

بررسی اثر سرب بر اضطراب در موش‌های صحرایی

عادل بوچانی^۱، علیرضا کمکی^۲، سیما نصری^۳

چکیده

زمینه و هدف: اضطراب یکی از اختلالات شایع اما درمان‌پذیر عصبی می‌باشد. سرب در ایجاد بعضی از اختلالات از جمله اضطراب نقش دارد. مطالعه حاضر به بررسی اثر سرب بر پدیده اضطراب در مراحل زمانی مختلف دوران تکامل رت می‌پردازد.

روش تحقیق: برای انجام این تحقیق، به آب آشامیدنی رت نژاد ویستار در سه مرحله جنینی، شیرخوارگی و پس از شیرخوارگی، 500 ppm سرب اضافه گردید؛ گروه اول، سرب را در دوران جنینی با افزایش سرب به آب آشامیدنی مادر، گروه دوم در دوران شیرخوارگی و گروه سوم در دوران بعد از شیرخوارگی تا روز ۴۲ بعد از تولد دریافت کردند. با استفاده از ماز بعلاوه مرتفع، سطح اضطراب رت‌های نری که وزن آنها به $250-300$ گرم رسیده است، بررسی گردید. برای ارزیابی داده‌ها از آنالیز واریانس و به دنبال آن از تست توکی استفاده گردید.

یافته‌ها: قرارگیری در معرض سرب سبب کاهش ورود و کاهش حضور در بازوی باز می‌شود (درصد ورود به بازوی باز، از 41% به 23% و مدت زمان ماندن، از 119 ثانیه به 60 ثانیه)؛ این تغییرات در گروهی که در دوره جنینی سرب دریافت کرده بودند، بیشتر از بقیه گروه‌ها بود ($P < 0.01$).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد که قرارگیری در معرض سرب موجب اضطراب‌زایی سرب در مرحله اولیه تکاملی حیوان می‌گردد. پژوهش حاضر تقویت‌کننده فرضیه حساس بودن سیستم عصبی مرکزی در طی مراحل اولیه رشد حیوان به اثرات زیانبار سرب می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرب، مازبعلاوه مرتفع، رت، اضطراب

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۰؛ ۱۸(۴): ۲۵۷-۲۶۴

دریافت: ۱۳۸۹/۵/۲۳ پذیرش: ۱۳۹۰/۹/۲۳

^۱ کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران

^۲ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، ایران

^۳ نویسنده مسؤل، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران

آدرس: تهران- دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۱۳۴۷۵-۰۲۱-۸۸۸۰۰۲۵۲-۰۲۱-۸۸۸۰۰۲۵۲ پست الکترونیک: s_nasri1@pnu.ac.ir

مقدمه

اضطراب، احساس مبهم دلواپسی و نگرانی است که منتشر و بسیار ناخوشایند بوده و با علائمی همانند: احساس خالی بودن معده، فشار در ناحیه سینه، تپش قلب، تعریق و سردرد همراه است (۱).

با تخریب و تحریک سیستم لیمبیک در نخستی‌ها، مشخص شده که این سیستم در اضطراب دخالت دارد و قشر پیشانی که با ناحیه پاراهیبوکامپ، شکنج سینگولیت و هیپوتالاموس مرتبط است، احتمالاً در تولید علائم اضطرابی نقش دارد. با توجه به اینکه هسته لوکوس سرولئوس و رافه عمدتاً استتالاهای خود را به دستگاه لیمبیک و قشر مخ می‌فرستند؛ بنابراین نواحی مذکور کانون توجه اکثر نظریه‌پردازان در ارتباط با مراکز مؤثر در اختلالات اضطرابی واقع می‌شوند (۲).

سرب در اثر فعالیت‌های بشر در محیط منتشر شده است. افزایش این فلز در بخش‌های مختلف اکوسیستم منجر به افزایش میزان غیر قابل اجتناب آن در زنجیره غذایی انسان می‌گردد (۳). تماس با سرب بر تکامل سیستم عصبی اثر دارد و باعث نقص‌های ریخت‌شناسی، ادراکی و رفتاری می‌شود (۴،۳). سرب با عبور از جفت می‌تواند اثرات عمیقی بر تکامل جنین داشته باشد (۵). تماس با سطوح پایین آن در دوره تکامل مغزی بر عملکرد سیستم اعصاب مرکزی اثر گذاشته و سبب ایجاد تغییراتی در عملکرد عصبی و اختلال در تکامل دندریتی و آکسونی می‌شود (۷،۶). تماس با سطوح پایین سرب در دوران شیرخوارگی منجر به اختلالات عصبی-رفتاری در کودکان می‌گردد (۸).

در مورد اثر سرب بر اضطراب در مراحل مختلف تکاملی اطلاعات کمی وجود دارد. قرارگرفتن در معرض سرب به میزان 500 ppm فقط در جنس نر موش، اثر اضطراب‌زایی نشان داده است (۹). رت‌هایی که از روز اول تولد تا ۳۰ روزگی در معرض سرب ۲٪ قرار گرفته‌اند، افزایش اضطراب را نشان داده‌اند (۱۰). رت‌هایی که از شروع رشد جنینی داخل بدن

مادر تا پایان دوره پرستاری مادر (روز ۲۵ بعد از تولد) در معرض سرب قرار گرفته‌اند، به اثر ضد اضطرابی اتانول، حساس شده و مصرف خوراکی این دارو در آنها بالا می‌رود (۱۱). اثر سرب بر موش کوچک آزمایشگاهی نشان می‌دهد که درصد مدت زمان حضور در بازوی باز ماز بعلاوه، کاهش یافته است (۱۲).

این مطالعه به منظور مقایسه میزان اضطراب‌زایی تماس با سرب در مراحل مختلف جنینی، شیرخوارگی و بعد از شیرخوارگی است.

روش تحقیق

در این پژوهش تجربی، از ۴۰ سر موش صحرایی ماده با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم از نژاد *Wistar* استفاده شد. موش‌ها در شرایط استاندارد نگهداری شدند. موش‌ها به ۸ گروه ($n=5$) شامل گروه کنترل و شم که در دوران بارداری به ترتیب آب معمولی و محلول استات سرب ۰/۰۱٪ دریافت کردند، ۳ گروه دریافت‌کننده سرب که در مراحل مختلف تکاملی جنینی (از زمان باروری تا تولد)، شیرخوارگی (از تولد تا ۲۱ روز بعد از تولد) و بعد از شیرخوارگی (از ۲۱ تا ۴۲ روز بعد از تولد) در معرض محلول استات سرب قرار گرفتند و ۳ گروه دریافت‌کننده دوزهای مختلف دیازپام (0.1 mg/kg ، 0.2 mg/kg) تقسیم شدند.

موش‌های ماده در مجاورت موش‌های نر از همان نژاد قرار گرفتند تا جفت‌گیری صورت گیرد. برای اطمینان از وقوع حاملگی، موش‌های ماده‌ای که به مدت یک شب در مجاورت موش‌های نر قرار گرفته بودند، صبح روز بعد معاینه واژینال شدند؛ به این ترتیب که موش توسط یک دست، مهار شده و با دست دیگر، به کمک یک پروب باریک، واژن از نظر وجود یا عدم وجود پلاک واژنی مورد بررسی قرار گرفت. مشاهده پلاک واژنی به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد.

برای تهیه محلول استات سرب ۰/۰۱٪، یک گرم استات سرب تهیه شده از شرکت *Merck* آلمان را در یک لیتر آب

این دستگاه از چهار بازو شامل دو بازوی باز روبروی هم و دو بازوی بسته روبروی هم تشکیل شده بود (۱۳)؛ توسط دوربین، رفتار حیوان در داخل ماز ضبط شده و نیز در کامپیوتر ذخیره شد تا برای آنالیز پاسخ‌ها بعداً مورد استفاده قرار گیرد.

حیوان ابتدا به مدت ۵ دقیقه در یک محیط ناآشنا و مسطح (که آن هم در بلندی واقع است) گذارده می‌شود. قرار گرفتن حیوان در محیط ناآشنا قبل از شروع آزمایش، تعداد دفعات ورود به بازوها را افزایش داده و در نتیجه خطاهای تصادفی کاهش می‌یابد (۱۳)؛ بعد از این مدت، حیوان فوراً در مرکز ماز قرار داده می‌شود؛ به طوری که جهت سر حیوان به سوی بازوهای بسته باشد. ورود حیوان به هر بازو، موقعی لحاظ می‌گردد که هر چهار پنجه حیوان داخل محدوده بازو قرار گیرد. طول زمان مطالعه ۱۰ دقیقه بوده و در این مدت مجموع زمان صرف شده در بازوهای باز (*OT*) و تعداد ورود به این بازوها (*OE*) ثبت می‌گردد.

شاخص اصلی و عمده که در این ماز جهت سنجش به کار می‌رود عبارت است از:

۱) مدت زمان ماندن در بازوی باز به کل زمان گذرانده در بازوها

۲) تعداد ورود به بازوی باز به کل ورودی‌ها

این دو شاخص به روش مرور فیلم ضبط شده و سنجش و نمره دادن در گروه‌های مختلف ثبت می‌گردد. داده‌های آزمایش‌ها به طور دستی ثبت و سپس توسط کامپیوتر مورد آنالیز قرار گرفت.

میزان آب مصرف شده در هر یک از گروه‌ها (میلی‌لیتر آب مصرفی در ۲۴ ساعت) در بازه زمانی (دوره ۲۱ روزه) که استات سرب و یا استات سدیم و یا در گروه کنترل، آب معمولی در اختیار حیوان قرار می‌گرفت، اندازه‌گیری شده است.

در این تحقیق، برای ارزیابی صحت کارکرد دستگاه *Plus-maze* ابتدا تأثیر دوزهای مختلف داروی دیازپام بر رفتار رت مورد بررسی قرار گرفت.

دو بار تقطیر، حل نموده و به منظور جلوگیری از رسوب و ته‌نشین شدن نمک‌های سرب غیر محلول، ۰/۴ میلی‌لیتر هیدروکلریک ۳۷ درصد اضافه شد. گلوکز برای بهبودی طعم محلول استات به آن افزوده گردید. محلول حاصل، حاوی ۱۰۰۰ ppm استات و ۵۴۷ ppm سرب بود که سطح پایینی از استات سرب محسوب شده و مطالعات زیادی نشان داده است که این غلظت از سرب در دوره تکامل مغزی، سبب ایجاد تغییراتی در عملکرد سیستم عصبی می‌گردد (۷).

در دوره جنینی، آب معمولی با یک محلول حاوی استات سرب طی ۲۱ روز جایگزین شد (۳). پس از تولد نوزادان، دوباره آب معمولی در اختیار آنها قرار گرفت؛ به این ترتیب نوزادان این حیوانات، فقط در دوران قبل از تولد در معرض سرب قرار داشتند.

برای دومین گروه دریافت کننده سرب، دریافت سرب در دوران شیرخوارگی (از تولد تا روز ۲۱)؛ یعنی از روز اول زایمان، محلول حاوی استات سرب جانشین آب معمولی شد و تا اتمام دوره شیرخوارگی که روز ۲۱ می‌باشد، ادامه داشت (۳). طی این دوره، هم مادران و هم نوزادان آنها آزادانه به محلول استات سرب دسترسی داشتند. بعد از ۲۱ روز دوباره به آنها آب معمولی داده شد و نوزادانی که از شیر گرفته شدند، در قفس‌های خود از آب معمولی استفاده کردند.

سومین گروه دریافت کننده سرب، در دوران بعد از شیرخوارگی بدین صورت سرب دریافت کردند که برای این گروه از موش‌های صحرایی، طی دوران بارداری و شیردهی، آب معمولی وجود داشت؛ اما بلافاصله بعد از اینکه نوزادان از شیر گرفته شدند؛ آب آشامیدنی با یک محلول حاوی استات سرب برای یک دوره ۲۱ روزه تعویض گردید.

بعد از رسیدن حیوانات به وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم، از فرزندان نر هر مادر به طور تصادفی، ۲ سر موش انتخاب گردید و با استفاده از تست ماز بعلاوه مرتفع (*Elevated Plus Maze*)، میزان اضطراب در گروه‌های مختلف مقایسه شد.

می‌باشند که نشان‌دهنده اضطراب کمتر است و در دوز 0.6mg/kg ، اختلاف در سطح $P < 0.05$ معنی‌دار بوده و این اختلاف در گروهی که دوز پایین دیازپام (0.3mg/kg) را دریافت کرده‌اند بیشتر است ($P < 0.01$). پس دوز پایین این دارو که کاهنده اضطراب است، تعداد ورود به بازوهای باز و همچنین زمان ماندن در این بازوها را به طور قابل ملاحظه‌ای به خصوص در دوز 0.3mg/kg افزایش داده است ($P < 0.01$) (شکل ۲: الف و ب).

دیازپام در دوزی که باعث کاهش اضطراب گردیده است، تغییری در میزان ورود به بازوی بسته ایجاد نکرده است؛ در حالی که دوز بالای این ترکیب میزان ورود به بازوی بسته را کاهش داده است که احتمالاً به دلیل خواب‌آوری این دوز دیازپام باشد (شکل ۲: ج). میزان ورود به بازوی بسته، بیانگر فعالیت حرکتی (لوکوموشن) حیوان می‌باشد. دوز بالای دیازپام در این متد، به علت کاهش فعالیت حرکتی حیوان قادر به ایجاد اثر ضد اضطرابی نمی‌باشد.

تجویز سرب، تعداد ورود به بازوهای باز (شکل ۲: الف) و زمان ماندن در بازوهای باز (شکل ۲: ب) را کاهش می‌دهد ($P < 0.05$ و $P < 0.01$). با توجه به این نتایج بیشترین تأثیر، مربوط به دریافت سرب در دوران جنینی می‌باشد ($P < 0.01$)؛ علاوه بر این تفاوت بین گروه جنینی و گروهی که بعد از شیرخوارگی سرب دریافت کرده است، از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$). در تمام شکل‌ها استات سدیم بیانگر گروهی می‌باشد که در دوران جنینی استات سدیم دریافت کرده است.

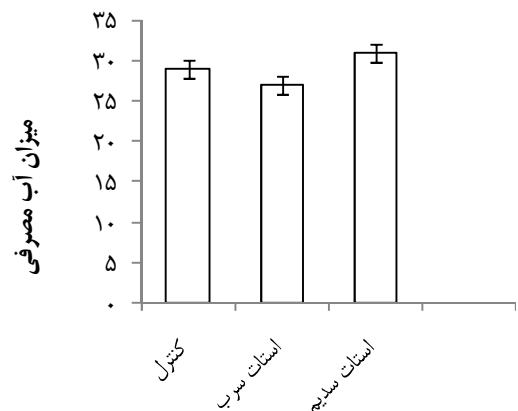
گروهی که در دوران جنینی سرب دریافت کرده است، کمترین ورود به بازوی باز را نسبت به گروه کنترل دارد ($P < 0.01$). این گروه با گروهی که بعد از شیرخوارگی سرب دریافت کرده‌اند، اختلاف دارد ($P < 0.05$)؛ همچنین در گروهی که در دوران شیرخوارگی سرب دریافت کرده‌اند، تعداد ورود به بازوی باز و نسبت به گروه کنترل کاهش یافته که سرب دریافت کرده‌اند، کاهش یافته است و هر سه گروه

دوز پایین دیازپام، کاهنده اضطراب می‌باشد. برای انجام این آزمایش به سه گروه از رت‌ها، سه دوز مختلف دیازپام (0.3mg/kg ، 0.6mg/kg ، 1.2mg/kg) تزریق کرده و رفتار هر گروه با استفاده از دستگاه *Plus-maze* مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

برای ارزیابی داده‌ها با استفاده از نرم افزار *InStat* از آنالیز واریانس (*ANOVA*) و به دنبال آن تست توکی استفاده گردید. داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است.

یافته‌ها

مقدار آب مصرفی گروه‌های مختلف با یکدیگر، که هر گروه شامل ۱۰ سر رت بود مقایسه گردید که تفاوتی با هم نداشت ($P > 0.05$)، (شکل ۱).

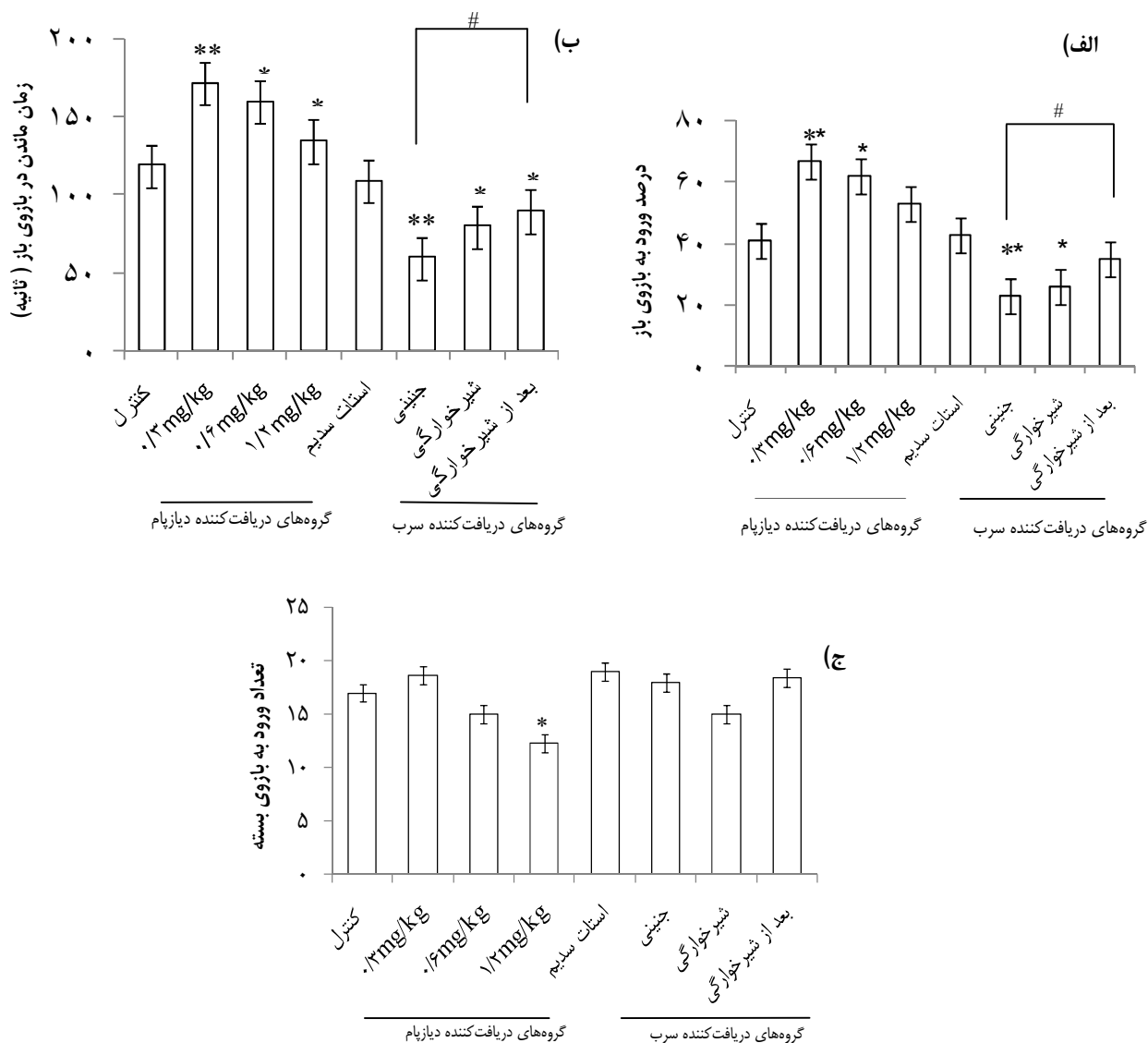


شکل ۱- مقایسه آب مصرفی در گروه‌های مختلف

نتایج حاصل از تزریق دیازپام نشان می‌دهد که در هر سه گروه دریافت‌کننده دیازپام، زمان ماندن در بازوهای باز و همچنین در گروه‌هایی که دوزهای 0.3mg/kg و 0.6mg/kg دریافت کرده‌اند، تعداد ورود به بازوهای باز افزایش یافته است و با گروه کنترل دارای اختلاف معنی‌دار است ($P < 0.05$). زمان ماندن در بازوی باز در هر سه گروهی

تجویز سرب اثری بر کاهش معنی‌دار در تعداد ورود به بازوی بسته که نشان‌دهنده فعالیت حرکتی حیوان است، ایجاد نکرد (شکل ۲: ج) که نشان می‌دهد تأثیر سرب ارتباطی به اثر این ترکیب بر فعالیت حرکتی حیوان نداشته و یک اثر اضطراب‌زایی می‌باشد.

نسبت به گروه کنترل، دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($P < 0.05$ و $P < 0.01$)؛ اما در گروهی که در زمان جینی سرب دریافت کرده است این اختلاف بیشتر است ($P < 0.01$)؛ همچنین این گروه با گروهی که بعد از شیرخوارگی سرب دریافت کرده‌اند، دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$).



شکل ۲- مقایسه زمان ماندن و تعداد ورود به بازوها در گروه‌های مختلف

(الف) نمودار درصد ورود به بازوی باز در گروه‌های مختلف. (ب) نمودار مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه‌های مختلف. (ج) نمودار تعداد ورود به بازوی بسته در گروه‌های مختلف. $P < 0.05$ * اختلاف با گروه کنترل. $P < 0.01$ ** اختلاف با گروه کنترل. $P < 0.05$ # اختلاف بین گروه‌هایی که در مراحل مختلف تکاملی سرب دریافت کرده‌اند.

بحث

علی‌رغم گزارش‌هایی که در مورد تأثیر سرب بر میزان اضطراب وجود دارد، در بررسی منابع، مقاله‌ای دال بر انجام تحقیق در مورد مقایسه اثر اضطرابی‌زایی سرب در مراحل مختلف رشد و تکامل حیوان یافت نشد؛ لذا در این تحقیق اثر اضطرابی‌زایی سرب در سه مرحله جنینی، شیرخوارگی و بعد از شیرخوارگی با استفاده از تست ماز بعلاوه مرتفع، مورد مقایسه قرار گرفت.

مطالعه اخیر نشان می‌دهد که ورود به بازوی باز ماز و مدت حضور در بازوی باز در رت‌هایی که در دوران جنینی در معرض سرب قرار گرفته‌اند نسبت به گروه‌های دیگر، بیشتر کاهش یافته است که بیانگر اضطراب بیشتر حیوان می‌باشد. سرب به آسانی از جفت عبور می‌کند؛ به این ترتیب در صورت آلودگی، تجمع سرب در بدن می‌تواند از دوران جنینی آغاز شود (۱۴-۱۶). جفت علاوه بر مسیری برای عبور سرب می‌تواند محل ذخیره آن نیز باشد (۱۷).

مغز جنین نسبت به اثرات سمی سرب حساس‌تر است. جذب سرب در دوران جنینی بیش از دوران بلوغ است؛ اگر چه احتمال میل دریافت خود بافت عصبی جنینی به سرب را نیز باید در نظر داشت (۱۵).

اثر سرب بر جنین بیش از اثر آن در دوران پس از تولد و رشد است. سرعت زیاد تکثیر سلولی، مهاجرت گروهی سلولی، القای جنینی و در جریان بودن تمایز سلولی موجب می‌شود که عوارض مسمومیت با سرب شدیدتر از عوارضی باشد که به صورت بیماری‌های مختلف در بالغین بروز می‌کند (۱۸، ۱۹).

در دوران پیش از زایمان، تماس با سرب اثر عمیق بر رفتارهای شبه اضطراب در تست ماز بعلاوه مرتفع دارد. در این دوران، سرب در هیپوکامپ نسبت به بخش‌های دیگر بیشتر تجمع می‌یابد. مطالعاتی ارتباط بین اختلال عملکردی

منابع:

هیپوکامپی و نقص‌های رفتاری را به دنبال تماس با سرب نشان می‌دهند (۱۸). تماس با سرب می‌تواند فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را در طول تکامل و میزان سروتونین در هیپوکامپ را تغییر دهد (۱۹).

مطالعاتی که بر روی مورفولوژی نورون‌های هیپوکامپ طی تجویز سرب در زمان تکامل این نورون‌ها انجام گرفته است، کاهش در طول شاخه‌های دندریتی سلول‌های گرانولی ناحیه *Dentate gyrus* و سلول‌های پیرامیدال، کاهش در تعداد شاخه‌ها و سیناپس‌های دندریتی، همچنین کاهش در طول مسیرها را نشان می‌دهند (۱۹).

در طول تکامل، رسپتور *NMDA* (*N-methyl-D-aspartic acid*) نقش مهمی در مهاجرت نورونی، ساخته شدن دندریت‌ها، سیناپتوژنیز و بقای سلول دارد. شواهد قوی در دست است که سرب مهارکننده قوی رسپتور *NMDA* است. احتمالاً مهار رسپتور *NMDA* به وسیله سرب باعث بعضی تغییرات مورفولوژیکی در حیوانات می‌شود (۲۰).

آزادسازی تحرکی نوروترانسمیتر، به علت مهار جریان کلسیم در کانال‌های کلسیمی حساس وابسته به ولتاژ، توسط سرب کاهش می‌یابد (۲۱). سرب آزادسازی تحریک‌شده گلوتامات و گابا در هیپوکامپ مختل می‌کند. این اختلالات در حیواناتی دیده می‌شود که از زمان جنینی تا زمان بلوغ در معرض سرب بوده‌اند (۲۲).

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این پژوهش، قرارگیری در معرض سرب در دوران جنینی، شیرخوارگی و بعد از شیرخوارگی سبب افزایش اضطراب می‌شود که این افزایش اضطراب در دوره جنینی بیشتر است.

- 2- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadok, *Synopsis of psychiatry behavioral sciences*. Translated by: Rezaei F, 10th ed. Tehran: Arjmand Publication: 2007. pp:150-60 [Persian]
- 3- Domino JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals. *J Toxicol Environ Health*. 1994; 42(2): 123-41.
- 4- Rice DC, Gilbert SG, Willes RF. Neonatal low-level lead exposure in monkeys; locomotor activity, schedule-controlled behavior and effects of amphetamine. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979; 51(3): 503-13.
- 5- Bressler JP, Goldstein GW. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 1991; 41(4): 479-84.
- 6- Schmitt J, Zawia N, Harry GY. GAP-43 mRNA expression in the developing rat brain. *Neurotoxicology*. 1996;17(2): 407-14.
- 7- Struzynska L, Rafotawska V. The effect of lead on dopamine, GABA and histidin spontaneous and KCL-dependent release from rat brain synaptosomes. *Acta Neurobiol Exp*. 1994; 54(3): 201-7.
- 8- Hammond B, Dietrich KN. Lead exposure in early life: Health consequences. *Rev Environ Contamm. Toxicol*. 1990; 115 : 91-124.
- 9- Soeiro AC, Gouvêa TS, Moreira EG. Behavioral effects induced by subchronic exposure to Pb and their reversion are concentration and gender dependent. *Hum Exp Toxicol*. 2007; 26(9) : 733-9.
- 10- Jaako-Movits K, Zharkovsky T, Romantchik O, Jurgenson M, Merisalu E, Heidmets LT, Zharkovsky A. Developmental lead exposure impairs contextual fear conditioning and reduces adult hippocampal neurogenesis in the rat brain. *Int J Dev Neurosci*. 2005; 23(7) : 627-35.
- 11- Virgolini MB, Cancela LM, Fulginiti S. Behavioral responses to ethanol in rats perinatally exposed to low lead levels. *Neurotoxicol Teratol*. 1999; 21(5) : 551-7.
- 12- Nieto-Fernandez FE, Ruiz A, Ntukogu N, Nodimelle L, Pryor SC. Short term lead exposure induces a stress-like response in adult mice. *Med Sci Monit*. 2006;12(10) : 325-9.
- 13- Pellow SP, Chopin S. Validation of open-closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods*. 1985; 14(3): 149-67.
- 14- Schramel P, Hasse S, Ovcâr-Pavlu J. Selenium, cadmium, lead and mercury concentrations in human breast milk, in placenta, maternal blood, and of the newborn. *Biol Trace Elem Res*. 1988; 15: 111-24.
- 15- Goyer AR. Toxic effect of metals, In: Cosarett and Doulls toxicology : the basic science of poisons. Klaassen CD, Amdur, Mo, Doull, J(eds). 5th ed. New York :McGraw-Hill companies; 1996. pp:691-736.
- 16- Domingo JL. Metal induced developmental toxicity in mammals. *J Toxicol Environ Health*. 1994 ;42(2) : 123-41.
- 17- Bartrop D, barret AJ and Dingle-JT. Subcellular distribution of lead in the rat. *J lab Clin Med*. 1971;77(5): 705-12.
- 18- Lotfi SA. Lead metabolism and it's toxicity. Tehran: Tarbiat Moddaress Univ Press; 1371. pp:56-9 [Persian]
- 19- Virgolini MB, Chen K, Weston DD, Bauter MA. Interactions of chronic lead exposure and intermittent stress: consequences for brain catecholamine systems and associated behaviors and HPA axis function. *Toxicol Sci*. 2005; 87(2): 469-82.
- 20- Alkondon M, Costa A, Radhakrishnan V, Aronstam RS, Albuquerque EX. Selective blockade of NMDA-activated channel currents may be implicated in learning deficits caused by lead. *FEBS Lett*. 1990; 261(1): 124-30.
- 21- Braga M, Pereira EFR, Albuquerque EX. Nanomolar concentration of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons . *Brain Res*. 1999; 826(1): 22-34.
- 22- Lasley SM , Green MC, Gilbert ME. Influence of exposure period on invivo hippocampal glutamate and GABA release in rats chronically exposed to lead. *Neurotoxicol*. 1999; 20(4): 619-30.

Effects of lead (Pb) exposure on anxiety in rats

A. Boochani¹, A. Komaki², S. Nasri³

Background and Aim: Anxiety is one of the most common but treatable mental disorders. Lead (Pb) seems to be involved in the etiology of some psychological disorders including anxiety. This study investigated the effects of chronic Pb exposure on anxiety during different stages of rat's development.

Materials and Methods: In order to conduct this study, Wistar rats were exposed to 500 ppm of lead (Pb) in their drinking water in the three stages: embryonic, pre-weaning, and post-weaning stages. The first group received Pb since the beginning of their embryonic stage until the end of this period through addition to the drinking-water of their mothers. The second group received it from their birth until weaning, and the third group from weaning until 42nd day after birth. By using elevated plus-maze anxiety level in the male rats, each weighing 250-300 g, was studied. For data analysis, variance analysis followed by Tukey test was used.

Results: Exposure to Pb can decrease the entrance into and staying at open arms exploration (from 41% to 23%), and staying time (from 119 to 60 S). These changes in the embryonic group was greater than the other groups ($P < 0.01$)

Conclusion: It was found that Pb exposure during developmental stage has an anxiogenic effect on rats during their first developmental stage. The present study supports the hypothesis that animals are sensitive to neurotoxic effects of Pb exposure in the early stages of developmental period of the central nervous system.

Key Words: Lead (Pb), Elevated plus-maze (EPM), Rat, Anxiety

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2012; 18 (4):257-264

Received: August 14, 2010 Accepted: December 14, 2011

¹ Msc of Biology Department, Payamenoor University, Iran

² Assistant Professor, Department of Physiology, School of medicine, Hamedan University of Medical Sciences, Iran

³ Corresponding author, Assistant Professor, Department of Biology, Payam Noor University, Iran s_nasri1@pnu.ac.ir