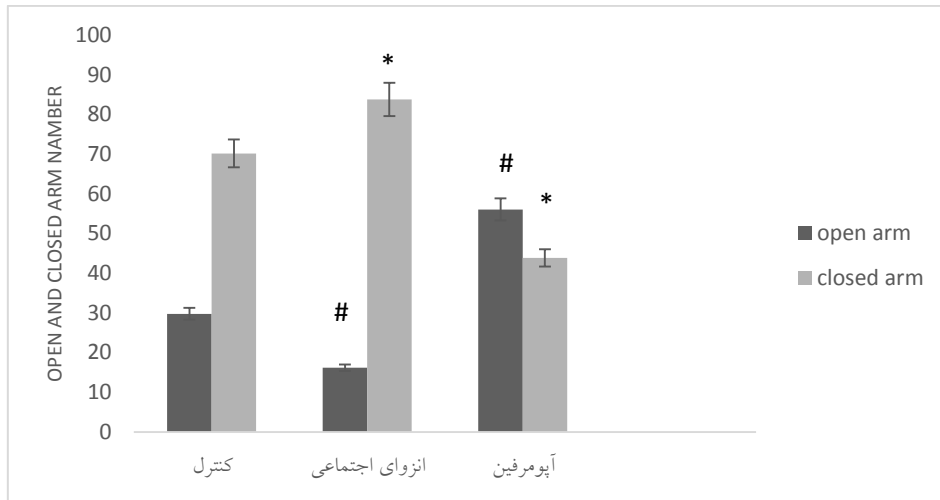
نمودار ۲ نشان می‌دهد در مقایسه بین گروه‌های دریافت کننده دارو، تعداد ورود در بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته ($p \leq 0/05$) و کلروفنیل پیپیرازین (انزوای اجتماعی) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/001$).

نمودار ۳ نشان می‌دهد زمان ورود در بازوی باز و بسته را در گروه‌های مورد بررسی نشان داده شده است. در مقایسه بین گروه‌های دریافت کننده دارو آزمون تکمیلی توکی. تعداد ورود در بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی و کلروفنیل پیپیرازین (انزوای اجتماعی) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته ($p \leq 0/001$) و همچنین در گروه دریافت کننده آپومورفین (انزوای اجتماعی) افزایش معنی‌دار در زمان ورود به بازوی باز نسبت به کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/05$).

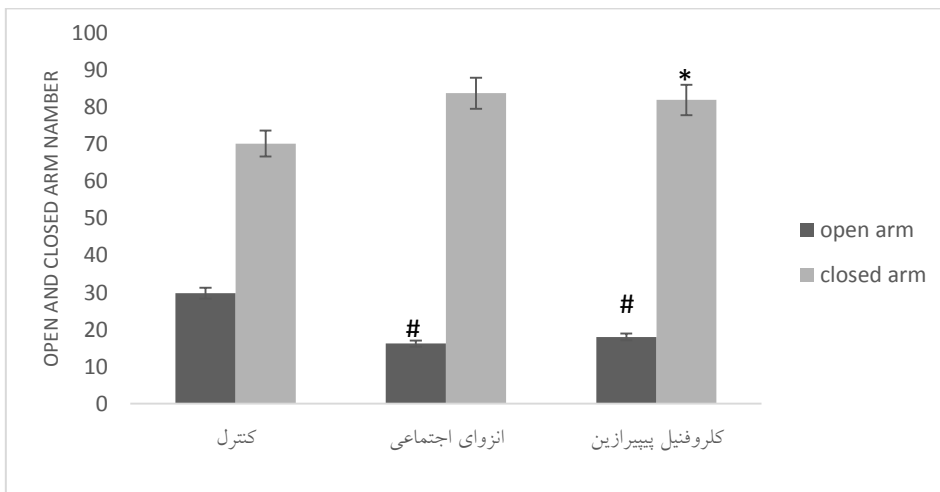
نمودار ۴ نشان می‌دهد تعداد ورود در بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی و کلروفنیل پیپیرازین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/001$).

نمودار ۵ زمان ورود در بازوی باز و بسته را در گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. در مقایسه بین گروه‌های دریافت کننده دارو زمان ورود در بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته ($p \leq 0/05$) و همچنین در گروه دریافت کننده آپومورفین (انزوای اجتماعی) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/05$).

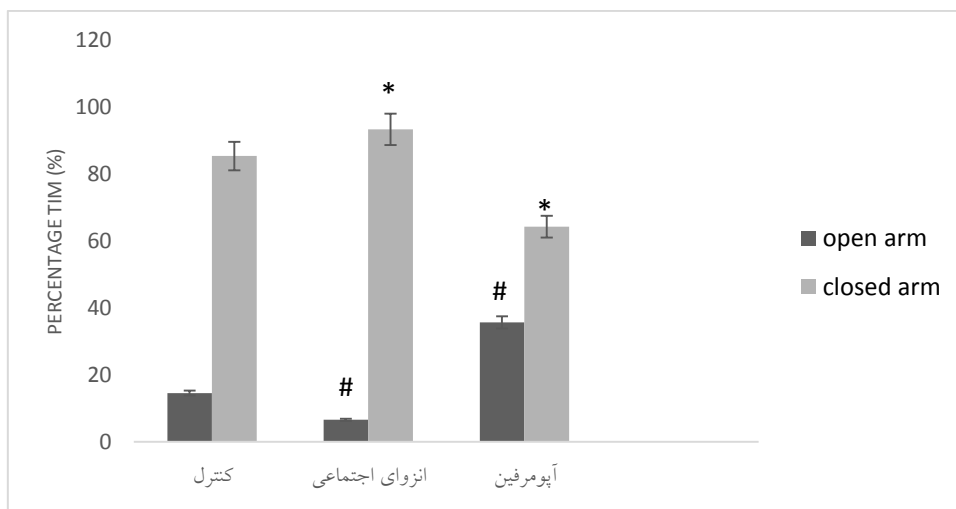
نمودار ۵ نشان می‌دهد زمان ورود در بازوی باز در گروه دریافت کننده آپومورفین-انزوای اجتماعی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشته است ($p \leq 0/05$).



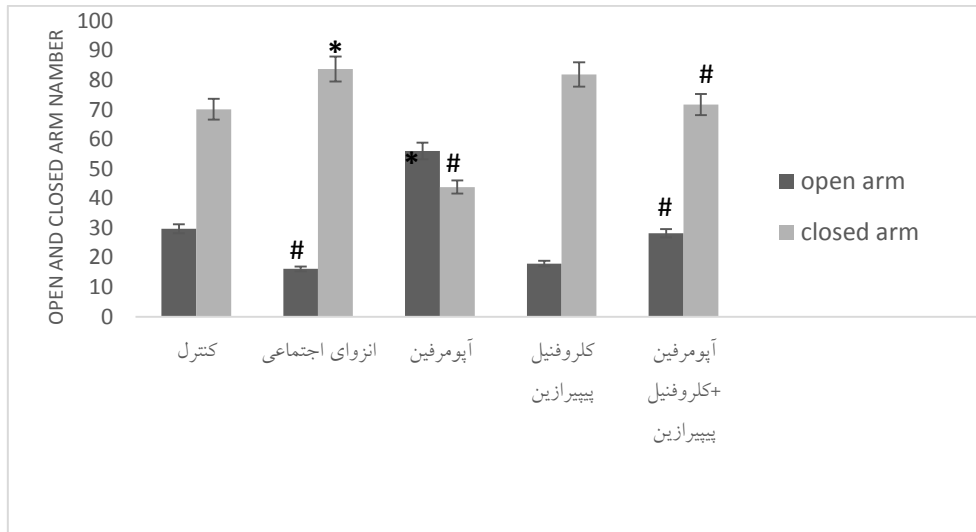
نمودار ۱- تعداد ورود در بازوی باز در گروه آپومرفین (انزوای اجتماعی) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) داشته است ($p \leq 0/05$)



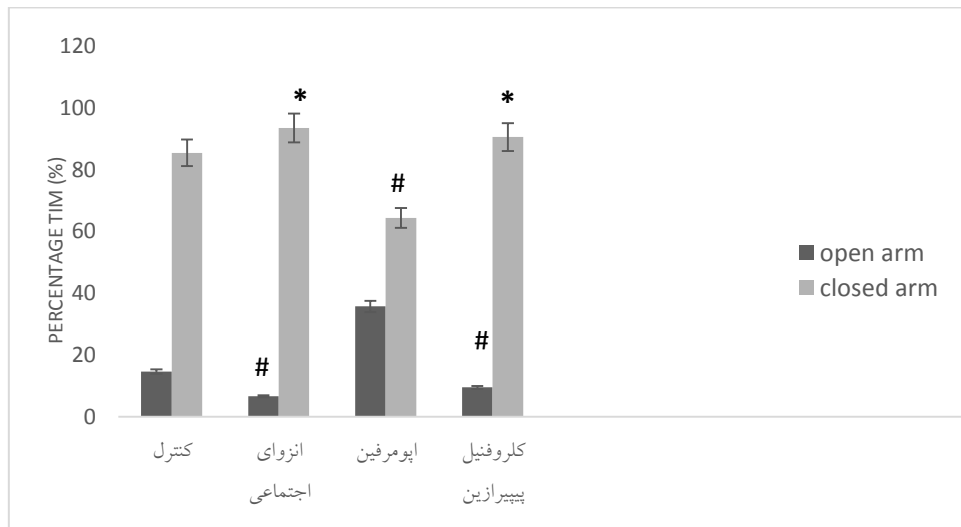
نمودار ۲- کاهش معنی‌دار تعداد ورود به بازوی باز در گروه کلروفنیل پپیپرازین (انزوای اجتماعی) نسبت به گروه کنترل (اجتماعی)



نمودار ۳- کاهش معنی‌دار زمان ورود به بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) ($p \leq 0/001$)



نمودار ۴- تعداد ورود به بازوی باز در گروه انزوای اجتماعی و کلروفنیل پیپیرازین (انزوای اجتماعی) نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) ($p \leq 0.001$)



نمودار ۵- افزایش معنی دار زمان ورود در بازوی باز در گروه دریافت کننده آپومرفین (انزوای اجتماعی) نسبت به گروه کنترل (اجتماعی) ($p \leq 0.05$)

بحث

تحریک گیرنده خانواده D1 موجب افزایش سرعت تحریک شلیک‌وار سلول‌ها از طریق اتصال با G پروتئین‌های نوع تحریکی (GS) و سبب فعال شدن مسیر پروتئین کیناز cAMP/A و از طریق G پروتئین‌های نوع q و فعال کردن مسیر فسفولیپاز C باعث افزایش سطوح کلسیم سیتوزولی می‌شود در حالی که گیرنده D2 دوپامین، با واسطه اتصال به G پروتئین‌های مهارنده (Gi) سطوح cAMP و سرعت

در این تحقیق اثرات آگونیست سروتونین ۱-۳-کلروفنیل) پیپیرازین و آگونیست دوپامین (آپومرفین) بر روی رفتار ترس در شرایط انزوای اجتماعی بررسی شده که تجویز آپومرفین (آگونیست دوپامین) ترس را در شرایط انزوای اجتماعی کاهش می‌دهد. ۱-۳-کلروفنیل) پیپیرازین (آگونیست سروتونین) ترس را در شرایط انزوای اجتماعی افزایش می‌دهد. آپومرفین به عنوان آگونیست اختصاصی رسپتورهای دوپامین با



سروتونین در BLC منجر به افزایش اضطراب و پاسخ ترس می‌شود (۱۵).

آگونیست سروتونین ۱- (۳-کلروفنیل) پمپرازین (m-CPP) که غیرانتخابی به انواع گیرنده‌های سروتونین مرتبط است، اغلب برای ایجاد اضطراب در انسان‌ها و در مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود. و با تجویز آن تعداد ورود به بازوی باز کاهش می‌یابد و از آنجایی که تست‌های عملکردی نشان می‌دهد که (m-CPP) به طور قابل توجهی در گیرنده‌های ۵-HT_{2C} قوی تر است، ممکن است به عنوان یک ابزار برای بررسی نقش گیرنده‌های ۵-HT_{2C} در اضطراب باشد (۱۱).

نتیجه‌گیری

اثر سیستم دوپامین در فرآیند ترس، به ویژه افزایش آپومرفین، (آگونیست دوپامین) ترس را در شرایط انزوای اجتماعی کاهش می‌دهد. ۱- (۳-کلروفنیل) پمپرازین (آگونیست سروتونین) ترس را در شرایط انزوای اجتماعی افزایش می‌دهد. انزوای طولانی مدت مغز را تغییر می‌دهد و سروتونین بیشتر آزاد می‌کند که منجر به افزایش دوپامین می‌شود. که این خود باعث خطر اعتیاد بیشتر می‌باشد. شناسایی مسیرهای دوپامینرژیک به ویژه در شرایط انزوای اجتماعی در درمان اعتیاد به الکل و مواد مخدر و در درمان بیماری‌های پارکینسون، بیش‌فعالی و اسکیزوفرنی می‌تواند موثر باشد. تعادل مناسب سروتونین و دوپامین اهمیت زیادی در مطالعات روانپزشکی و درمان بیماری‌ها دارد. دلایل ترس در انزوای اجتماعی هرچه بیشتر می‌تواند به عنوان یک هشدار در مورد مسائل عصبی، به ویژه در شرایط انزوای اجتماعی محسوب شود. مطالعات بیشتر در مورد تعاملات بین عوامل انتقال و تعدیل‌کننده‌ها در شرایط انزوای اجتماعی می‌تواند اساس درمان‌های ترکیبی جدید باشد.

فایرینگ سلول را کم می‌کند (۱۴). یکی از افکتورهای عمده آدنیلایز سیکلاز، PKA است که در فسفریله کردن رسپتورهای D₁ نقش دارد (۱۷). نقش رسپتورهای خانواده D₁ بیشتر فیزیولوژیکی بوده، درحالی‌که D₂ عمدتاً فارماکولوژیکی است تا فیزیولوژیکی است (۲۴).

تأثیر آپومرفین بر روی ترس و اضطراب بستگی به میزان دوز به کار گرفته و تحریک رسپتورهای D₁ و D₂ با توجه به سطح cAMP دارد که دوز بکار رفته در اینجا حضور میدان باز را افزایش داده و اثر ضد اضطراب دارد. اضطراب حالت روحی پیچیده‌ای است که توسط تغییر در 5-HT با استفاده از رویکرد ژنتیکی در موش‌های نر نشان می‌دهند که زیرتپ 5-HT_{2CR} برای بیان رفتار اضطراب مانند آن مهم است. علاوه بر این، داده‌های ارائه شده نشان می‌دهد که 5-HT ممکن است نقش اساسی در بازی داشته باشد مدولاسیون فعالیت هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) در تنظیم اضطراب سیستم 5-HT مرکزی هدف اصلی درمان اختلال اضطراب است. بنابراین، این داده‌ها پشتیبانی از 5-HT_{2CR} و مسیرهای عصبی خاص برای دستکاری در مداخلات داروسازی است (۱۲) و اینکه DA و 5-HT با یکدیگر در ارتباط هستند (۷) و هر دو سیستم سروتونرژیک و دوپامینرژیک در مسیر پاداش نقش دارند (۹).

انتشار همزمان انتقال‌دهنده‌های عصبی به جهت عملکردشان اهمیت دارد. نقص‌های اجتماعی با اختلال سیگنالینگ سروتونرژیک، به ویژه کاهش بیان بیانگر گیرنده 5-HT_{1A} در هسته رافه پستی و افزایش سطح سروتونین در یک منطقه ربط دارد (۱۰).

سیستم کمپلکس هسته‌های آمیگدال بازولترال (BLC) در تعدادی از پاسخ‌های احساسی شامل ترس شرطی و اضطراب اجتماعی می‌باشد. افزایش آزادسازی



منابع

10. Franklin T.B., Linder N., Russig H., Thöny B., Mansuy I.M., 2011. Influence of early stress on social abilities and serotonergic functions across generations in mice. *PLoS One*, 6(7): e21842.
11. Gatch M.B., 2003. Discriminative stimulus effects of m-chlorophenyl piperazine as a model of the role of serotonin receptors in anxiety. *Life Sciences*, 73(11): 1347-1367.
12. Heisler L.K., Zhou L., Bajwa P., Hsu J., Tecott L.H. 2007. Serotonin 5-HT_{2C} receptors regulate anxiety-like behavior. *Genes Brain Behavior*, 6(5): 491-496.
13. Ieraci A., Mallei A., Popoli M. 2016. Social Isolation Stress Induces Anxious-Depressive-Like Behavior and Alterations of Neuroplasticity-Related Genes in Adult Male Mice. *Neural Plasticity*, 1:1-13.
14. Jin Y.H., Clark A.B., Slebos R.J., Slebos R.J., Al-Refai H., Taylor J.A., Kunkel T.A., Resnick M.A., Gordenin D.A. 2003. Cadmium is a mutagen that acts by inhibiting mismatch repair. *Nature Genetics*, 34(3): 326-329.
15. Johnson P.L., Molosh A., Fitz S.D., Arendt D., Deehan G.A., Federici L.M., Bernabe C., Engleman E.A., Rodd Z.A., Lowry C.A., Shekhar A. 2015. Pharmacological depletion of serotonin in the basolateral amygdala complex reduces anxiety and disrupts fear conditioning. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 138: 174-179.
16. Karkhanis A.N., Leach A.C., Yorgason J.T., Uneri A., Barth S., Niere F., Alexander N.J., Weiner J.L., McCool B.A., Raab-Graham K.F., Ferris M.J., Jones S.R. 2019. Chronic social isolation stress during peri-adolescence alters presynaptic dopamine terminal dynamics via augmentation in accumbal dopamine availability. *Chemical Neuroscience*, 10(4): 2033-2044.
1. Ago Y., Takuma K., Matsuda T. 2014. The Potential Role of Serotonin_{1A} Receptors in Post-weaning social isolation-Induced abnormal behaviors in rodents. *Journal of Pharmacological Sciences*, 125(3): 237-241.
2. Ali A.A., Khalil M.G., Elariny H.A., Abu-Elfotuh K., 2017. Study on social isolation as a risk factor in development of Alzheimer's disease in rats. *Brain Disorders*, 6: 230-232.
3. Bauer E.P. 2015. Serotonin in fear conditioning processes. *Behavioral Brain Research*, 277: 68-77.
4. Bibancos T., Jardim D.L., Aneas I., Chiavegatto S. 2006. Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. *Genes Brain Behavior*, 6(6): 529-539.
5. Burghardt N.S., Bauer E.P. 2013. Acute and chronic effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on fear conditioning: implications for underlying fear circuits. *Neuroscience*, 247(5): 253-272.
6. Chang CH, Hsiao YH., Chen YW., Yu YJ., Gean PW., 2015. Social isolation-induced increase in NMDA receptors in the hippocampus exacerbates emotional dysregulation in mice. *Hippocampus*, 25(4): 474-485.
7. Daw ND., Kakade S., Dayan P., 2002. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*, 15(4-6): 603-616.
8. Deakin J.F., Graeff F.G. 1991. 5-HT and mechanisms of defense. *Psychopharmacology*, 5(4): 305-315.
9. Fischer A.G., Ullsperger M. 2017. An update on the role of serotonin and its Interplay with dopamine for Reward. *Human Neuroscience*, 11: 484.



22. Steptoe A., Shankar A., Demakakos P., Wardle J. 2013. Social isolation, loneliness, and all-cause mortality in older men and women. *Proceeding of National Academy Sciences of USA*, 110(15): 5797-5801.
23. Teo A.R., Choi H Valenstein M., 2013. Social relationships and depression: ten-year follow-up from a nationally representative study. *PLoS One*, 8(4): e62396.
24. Valizadegan F., Rahimi Tesiye A., 2018. Evaluation of D1 and D2 dopamine receptors families' role in basolateral amygdala on working and reference memory. *Nova Biologica Reporta*, 5(1): 53- 64.
25. Zelikowsky M., Hersman S., Chawla M.K., Barnes C.A., Fanselow M.S., 2014. Neuronal ensembles in amygdala, hippocampus, and prefrontal cortex track differential components of contextual fear. *Journal of Neuroscience*, 34(25): 8462-8466.
26. Zlatkovic J., Todorovic N., Boskovic M., Pajovic S.B., Demajo M., Filipovic D. 2014. Different susceptibility of prefrontal cortex and hippocampus to oxidative stress following chronic social isolation stress. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 393(1-2): 43-57.
17. Lawler C.P., Prioleau C., Lewis M.M., Mak C., Jiang D., Schetz J.A., Gonzalez A.M., Sibley D.R., Mailman R.B. 1999. Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes. *Neuropsychopharmacology*, 20(6): 612-627.
18. Robbins T.W., Jones G.H., Wilkinson L.S. 1996. Behavioral and neurochemical effects of early social deprivation in the rat. *Journal of Psychopharmacology*, 10(1): 39-47.
19. Rodriguez-Romaguera J., Stuber G.D., 2018. Social isolation co-opts fear and aggression circuits. *Cell*, 173(5): 1071-1072.
20. Santini Z.I., Fiori K.L., Feeney J., Tyrovolas S., Haro J.M., Koyanagi A. 2016. Social relationships, loneliness, and mental health among older men and women in Ireland: A prospective community-based study. *Journal of Affective Disorders*, 204: 59-69.
21. Sargin D., Oliver D.K., Lambe E.K., 2016. Chronic social isolation reduces 5-HT neuronal activity via upregulated SK3 calcium-activated potassium channels. *Elife*, 5: e21416.

