

بررسی اثر داروی آتورواستاتین بر افسردگی توسط مدل شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی نر گنادکتومی شده

مهروز رضانی متقاعد^۱، نسرین حیدریه^{۲*}، مریم خوش سخن^۲

چکیده

مقدمه: افسردگی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی است و داروهای مختلفی می‌توانند بر آن اثر داشته باشد. با توجه به نقش متفاوت غدد جنسی در پدیده‌های مختلف فیزیولوژیک از جمله افسردگی، هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی آتورواستاتین (کاهنده چربی خون) بر افسردگی توسط مدل شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی نر گنادکتومی شده است.

روش بررسی: این مطالعه تجربی بر روی ۲۴ موش‌های سوری نر کوچک نژاد NMRI در محدوده وزنی ۳۵-۳۰ گرم انجام شد. حیوانات به‌طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شدند (n=۸). گروه‌ها شامل گروه گنادکتومی نشده، گنادکتومی دریافت کننده DMSO و گنادکتومی دریافت کننده داروی آتورواستاتین بودند. ابتدا موش‌ها گنادکتومی شده و در هفته بعد از گنادکتومی تیمارها نیم ساعت قبل از تست و به صورت داخل صفاقی انجام گرفت سپس افسردگی توسط تست شنای اجباری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تست موش‌ها به داخل یک استوانه شیشه‌ای (ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱۲ سانتی‌متر) که تا ارتفاع ۸ سانتی‌متری آن از آب 1 ± 25 درجه سانتی‌گراد پر شده بود، انداخته می‌شدند. در طی ۱۰ دقیقه بی‌حرکتی، شنا و یا بالا رفتن از دیواره بررسی و ثبت می‌گردید. داده‌ها با آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی به کمک نرم‌افزار SPSS تحلیل شد.

نتایج: تزریق داخل صفاقی داروی آتورواستاتین (۴۰ mg/kg) به طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی در موش‌های گنادکتومی دریافت کننده دارو یا حلال DMSO در تست شنای اجباری را افزایش داد. از طرفی گنادکتومی سبب افزایش افسردگی نسبت به موش‌های سالم گردید ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد که آتورواستاتین سبب افزایش دو برابری افسردگی در موش‌های گنادکتومی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، تست شنای اجباری، آتورواستاتین، گنادکتومی، رت

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم

۲،۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم، قم

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۲۳۵۹۳۲۶۴، پست الکترونیکی: nheidarieh@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۲۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۰/۲۳

مقدمه

اختلال افسردگی عبارت است از یک یا چند حمله افسردگی شدید که بیمار دچار این حمله، یا نوعاً افسرده است، یا علاقه‌اش را به اکثر فعالیت‌ها از دست داده است. علاوه بر این موارد، باید حداقل چهار علامت از فهرستی شامل تغییرات اشتها، وزن، خواب، فعالیت و همچنین فقدان انرژی، احساس گناه، مشکل در تفکر، تصمیم‌گیری و افکار عود کننده مرگ یا خودکشی را هم داشته باشد و حداقل دو هفته ادامه پیدا کند (۱)؛ به عبارت دیگر افسردگی یک اختلال عودکننده یا مزمن خلق و خوی است که عملکرد اجتماعی و اقتصادی حدود ۱۲۱ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر خود قرار داده است (۲).

آتورواستاتین از ترکیبات استاتین‌ها است که نسبت به سایر اعضای این خانواده دارای عوارض جانبی کمتر و اثربخشی بیشتری است. این دسته از داروها جلوی تولید آنزیمی به نام HMG-COA ردوکتاز را می‌گیرند. این آنزیم در تولید کلسترول نقش اساسی ایفا می‌کند. آتورواستاتین جهت کاهش کلسترول و سایر انواع چربی تجویز می‌شود. همچنین ریسک بیماری‌های قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد (۳). استاتین‌ها به صورت مستقیم با مهار بیان ژن‌های التهابی عملکرد ضدالتهابی دارند به گونه ای که پس از درمان استاتینی بیان ژن‌های التهابی تغییر می‌کند (۴).

آزمون شنای اجباری (Forced swim test) از جمله مدل‌های فارماکولوژیک حیوانی بسیار رایج جهت برآورد اثرات ضدافسردگی ترکیبات شیمیایی و گیاهی مختلف در جوندگان (مثل موش سوری) است. این روش به تأثیر تمام داروهای ضدافسردگی حساس است (۵). بر اساس مطالعات صورت گرفته توسط Kaplan و همکاران در سال ۱۹۹۸، در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را، متوقف می‌نماید و درمانده و بی‌حرکت می‌گردد (۶).

هیپوکامپ یکی از مناطق مغز است که در حافظه و یادگیری تصویری، شفاهی، متنی و فضایی درگیر بوده و در دوره

افسردگی دچار اختلال می‌شود. همچنین هیپوکامپ نقش مهمی در پردازش احساسات به واسطه اتصالات عصبی به مناطق مختلف مغز از جمله به تالاموس، قشر پیشین مغز، آمیگدال و بازال گانگلیا دارد (۷). ضمناً مکان اصلی عمل آندروژن‌ها برای میانجیگری رفتار اضطراب است. گنادکتومی، تحریک‌پذیری نورونی و تراکم سیناپسی را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد و آسیب‌پذیری سلول به مرگ را افزایش می‌دهد، جایگزینی آندروژن‌ها این اثرات را معکوس می‌کند. خارج کردن بیضه‌ها (گنادکتومی) که منبع اصلی آندروژن‌ها است، باعث کاهش تستوسترون و در نتیجه افزایش رفتار اضطرابی و ترس و همچنین افسردگی می‌شود. با توجه به اینکه در مغز پی‌ساز نورواستروئیدها کلسترول است (۸)؛ بنابراین با حذف منبع مرکزی نورواستروئیدها توسط اتورواستاتین و حذف منبع محیطی نورواستروئیدها (گنادکتومی)، هدف از این مطالعه، بررسی اثر آتورواستاتین بر افسردگی توسط مدل شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی نر گنادکتومی شده است.

روش بررسی

حیوانات آزمایشگاهی

جهت انجام این آزمایش از ۲۴ عدد موش سوری نر بالغ نژاد NMRI با محدوده وزنی ۳۵-۳۰ گرم و محدود سنی ۲ ماهه که از انستیتو پاستور کرج تهیه شده بودند در حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی واحد قم با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند و در مدت نگهداری آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفته و دما در حد 22 ± 2 تنظیم گردید. در این مطالعه بر رعایت استانداردهای نگهداری حیوانات آزمایشگاهی تأکید شده است، زیرا شرایط نگهداری حیوان تأثیرات فیزیولوژیک و سایکولوژیک مشخصی بر جوندگان دارد و این لزوم توجهات علمی و انسانی را مشخص می‌سازد (۹).

گروه‌بندی حیوانات

جهت گروه‌بندی، ابتدا موش‌های آزمایشگاهی را با ترازوی فوق حساس وزن می‌کنیم. سپس آن‌ها را به طور تصادفی

محدوده زمانی (۵ دقیقه) به طور هر ۱۵ ثانیه ثبت گردید که نوع حرکات شامل شنا، برخورد به دیواره و بی‌حرکتی است.

نحوه امتیاز بندی حرکات حیوانات به شرح زیر می‌باشد:

۱. Immobility (بی‌حرکتی): مدت زمانی که حیوان بی‌حرکت می‌ماند.

۲. Climbing (بالارفتن): مدت زمانی که حیوان از دیواره استوانه بالا می‌رود.

۳. Swimmig (شنا کردن): مدت زمانی که حیوان شنا می‌کند. روش گونادکتومی کردن: حیوانات با اثر بی‌هوش می‌شوند. ۱Cm شکاف عرضی در اسکروتوم ایجاد می‌شد و پوست عقب کشیده شد تا بیضه‌ها نمایان شوند. بیضه‌ها با فشار ملایمی در ناحیه لگنی قرار گرفتند. شریان اسپرماتیک فشرده می‌شد و بیضه‌ها برداشته شدند. سپس اپی دیدیم و وازدفران به درون اسکروتوم منتقل و محل شکاف با نخ بخیه و سوزن جراحی بخیه زده می‌شد (۱۰). دو هفته پس از گنادکتومی موش‌ها تست می‌شدند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ورژن ۱۷ و روش آماری تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون مقایسه زوج‌ها (Paired Samples Test) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و سطح معنی‌دار در همه این حالات $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم‌افزار Excel صورت گرفته و نمودارهای میانگین به صورت $Mean \pm SEM$ نمایش داده شد.

نتایج

اثر آتورواستاتین بر بی‌حرکتی در موش‌های سالم و گنادکتومی شده

نتایج نشان داد که در موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO نسبت به موش‌های سالم دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در بی‌حرکتی نشان داده‌اند ($p < 0.001$).

همچنین موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده آتورواستاتین ۴۰ mg/kg نسبت به موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در بی‌حرکتی نشان داده‌اند ($p < 0.001$).

انتخاب کرده و در ۳ گروه به شرح زیر قرار داده شدند. در هر گروه هشت سر موش سوری قرار داده شد ($n=8$).

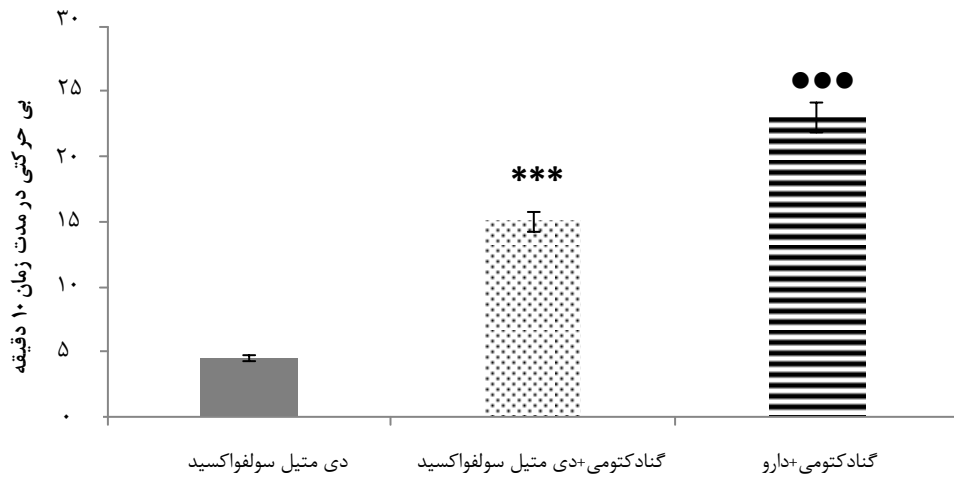
۱. گروه گنادکتومی نشده دریافت‌کننده حلال یا دارو DMSO: شامل موش‌های سالمی بودند که حلال آتورواستاتین یا DMSO را به مقدار ۰/۳ cc را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و ۳۰ دقیقه بعد تحت آزمون شنای اجباری قرار می‌گرفتند.

۲. گروه گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO: شامل موش‌هایی بود که گونادکتومی شده بودند و حلال آتورواستاتین یا DMSO را به مقدار ۰/۳ cc را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و ۳۰ دقیقه بعد تحت آزمون شنای اجباری قرار می‌گرفتند.

۳. گروه گنادکتومی دریافت‌کننده داروی آتورواستاتین: شامل موش‌هایی بود که گونادکتومی شده بودند و داروی آتورواستاتین با دوز ۴۰ mg/kg را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند و ۳۰ دقیقه بعد تحت آزمون شنای اجباری قرار می‌گرفتند.

تست شنای اجباری: این تست یکی از معتبرترین و رایج‌ترین تست‌های حیوانی برای بررسی افسردگی است. آزمون شنای اجباری به این صورت بود که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۸ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر می‌شود و جانور از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری و با ملایمت درون آب قرار داده می‌شود. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن در نظر گرفته می‌شود. کل زمان آزمایش شنای اجباری ۱۰ دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌شود. پس از ۲ دقیقه حرکات موش تحت نظر گرفته می‌شود، به طوری که زمان‌هایی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نمی‌داد، با کروномتر اندازه‌گیری و ثبت می‌شود.

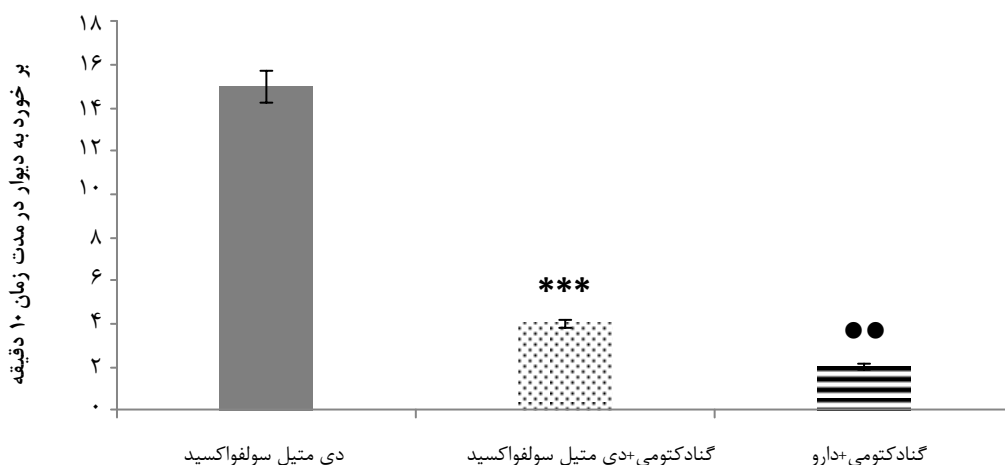
ما در این مطالعه در طی زمان ۱۰ دقیقه (دو تا ۵ دقیقه) زمان حرکات حیوانات را ثبت کردیم؛ و این حرکات در این دو



نمودار ۱: اثر آتورواستاتین بر بی حرکتی در موش‌های سالم و گنادکتومی شده

نتایج نشان داد که در موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO نسبت به موش‌های سالم دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در برخورد به دیوار نشان داده‌اند ($p < 0.001$). همچنین موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده آتورواستاتین ۴۰ mg/kg نسبت به موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در برخورد به دیوار نشان داده‌اند ($p < 0.01$).

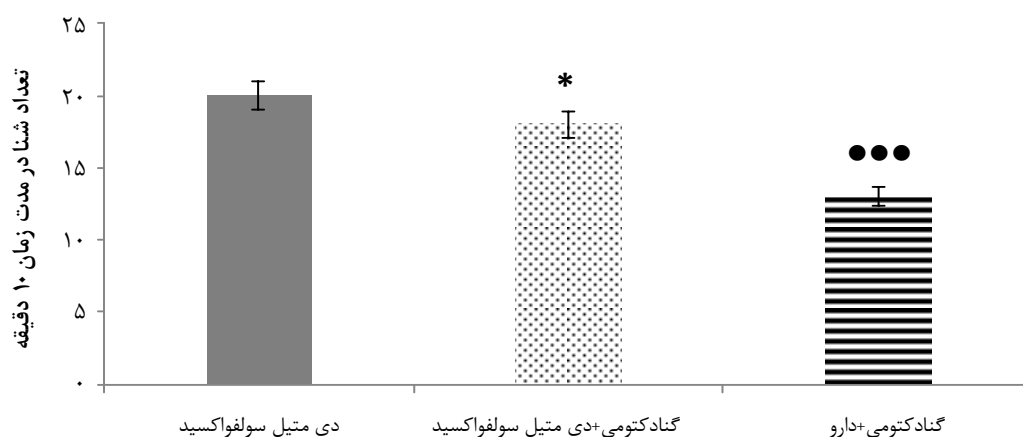
موش‌های سوری سالم و گنادکتومی شده، نیم ساعت قبل از تست شنای اجباری، حلال دارو یا DMSO (۰/۳cc) و آتورواستاتین (۴۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. در تست شنای اجباری به مدت ۱۰ دقیقه، تعداد بی‌حرکتی بررسی و ثبت می‌گردید. نمودارها نشان‌دهنده میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشند. اثر آتورواستاتین بر برخورد به دیوار در موش‌های سالم و گنادکتومی شده



نمودار ۲: اثر آتورواستاتین بر برخورد به دیوار در موش‌های سالم و گنادکتومی شده

نتایج نشان داد که در موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO نسبت به موش‌های سالم دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در تعداد شنا نشان داده‌اند ($p < 0.05$)*. همچنین موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده آتورواستاتین ۴۰ mg/kg نسبت به موش‌های گنادکتومی دریافت‌کننده DMSO کاهش معنی‌داری را در تعداد شنا نشان داده‌اند ($p < 0.01$)*.

موش‌های سوری سالم و گنادکتومی شده، نیم ساعت قبل از تست شنای اجباری، حلال دارو یا DMSO (۰/۳cc) و آتورواستاتین (۴۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. در تست شنای اجباری به مدت ۱۰ دقیقه، تعداد بی‌حرکتی بررسی و ثبت می‌گردید. نمودارها نشان‌دهنده میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشند. اثر آتورواستاتین بر تعداد شنا در موش‌های سالم و گنادکتومی شده



نمودار ۳: اثر آتورواستاتین بر مدت‌زمان شنا در موش‌های سالم و گنادکتومی شده

بهداشت جهانی بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در دنیا از افسردگی رنج می‌برند (۱۱).

عموماً برای درمان افسردگی اساسی از داروی ضدافسردگی و روان‌درمانی توأم استفاده می‌گردد. داروهای سه حلقه‌ای از رایج‌ترین داروهای درمان افسردگی می‌باشند که عوارض شناخته شده بسیاری به‌ویژه عوارض آنتی کولینرژیک، افت فشارخون وضعیتی، اختلالات خواب و اختلالات جنسی به دنبال استفاده این داروها ایجاد می‌شود (۱۲).

برخی داروها نیز جهت بیماری‌های خاص تجویز می‌شوند که می‌توانند بر افسردگی بگذارند به عنوان مثال استاتین‌ها جزء داروهای کاهنده کلسترول خون بوده که به واسطه مهار آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلووتاریل کوآنزیم-آ (HMG-CoA) ردوکتاز، سبب کاهش سنتز کلسترول در کبد می‌شوند (۱۳).

موش‌های سوری سالم و گنادکتومی شده، نیم ساعت قبل از تست شنای اجباری، حلال دارو یا DMSO (۰/۳cc) و آتورواستاتین (۴۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت می‌کردند. در تست شنای اجباری به مدت ۱۰ دقیقه، مدت‌زمان شنا بررسی و ثبت می‌گردید. نمودارها نشان‌دهنده میانگین \pm انحراف معیار استاندارد (Mean \pm SEM) می‌باشند.

بحث

افسردگی یک بیماری رایج ناتوان‌کننده و خطرناک می‌باشد که زندگی شخص و رفتار او را متأثر نموده و بسیاری از مردم را در اقصی نقاط دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهد. دوری گزیدن از خانواده و دوستان، نداشتن انگیزه، اختلالات میل جنسی، اختلالات خواب (در ۷۵ درصد موارد)، خلق افسرده و عدم لذت از علائم کلیدی افسردگی می‌باشند. بر اساس آمار سازمان

مورد حضور و عدم حضور هورمون تستوسترون نشان می‌دهد که تستوسترون و متابولیت‌های تستوسترون سبب کاهش اضطراب به طور مشخص می‌شود (۱۹).

گزارش شده است که در موش‌های نر گنادکتومی شده غلظت تستوسترون و نیز رفتارهای تهاجمی کاهش می‌یابد. نشان داده است که گنادکتومی باعث کاهش مدت زمان شنا در موش‌های افسرده تحت شنای اجباری می‌شود (۲۰). تستوسترون در بیان ترس و هیجان نقش دارد. به عبارت دیگر این هورمون دارای اثرات ضد اضطرابی است و کمبود آن باعث افزایش معنی‌داری در رفتار ترس موش‌های صحرایی نر می‌شود. به نظر می‌رسد، اثر ضد اضطرابی تستوسترون با مداخله در عملکرد آمیگدال و هیپوکامپ صورت می‌گیرد. این هورمون با واسطه سیستم گابا_B ترس را مهار می‌کند (۲۱). مطالعات Hasler و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان داده است که عمده علائم افسردگی در اثر کاهش عملکرد ناقل‌هایی همچون نورآدرنالین (نور اپی نفرین)، سروتونین یا ۵-هیدروکسی تریپتامین، دوپامین، گلوتامات و گابا ایجاد می‌شوند؛ بنابراین داروهایی هم که سبب افزایش این ناقل‌های عصبی در مغز شوند، اثرات ضدافسردگی را از خود نشان می‌دهند (۲۲).

گابا (گاما آمینو بوتیریک اسید) مهم‌ترین نوروترنس‌میتور مهارى در مغز است. گیرنده‌های گابا به سه دسته $ABAG_A$ ، $ABAG_B$ و $ABAG_C$ تقسیم می‌شوند. گیرنده‌های $ABAG_A$ به کانال‌های کلر متصل می‌شود، در حالی که گیرنده $ABAG_B$ با اتصال به پروتئین موجب کاهش ورود کلسیم و یا افزایش جریان پتاسیم می‌شود (۲۳).

در این زمینه، Sequeira و همکاران در مطالعات خود طی سال ۲۰۰۹ نشان داده‌اند که غلظت گابا در بخش پیشانی و بخش پس سری در طی افسردگی حاد افزایش می‌یابد (۲۴). Poulter و همکاران نیز در سال ۲۰۱۰ این گونه بیان کردند، بعد از تجویز حاد سیتالوپرام، گابا در بخش پس سری مغز افزایش یافته است (۲۵).

در خصوص اثر ضدافسردگی گیرنده‌های گابا_B ترس دو فرضیه متفاوت وجود دارد. Rajkowska و همکاران در سال

استاتین‌ها تولید اکسید نیتریک (NO) را افزایش می‌دهند (۱۴). میانجی عصبی نیتریک اکساید گازی شکل به روش آنزیمی بعد از فعال شدن نیتریک اکساید سنتاز از آل آرژنین ساخته می‌شود (۱۵). نیتریک اکساید یک نوروترانسمیتر برگشتی است که در ناحیه هیپوکامپ به طور وسیعی تولید می‌شود و عمل اصلی آن در فعال کردن سیناپس‌ها و آزاد کردن نوروترانسمیترهایی از قبیل سروتونین دوپامین و گلوتامات می‌باشد (۱۶). بنابراین با توجه به عوارض داروهای ضدافسردگی و اثرات داروی آتورواستاتین بر آزادسازی نوروترانسمیترها، در این پژوهش اثرات ضدافسردگی داروی آتورواستاتین مورد بررسی قرار گرفته است.

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که گنادکتومی کردن موش‌های سوری سبب افزایش افسردگی می‌شود. از طرفی آتورواستاتین در موش‌های گنادکتومی شده سبب افزایش افسردگی می‌شود که دو برابر موش‌های سالم است.

تحقیقات مختلف نشان می‌دهند که رفتارهای اضطرابی به عنوان رفتاری پیچیده توسط بخش‌های مختلف سیستم عصبی مانند هیپوکامپ، آمیگدال تنظیم و تعدیل می‌گردند (۱۷)، اما آنچه که امروزه به عنوان یک سؤال فرا روی محققان قرار گرفته، شناسایی عوامل و مکانیسم‌هایی است که در بروز این رفتارها مؤثر هستند. هورمون‌های جنسی از عوامل مهم تاثیرگذار بر فرآیندهای اضطراب در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. مطالعات نشان داده است که یکی از علل بارز تفاوت در رفتارهای اضطرابی بین جنس نر و ماده، هورمون‌های جنسی از جمله تستوسترون می‌باشد (۱۸). هورمون تستوسترون نه تنها بر حجم مغز و ساختارهای مغزی تأثیر می‌گذارد بلکه موجب تغییراتی در رفتار، به ویژه اضطراب می‌گردد و این عمل را با تأثیر بر ساختارهای مغزی مانند میگدال انجام می‌دهد. ارتباط بین جنسیت و اختلالات اضطرابی در مطالعات مختلفی تأیید شده است. معمولاً اضطراب جنس ماده در مقایسه با جنس نر بیشتر می‌باشد و احتمال ابتلای به افسردگی بعد از بروز اختلالات اضطرابی در زنان بیشتر از مردان می‌باشد. استروژن و تستوسترون در پاسخ‌های دوگانه جنسی به اضطراب نقش دارند. مطالعات در

از سوی مطالعات Maleki و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داده است که اثر سروتونین بر روی جریان گابا A را می‌توان با آگونیست سروتونینی 5-HT 2A/2C تقلید نموده و توسط آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها بلوکه نمود و توسط آنتاگونیست‌های این گیرنده بلوکه نمود که همگی دال بر ارتباط قوی بین سیستم سرونوترژیک با سیستم گابائریژیک بوده و به عبارتی گیرنده‌های 5-HT 2A/2C نقش برجسته‌ای در تنظیم گیرنده‌های سرونوترژیک بر روی گیرنده‌های گابا A ایفا می‌کند (۳۳)؛ بنابراین احتمالاً سیستم‌های سرونوترژیک و گابائریژیک در بروز اثر ضدافسردگی داروی آتورواستاتین نقش بسزایی دارند.

Renard و همکاران طی مطالعات خود در سال ۲۰۰۵ به افزایش کاتکول آمین‌هایی نظیر اپی‌نفرین و نور اپی‌نفرین در شرایط اضطراب و افسردگی اشاره داشتند. بر اساس این مطالعه در موش‌های نر و ماده محرومیت از مادر باعث افسردگی شده و روی پاسخ‌های بخش مرکزی غدد آدرنال تأثیر گذاشته و در میزان نور اپی‌نفرین و اپی‌نفرین تغییراتی ایجاد می‌کند (۳۴). علاوه بر این پژوهش‌های Comeran و همکاران نیز مطرح کننده افزایش معنی‌دار میزان نوراپی‌نفرین و تغییر در عملکرد سیستم نورآدرنرژیک در اختلالات افسردگی می‌باشد (۳۵). نوراپی‌نفرین نوروترانسمیتری تحریکی است که بر خلق و خو تأثیرگذار است. افزایش نوراپی‌نفرین می‌تواند منجر به اضطراب و افزایش افسردگی می‌شود (۳۶).

در این خصوص بر اساس نتایج مطالعات Kandasamy و همکاران در سال ۲۰۱۱، داروی آتورواستاتین دارای اثرات سودمند بر بهبود عملکرد نور اپی‌نفرین دارد (۳۷). همچنین نتایج مطالعات Sabogal و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد، درمان با داروی آتورواستاتین سبب افزایش جمعیت عصبی آمینرژیک به خصوص نور اپی‌نفرین شده و موجب بروز اختلالات عصبی می‌شود (۳۸). بر این اساس در این مطالعه نیز احتمالاً داروی آتورواستاتین موجب افزایش نوراپی‌نفرین و افزایش افسردگی گردیده است.

۲۰۰۷، دریافتند که درمان مزمن با داروهای ضدافسردگی موجب افزایش گیرنده گابا B می‌شود، در حالی که تعداد گیرنده‌های گابا A در کورتکس فرونتال تغییر نمی‌کند یا حتی کاهش می‌یابد (۲۶).

بر اساس نتایج مطالعات دیگری که در سال ۲۰۰۵ توسط Momberea و همکاران صورت پذیرفت، هیپوترمی ناشی از تجویز باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) در موش سوری با تجویز داروهای افسردگی افزایش می‌یابد (۲۷).

در این خصوص بر اساس مطالعات Sabogal و همکاران در سال ۲۰۱۲، آتورواستاتین با افزایش فعالیت گابا اثرات عصبی داشته و برای جلوگیری از اختلالات عصبی مفید می‌باشد (۲۸) که با یافته‌های مطالعه مذکور سازگار نیست.

بسیاری از داروهای ضدافسردگی، در جهت افزایش مقدار سروتونین در سیناپس‌ها عمل می‌کنند (۲۹). از جمله این داروها، ممانعت کنندگان بازجذب انتخابی سروتونین هستند که غلظت این نوروترانسمیتر را در سیستم اعصاب مرکزی افزایش می‌دهند. به این ترتیب، می‌توان نتیجه گرفت که به احتمال قوی، کاهش سروتونین در مغز، باعث بروز افسردگی می‌گردد (۳۰).

از طرفی مطالعات Rezaie و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان می‌دهد که گیرنده‌های گابا B در نورون‌های سروتونینی و کاتکول آمینی ساقه مغز وجود دارد. شواهد موجود در مورد تداخل سیستم‌های گابائریژیک و سرونوترژیک حاکی از آن است که این دو تأثیرات نا متقابلی بر یکدیگر می‌گذارند، به طوری که سروتونین از طریق گیرنده سروتونینی پیش سیناپسی موجب کاهش گابا و متعاقباً انتقال عصبی ناشی از گیرنده گابا کاهش می‌گردد (۳۱).

از سوی Bhagwagar و همکاران در طی مطالعات خود در سال ۲۰۰۴ نشان داده‌اند که اثر سروتونین بر روی جریان گابا B را می‌توان با آگونیست سروتونینی 5-HT 2A/2C متضاد نمود که همگی دال بر ارتباط بین سیستم سرونوترژیک با سیستم گابائریژیک بوده و به عبارتی گیرنده‌های 5-HT 2A/2C نقش برجسته‌ای در تنظیم گیرنده‌های سرونوترژیک بر روی کانال‌های گابا B ایفا می‌کنند (۳۲).

کردن کانال‌های کلسیمی اعمال می‌کند (۴۱).
احتمالاً در این تحقیق آتورواستاتین، با افزایش کلسیم داخل سلولی سبب افزایش افسردگی شده است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه داروی آتورواستاتین سبب افزایش افسردگی در موش‌های سالم شده است که این اثر احتمالاً از طریق مکانیسم‌های افزایش نورایی نفرین و کلسیم داخل سلولی می‌باشد.
همچنین گنادکتومی کردن سبب افزایش افسردگی گردید که نشان دهنده اثر هورمون جنسی بر کاهش افسردگی است و در موش‌های گنادکتومی شده، تیمار شده با آتورواستاتین افزایش افسردگی دو برابر شده است.

کانال‌های کلسیم به خصوص انواع وابسته به ولتاژ آن، نقش مهمی در بروز برخی رفتارها دارند. برای مطالعه دخالت این دسته از کانال‌ها، معمولاً مسدودکننده‌های کانال کلسیم بیشترین کاربرد را دارند. در این زمینه نتایج مطالعات حاکی از آن است که تجویز داروهای مسدودکننده کانال کلسیم موجب کاهش زمان بی‌حرکتی در مدل‌های حیوانی می‌شود (۳۹). به علاوه بر اساس مطالعات صورت گرفته توسط Aburawi و همکاران در سال ۲۰۰۷، اثر ضدافسردگی مسدودکننده‌های کانال کلسیم نشان داده شده است؛ به عبارت دیگر فعال شدن کانال کلسیم موجب افسردگی می‌گردد (۴۰). در این زمینه Kwang و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر اساس مطالعات خود اظهار داشتند که در شرایط آزمایشگاهی آتورواستاتین اثرات خود را از طریق افزایش سطح کلسیم داخل سلولی یا فعال

References:

- 1- Lazarou C, Kouta C, Kapsou M, Kaite C. *Overview of depression: epidemiology and implications for community nursing practice*. Br J Community Nurs 2011; 16(1): 41-7.
- 2- Eickhoff M, Kovac S, Shahabi P, Ghadiri MK, Dreier JP, Stummer W, et al. *Spreading depression triggers ictaform activity in partially disinhibited neuronal tissues*. Experimental Neuro 2014; 253: 1-5.
- 3- Gyeong NS, Taek SY. *Crystal forms of atorvastatin*. Arch Pharm Res 2009; 1(32): 933-6.
- 4- Yan-Wang A, HeChang A, JunZou BC, XinJin B, Zhongquan QI. *The effect of atorvastatin on m-RNA levels of inflammatorygenes expressionin human peripheral blood lymphocytes by DNA microarray*. Biomed Pharmacother 2011; 65(2): 118-22.
- 5- Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. *Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity* *Psychopharmacology*. 2005; 177(3): 245-55.
- 6- Kaplan & Sadock. *Synopsis of psychiatry*. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1988: pp.524-73.
- 7- Rowland DC, Weible AP, Wickersham IR, Wu H, Mayford M, Witter MP, Kentros CG. *Transgenically targeted rabies virus demonstrates a major monosynaptic projection from hippocampal area CA2 to medial entorhinal layer II neurons*. J Neurosci 2013; 33(37): 14889-98 .
- 8- Edinger KL, Frye CA. *Testosterones antianxiety and analgesic effect may be due in part to actions of its 5 α -reduced metabolites in the hippocampus*. Psychoneuroendocrino-logy 2005; 22: 418-30.

- 9- Balcombe JP. *Laboratory environment and rodents' behavioral needs: a review*. Lab animals 2006; 40(3): 217-35.
- 10- King J, Oliveira LD, Washington LD, Patel N. *Deficits in testosterone facilitate enhanced fear response*. Psychoneuroendocrino 2005; 30(4): 333-43.
- 11- Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. *Beyond the monoaminergic hypothesis: Neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression*. Philos. Trans R Soc Lond B Biol Sci 2012; 367(1601): 2485-94.
- 12- Tripathi Adarsh, Ajit Avasthi, Avinash Desousa, Dipesh Bhagabati, Nilesh Shah, Roy Abraham Kallivayalil. *Prescription pattern of antidepressants in five tertiary care psychiatric centres of India*. Indian J Med Res 2016; 143(4): 507-13.
- 13- Arboix A, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Targa C, Balcells M, Massons J. *Pretreatment with statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia?* BMC Neurol 2010; 10(1): 47.
- 14- Kumar Sampath, Sujeetha Purushothaman, Papitha Ponnaiya, Keerthi Kishor, Vijaya Anand. *Role of Atorvastatin on Endothelial Cells and Endothelial Progenitor Cells in Cardiovascular Disease*. J Appl Pharmaceutical Scie 2016; 6(06): 151-54.
- 15- Moazzami K, Emamzadeh Fard S, Shabani M. *Anticonvulsive effect of atorvastatin on pentylenetetrazole-induced seizures in mice: the role of nitric oxide pathway*. Fundam Clin Pharmacol 2013; 27(4): 92-387.
- 16- Bradley SA, Steinert JR. *Characterisation and comparison of temporal release profiles of nitric oxide generating donors*. J Neuroscience Methods, 2015; 245: 116-24.
- 17- Palomares-Castilloa E, Hernandez-Pérez OR, Pérez- Carreraa D, Crespo-Ramreza M, Fuxe K, Pérez dela Moraa M. *The intercalated paracapsular islands as a module for integration of signals regulating anxiety in the amygdala*. Brain Res, 2012; 1476: 211-34.
- 18- Navabi P. *The effects of zinc administration and its interaction with dexamethasone on anxiety like and depressive behavior levels in adult male rats[dissertation] Ahvaz (khuzestan)*. Shahid Chamran Univ 2011.
- 19- Giltay EJ, Enter D, Zitman FG, Penninx BWJH, Pelt JV, Spinoven PH, et al. *Associations with depression, anxiety disorders, and antidepressant use in a large cohort study*. J Psychosom Res 2012; 72(3): 205-13.
- 20- Bakhtiari Negar Kayedi, Hooman Eshagh Harooni, Ahmad Ali Moazedi, Mohammad Mohammadi, *Effect of zinc chloride on anxiety and its interaction with the androgenic system in adult male rats*. Physio Pharmacol 2014; 18(2): 249-58.
- 21- Janhunen S, Ahtee L. *Differential nicotinic regulation of the nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic pathways: implications for drug development*. Neuroscience & Biobehavioral Rev 2007; 31(3): 287-314.

- 22- Hasler G. *Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?* World Psychiatry 2010; 9(3): 155-61.
- 23- Northoff1 Georg, Etienne Sibille. *Cortical GABA neurons and self-focus in depression: a model linking cellular, biochemical, and neural network findings.* Mol Psychiatry 2014; 19(9): 959.
- 24- Sequeira A, Mamdani F, Ernst C, Vawter MP, Bunney WE, Lebel V, et al. *Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression.* PLoS ONE 2009; 4(8): e6585.
- 25- Poulter MO, Du L, Zhurov V, Palkovits M, Faludi G, Merali Z, et al. *Altered Organization of GABA(A) Receptor mRNA Expression in the Depressed Suicide Brain.* Front Mol Neurosci 2010; 29(3): 3.
- 26- Rajkowska G, O'Dwyer G, Teleki Z, Stockmeier CA, Miguel-Hidalgo JJ. *GABAergic neurons immunoreactive for calcium binding proteins are reduced in the prefrontal cortex in major depression.* Neuropsychopharmacology 2007; 32(2): 471-82.
- 27- Mombereau C, Kaupmann K, Gassmann M, Bettler B, van der Putten H, Cryan JF. *Altered anxiety and depression-related behaviour in mice lacking GABAB(2) receptor subunits.* Neuroreport 2005; 16(3): 307-10.
- 28- Sabogal ngélica María, César Augusto Arango, Gloria Patricia Cardona, Ángel Enrique Céspedes. *Atorvastatin protects GABAergic and dopaminergic neurons in the nigrostriatal system in an experimental rat model of transient focal cerebral ischemia.* Biomédica 2014; 34(2): 207-17.
- 29- Meneses A, Perez-Garcia G, Ponce-Lopez T, Tellez R, Cas-tillo C. *Serotonin transporter and memory.* Neuropharmacology 2011; 61(3): 355-63.
- 30- Kalbitzer Jan, *The Serotonin Transporter and Behavior Gene Environment Interactions.* Univ Copenhagen, 2009.
- 31- Rezaie A, Jafari B, Jalilzadeh HM. *Study of sedative, preanaesthetic and anxiolytic effects of herbal extract of Lavandula stoechas in comparison with diazepam in rat.* Veterinary J Tabriz 2010; 4(3): 899-905.
- 32- Bhagwagar Z, Wylezinska M, Taylor M, Jezard P, Matthews PM, Cowen PJ. *Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor.* 2004; 161(2): 368-70.
- 33- Malki K, Lourdasamy A, Binder E, Payá-Cano J, Sluyter F, Craig I, et al. *Antidepressant-dependent mRNA changes in mouse associated with hippocampal neurogenesis in a mouse model of depression.* Pharmacogenet. Genom 2012; 22(11): 765-76.
- 34- Renard GM, Suarez MM, Levin GM, et al. *Sex difference in rats: effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety.* Physiol Behav 2005; 85(3): 363-69.
- 35- Comeron OG, Abotson JL, Young EA. *Anxious and depressive disorders and their co morbidity: effect on central nervous system and noradrenergic function.* Biol Psychiatry 2004; 56(11): 875-83.

- 36- Moret C, Briley M, *The importance of norepinephrine in depression*. 2011; 7(1): 9-13.
- 37- Kandasamy K, Prawez S, Choudhury S, More AS, Ahanger AA, Singh TU, et al. *Atorvastatin prevents vascular hyporeactivity to norepinephrine in sepsis: role of nitric oxide and α_1 -adrenoceptor mRNA expression*, 2011; 36(1): 76-82.
- 38- Sabogal Angélica María, César Augusto Arango, Gloria Patricia Cardona, Ángel Enrique Céspedes. *Atorvastatin protects GABAergic and dopaminergic neurons in the nigrostriatal system in an experimental rat model of transient focal cerebral ischemia*. Biomédica 2014; 34(2): 207-17.
- 39- Bandyopadhyay D. *Study on exploration of effect of voltage gated calcium channel blockers on the antidepressant action of imipramine and alprazolam*. J Drug Deliv Ther 2013; 3(2): 239-42.
- 40- Aburawi S, Al-Tubuly R, Alghzewi E, Gorash Z. *Effects of calcium channel blockers on antidepressant action of Alprazolam and Imipramine*. Libyan J Med 2007; 2(4): 169-75.
- 41- Kwang Kon Koh, MD, Michael J. Quon, MD. *Additive Beneficial Effects of Fenofibrate Combined With Atorvastatin in the Treatment of Combined Hyperlipidemia*. J American College Cardio 2005; 45(10): 1649-53.

The Effect of Atorvastatin on Depression by Forced Swimming Stress model in Gonadectomized Male Mice

Mehrnaz Ramezani Moghadam (MSc)¹, Nasrin Heydarieh (PhD)^{*2}, Maryam Khoshokhan (PhD)³

^{1,2,3} Department of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University, Qom, Iran.

Received: 13 Jan 2016

Accepted: 12 May 2016

Abstract

Introduction: Depression is one of the most common mental disorders, which its effective treatment maintains an acceptable level of performance in patients. Concerning the different effects of sexual glands on various physiological phenomena such as depression, the purpose of this study was investigation of the effect of Atorvastatin on depression by forced swimming stress model in gonadectomized male mice.

Methods: 24 male rats with an average weight of 30-35 g were used in the study. Rats were randomly divided into 3 groups (n=8). Those groups included a group which was not gonadectomized, the gonadectomized group received DMSO and gonadectomized group received Atorvastatin. At first, mice were gonadectomized. One week after the operation, treatments were administered intraperitoneally half an hour before the test. Depression was assessed by the forced swimming test. In this test, mice were placed into a cylindrical glass (25 cm height, 12 cm in diameter) containing a column of 8 cm of water at 25±1°C. In 10 minutes, the number of immobile, swimming and climbing wall were recorded. The data were analyzed by one way variance analysis and Tukey's test using SPSS.

Results: Intraperitoneal injection of Atorvastatin (40 mg/kg) significantly increased the immobility time in the gonadectomized mice taking the drug or solvent DMSO in forced swimming test. The gonadectomy had an increase in depression compared to healthy mice (p<0.05).

Conclusion: The findings of the present study indicated that taking Atorvastatin having a two-folded increase in depression of gonadectomized mice.

Keywords: Atorvastatin; Depression; Forced swim test; Gonadectomy; Rat

This paper should be cited as:

Mehrnaz Ramezani Moghadam, Nasrin Heydarieh, Maryam Khoshokhan. *The effect of atorvastatin on depression by forced swimming stress model in gonadectomized male mice*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2016; 24(5): 429-40.

*** Corresponding author: Tel: 09123593264, email: nheidarieh@yahoo.com**