

مقاله پژوهشی اصیل

نقش مسير L-آرژینین/نیتريک اکساید در اثر ضدافسردگی لیتيوم در مدل آزمون شنای اجباری

دکتر مهدی قاسمی^۱

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

دکتر حامد صادقی پور رودسری

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

دکتر احمد رضا دهپور

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

دکتر حمیدرضا صادقی پور رودسری

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

هدف: هدف این مطالعه بررسی نقش مسير L-آرژینین/اکسید نیتريک در اثرات ضدافسردگی لیتيوم در آزمون شنای اجباری در موش‌های سوری بود. **روش:** این مطالعه از نوع تجربی بود و آزمون شنای اجباری به عنوان مدل افسردگی و مدت زمان بی‌حرکتی به عنوان معیار افسردگی در نظر گرفته شد. اثر تجویز حاد دوزهای مختلف هر یک از داروهای لیتيوم (mg/kg ۱۰۰-۰/۵)، مهارکننده غیراختصاصی آنزیم سازنده NO به نام L-NAME (mg/kg ۱۰۰-۱۰)، مهارکننده اختصاصی آنزیم سازنده NO به نام L-NPA (mg/kg ۳۰-۰/۵) و پیش‌ساز تولید NO به نام L-آرژینین (mg/kg ۷۵۰) در آزمون شنای اجباری سنجیده شد. سپس اثر L-NAME، L-NPA و L-آرژینین بر اثرات ضدافسردگی لیتيوم بررسی گردید. **یافته‌ها:** لیتيوم در دوزهای ۳۰ mg/kg ($p < 0/01$) و ۱۰۰ mg/kg ($p < 0/05$) به طور معنی‌داری باعث کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شد، ولی در دوزهای ۱۰-۰/۵ mg/kg اثری نداشت. L-NAME در دوزهای ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg باعث کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شنای اجباری شدند ($p < 0/05$). تجویز همزمان دوزهای غیرمؤثر L-NAME (۳۰ mg/kg) و یا L-NPA (۱۵ mg/kg) با دوز غیرمؤثر لیتيوم (۱۰ mg/kg) باعث کاهش معنی‌دار مدت بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شد (به ترتیب $p < 0/01$ و $p < 0/001$). همچنین L-آرژینین که به تنهایی اثری بر آزمون نداشت، باعث مهار اثرات ضدافسردگی دوز مؤثر لیتيوم (۳۰ mg/kg) شد ($p < 0/05$). **نتیجه‌گیری:** مسير L-آرژینین NO در اثرات ضدافسردگی لیتيوم در مدل آزمون شنای اجباری دخالت دارد و همچنین این یافته‌ها می‌تواند استفاده از دوزهای اندک لیتيوم با مهارکننده‌های سنتزکننده NO را برای درمان افسردگی پیشنهاد کند.

کلیدواژه‌ها: لیتيوم، افسردگی، اکسید نیتريک، مهارکننده آنزیم سازنده اکسید نیتريک، آزمون شنای اجباری.

مقدمه

برای درمان دوره حاد و هم دوره نگهدارنده این بیماران به کار برده می‌شود و کارایی آن به خوبی مشخص شده است. همچنین نشان داده شده که لیتيوم در درمان افسردگی تک‌قطبی^۲ نیز مؤثر است (سوزا^۳ و گودوین^۴، ۱۹۹۱). بسیاری از مطالعات بالینی نشان داده‌اند

حدود ۵۰ سال است که لیتيوم به عنوان یکی از مؤثرترین داروهای درمان اختلال دوقطبی شناخته شده است. این دارو هم

2- unipolar depression

3- Souza

4 - Goodwin

۱ - نشانی تماس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی، کد پستی ۷۸۴-۱۳۱۴۵.

Email: m82_ghasemi@yahoo.com

برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که مسیرهایی همچون مسیر اکسید نیتریک^{۱۵} می‌توانند نقش مهمی در حالات روانی افسردگی داشته باشند (داسیلوا^{۱۶}، ماتیسوسی^{۱۷}، دازسانتوس^{۱۸}، کالیکستو^{۱۹} و ردیگز^{۲۰}، ۲۰۰۰؛ اکلی^{۲۱}، داچ^{۲۲} و ردیگز^{۲۳}، ۲۰۰۰؛ هارکین^{۲۴}، بروس^{۲۵}، کرافت^{۲۶} و پال^{۲۷}، ۱۹۹۹). مطالعات گذشته نشان داده‌اند که مهار آنزیم سازنده اکسید نیتریک^{۲۷} باعث آثار ضدافسردگی در مدل آزمایشگاهی FST در موش‌های سوری و موش‌های صحرایی می‌شود (داسیلوا و همکاران، ۲۰۰۰؛ هارکین و همکاران، ۱۹۹۹؛ جفری^{۲۸} و فاندرد^{۲۹}، ۱۹۹۶؛ ییلدیز^{۳۰}، اردن^{۳۱}، الک^{۳۲}، اتکان^{۳۳} و گیسر^{۳۴}، ۲۰۰۰). همچنین نشان داده شده است که به‌وسیله تجویز سوبسترای آنزیم NOS و پیش‌ساز NO، یعنی ماده L-آرژنین^{۳۵}، می‌توان بر اثرات ضدافسردگی مهارکننده‌های آنزیم NOS غلبه نمود که این مسأله تأییدکننده درگیری مسیر NO در این پاسخ‌های رفتاری می‌باشد (داسیلوا و همکاران، ۲۰۰۰؛ هارکین و همکاران، ۱۹۹۹؛ جفری و فاندرد، ۱۹۹۶؛ ییلدیز و همکاران، ۲۰۰۰). اما این که آیا این مسیر می‌تواند در اثر ضدافسردگی داروهایی همانند لیتیم نقش داشته باشد، تا به امروز روشن نشده است، هرچند شواهد فیزیولوژیک زیادی برای دخالت این سیستم در برخی جنبه‌های اثر لیتیم وجود دارد. برای مثال، ماروتا^{۳۶} و همکاران (۲۰۰۵) گزارش نمودند که ۶۰ تا ۹۰ دقیقه بعد از تجویز داخل صفاقی لیتیم، متابولیت‌های NO (NO_x و NO₃) در آمیگدال موش‌های صحرایی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین وگنر^{۳۷} و همکاران،

که لیتیم در کنار داروهای ضدافسردگی، می‌تواند به‌عنوان یک داروی ضدافسردگی هم برای بیماران افسرده و هم در فاز افسردگی اختلال دوقطبی سودمند باشد. بسیاری از اثرات بیوشیمیایی این دارو مشخص شده است و بعضی از آنها ممکن است جزیی از پاسخ درمانی باشد. احتمالات مهم در این مورد عبارت‌اند از: الف) اثر بر انتقال یون و الکترولیت‌ها؛ ب) اثر بر انتقال‌دهنده‌های عصبی (نوروترانسمیترها) و آزاد شدن آنها؛ ج) اثر بر پیامبرهای ثانویه خصوصاً اینوزیتول تری فسفات و دی‌اسیل گلیسرول و اثر مهار بر آنزیم اینوزیتول مونوفسفاتاز. با این حال سازوکار اثر لیتیم همچنان مبهم مانده و به‌طور کامل شناخته نشده است. شاید به‌جرات بتوان گفت که یک مانع اساسی در تعیین و شناخت سازوکار عمل لیتیم در اختلالات خلقی، تعداد اندک مدل‌های رفتاری حساس به لیتیم در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد (ابرین^۱ و همکاران، ۲۰۰۴). هر چند مدل‌های عینی اختلالات خلقی در جوندگان ذاتاً پیچیده به‌نظر می‌رسد، چندین مدل که نمایش‌دهنده فنوتیپ درونی مرتبط با اختلالات دوقطبی هستند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. یکی از مدل‌های آزمایشگاهی که به‌طور عمومی برای بررسی اثرات ضدافسردگی داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد، آزمون شناکردن اجباری^۲ (FST) است که بازتاب یک مرحله از یأس رفتاری^۳ در افسردگی می‌باشد (برسینی^۴ و ملی^۵، ۱۹۸۸؛ پورسلست^۶، آنتون^۷، بلاوت^۸ و جالفری^۹، ۱۹۷۸). در مورد آثار ضدافسردگی لیتیم در این مدل نیز مطالعاتی شده است. در یک مطالعه ابرین و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تجویز مزمن لیتیم باعث آثار قابل ملاحظه ضدافسردگی در این مدل رفتاری موش‌های سوری می‌شود. همچنین بررسی‌های دیگر نشان دادند که تجویز حاد لیتیم به موش‌های سوری ۳۰ دقیقه قبل از FST آثار ضدافسردگی چشمگیر بر حیوانات برجا گذاشت، اما این اثر در تزریق ۴۵ دقیقه‌ای قبل از آزمون دیده نشد (نیکسون^۱، هاسکویت^{۱۱}، بورین^{۱۲} و کلومبل^{۱۳}، ۱۹۹۴؛ ردروب^{۱۴} و بورین، ۱۹۹۹ الف). همچنین آنها نشان دادند که تجویز حاد لیتیم باعث تقویت آثار ضدافسردگی سایر داروهای ضدافسردگی در FST در موش‌های سوری می‌شود (ردروب و بورین، ۱۹۹۹ ب). به‌هرحال، سازوکار دقیق این آثار لیتیم هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است.

1- O'Brien	2- Forced Swimming Test
3- behavioural despair	4- Borsini
5- Meli	6- Porsolt
7- Anton	8- Blavet
9- Jalfre	10- Nixon
11- Hascoet	12- Bourin
13- Colombel	14- Redrobe
15- Nitric Oxide	16- da Silva
17- Matteussi	18- dos Santos
19- Calixto	20- Rodrigues
21- Eckeli	22- Dach
23- Harkin	24- Bruce
25- Craft	26- Paul
27- Nitric Oxide Synthase	28- Jeffery
29- Funder	30- Yildiz
31- Erden	32- Ulak
33- Utkan	34- Gacar
35- L-arginine	36- Maruta
37- Wegener	

می‌داد تا خود را روی آب شناور نگه دارد (از دقیقه دوم تا ششم) به وسیله زمان سنج (بر حسب ثانیه) اندازه‌گیری گردید (پورسلت و همکاران، ۱۹۷۸؛ صاحبقرانی، رضایت، زارع‌زاده، حیدری صفا و زرین‌دست، ۱۳۸۴). قبل از آزمایش، ابتدا داروی مورد نظر با ترازی دیجیتال توزین و در حلال مناسب (نرمال سالین) حل گردید. یک ساعت قبل از آزمایش، موش‌ها از حیوان‌خانه به محل اجرای طرح منتقل شدند. سپس با استفاده از سرنگ انسولین داروهای مورد استفاده به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق گردید. دوزهای مختلف لیتيوم کلراید (۵، ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg) در گروه‌های جداگانه ۳۰ دقیقه قبل از انجام FST به موش‌ها تزریق شد و سپس حیوانات تحت آزمون قرار گرفتند. در این مرحله دوزهای مؤثر و غیرمؤثر لیتيوم در آزمون، جهت ارزیابی در مراحل بعدی مطالعه پیدا شد.

برای بررسی آثار L-NAME (۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg)، L-NPA (۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg) و L-آرژنین (۷۵۰ mg/kg) در این آزمون، بر اساس مطالعه کاستر^۳، فریرا^۴، دازسانتوس و رودریگز (۲۰۰۵) در آزمون FST، این داروها در گروه‌های جداگانه ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به موش‌های سوری تزریق شد. در این مرحله نیز دوزهای غیرمؤثر L-NAME و L-NPA برای مراحل بعدی آزمایش پیدا شد. برای بررسی نقش احتمالی مسیر L-آرژنین/NO در اثرات لیتيوم در آزمون FST، دوزهای غیرمؤثر هر یک از داروهای L-NAME و L-NPA در گروه‌های مجزا، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز دوز غیرمؤثر لیتيوم، به موش‌های سوری تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دوز غیرمؤثر لیتيوم، موش‌ها مورد آزمون FST قرار گرفتند. همچنین در گروه‌های دیگر، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز دوز مؤثر لیتيوم، L-آرژنین (۷۵۰ mg/kg) به موش‌ها تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق لیتيوم موش‌ها تحت آزمون FST قرار گرفتند. برای بررسی آماری داده‌ها از آزمون‌های ANOVA یک‌طرفه و دوطرفه به همراه آزمون استیودنت-نیومن کول^۵ استفاده گردید و $p < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار تلقی شد.

(۲۰۰۴) در مطالعه‌ای نشان دادند که فعالیت آنزیم NOS در هیپوکامپ موش‌های صحرایی پس از تزریق لیتيوم به طور قابل ملاحظه و به صورت وابسته به دوز کاهش می‌یابد. هرچند این مطالعات نشان‌دهنده تغییرات ایجادشده به وسیله لیتيوم در مسیر NO در بافت‌های مختلف می‌باشد، تا کنون در مورد هیچ مدل رفتاری‌ای که نشان‌دهنده درگیری این مسیر در آثار ضدافسردگی لیتيوم باشد آزمایش و تحقیق نشده است. لذا برای پیدا کردن سازوکارهای زمینه‌ای درگیر در این اثرات لیتيوم، در مطالعه حاضر با استفاده از مدل آزمون شنای اجباری، آثار تجویز حاد دوزهای مختلف لیتيوم در موش‌های سوری بررسی و درگیری مسیر NO با استفاده از مهارکننده‌های غیراختصاصی و اختصاصی سازنده NO نورونی و پیش‌ساز تولید NO ارزیابی شد.

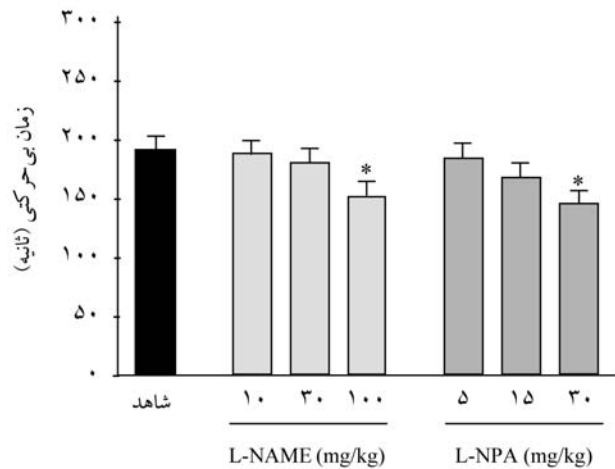
روش

در این مطالعه تجربی، از موش‌های سوری سفید نر نژاد NMRI (انستیتو پاستور ایران) با وزن ۲۰ تا ۳۵ گرم استفاده شد. حیوانات که به طور تصادفی در گروه‌های ۱۵ تایی دسته‌بندی شده بودند، در اتاقی با نور کافی و دوره شبانه‌روزی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و غذا و آب کافی در اختیارشان قرار داده شد. موش‌ها تا یک ساعت قبل از شروع آزمون آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. آزمایش‌ها در چارچوب ضوابط کمیته اخلاقی دانشگاه انجام شد. داروهای مورد استفاده در مطالعه عبارت بودند از لیتيوم کلراید، L-آرژنین، L-N^G-آرژنین متیل استر^۱ (L-NAME) و N⁰-پروپیل L-آرژنین^۲ (L-NPA)، که همگی در نرمال سالین حل شدند.

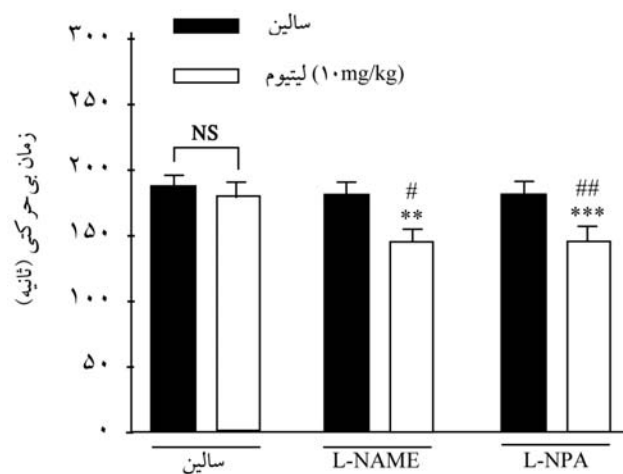
در آزمون شنای اجباری پس از تزریق دارو، موش‌های سوری به طور جداگانه در داخل یک سیلندر باز (قطر ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر) که تا ارتفاع ۱۹ سانتی‌متری آن آب با دمای متعادل $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ریخته شده بود، قرار داده شدند تا مجبور شوند شنا کنند. در این حالت حیوان برای این که غرق نشود، شروع به دست و پا زدن و تقلا می‌کرد. دو دقیقه اول برای عادت کردن حیوان به محیط در نظر گرفته شد، سپس چهار دقیقه‌ای را که موش در حالت بی‌حرکتی می‌گذراند و صرفاً حرکات مختصری انجام

1- N^G-L-arginine methyl ester 2- N⁰-propyl-L-arginine
3- Kaster 4- Ferreira
5- Student-Newman Keul

یافته‌ها



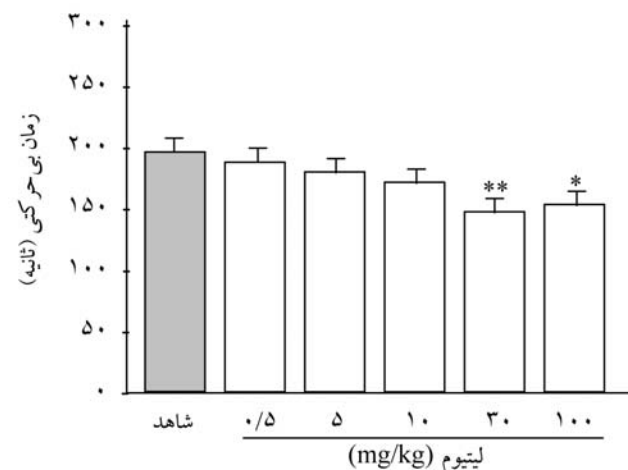
شکل ۲- اثر تجویز حاد دوزهای مختلف L-NAME (۱۰-۱۰۰ mg/kg)، به صورت داخل صفاقی) و L-NPA (۳۰-۵ mg/kg)، به صورت داخل صفاقی) بر مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. $p < 0.05$ * مقایسه با گروه کنترل که تنها سالین دریافت نموده بود.



شکل ۳- اثر تجویز همزمان L-NAME (۳۰ mg/kg)، به صورت داخل صفاقی) و یا L-NPA (۱۵ mg/kg)، به صورت داخل صفاقی) با کلرید لیتيوم (۱۰ mg/kg) بر مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. $p < 0.01$ ** و $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل که تنها سالین/سالین دریافت نموده بود؛ # $p < 0.05$ و ## $p < 0.01$ در مقایسه با گروه سالین/لیتيوم (۱۰ mg/kg) و NS به معنی غیرمعنی دار است.

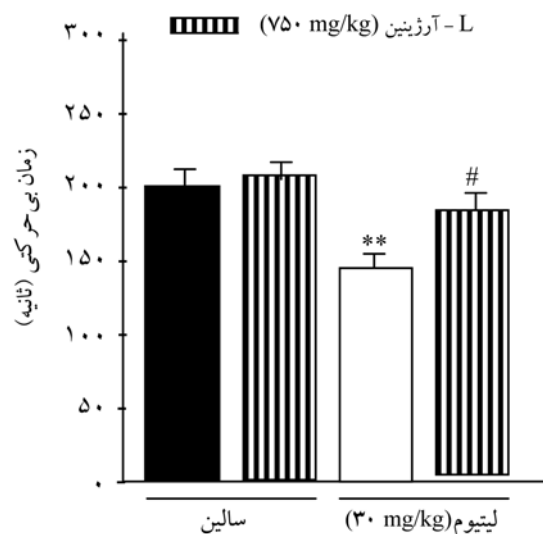
شکل ۱ نشان می‌دهد که تجویز حاد لیتيوم باعث کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST می‌شود [$p < 0.01$] $F(5) = 4.296$ ، $p < 0.05$]. دوزهای ۳۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg ($p < 0.01$) و ۵۰ mg/kg ($p < 0.05$) به طور معنی‌داری باعث کاهش زمان بی‌حرکتی در FST شد، در حالی که دوزهای ۵/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg بر زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST اثری نداشت.

همان‌طور که شکل ۲ نشان می‌دهد، هر یک از مهارکننده‌های غیراختصاصی آنزیم سازنده NO (L-NAME، ۱۰، ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg) و مهارکننده اختصاصی آنزیم سازنده NO نورونی (L-NPA، ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg) باعث کاهش زمان بی‌حرکتی حیوانات در آزمون FST شدند (به ترتیب [$p < 0.05$] $F(3) = 3.230$ و [$p < 0.05$] $F(3) = 3.433$). دوز ۱۰۰ mg/kg L-NAME و دوز ۳۰ mg/kg L-NPA باعث کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST شد ($p < 0.05$)، در حالی که دوزهای کمتر این داروها اثر معنی‌داری بر آزمون FST نداشت و غیرمؤثر بود.



شکل ۴- اثر تجویز حاد دوزهای مختلف کلرید لیتيوم (۵-۱۰۰ mg/kg)، به صورت داخل صفاقی) بر مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. $p < 0.05$ * و $p < 0.01$ ** در مقایسه با گروه شاهد که تنها سالین دریافت نموده بود.

شده‌اند و نشان داده شده است که موجب افزایش رفتارهای مبتنی بر فرار می‌شوند (برسینی و ملی، ۱۹۸۸). در مطالعه حاضر نشان داده شد که تزریق حاد لیتیم باعث کاهش چشمگیر زمان بی‌حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST می‌شود. این اثر ضدافسردگی لیتیم که در دوزهای ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg معنی‌دار بود، با یافته‌های مطالعات قبلی (ابرین و همکاران، ۲۰۰۴) مبنی بر ایجاد اثرات ضدافسردگی لیتیم به صورت وابسته به دوز در این آزمون همخوان است. در مطالعات دیگری لیتیم اثرات ضدافسردگی طیف وسیعی از داروهای ضدافسردگی را در مدل آزمون FST تقویت کرده است (ردروب و بورین، ۱۹۹۹ الف، ۱۹۹۹ ب؛ نیکسون و همکاران، ۱۹۹۴). همچنین ابرین و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تجویز لیتیم به مدت ده روز باعث کاهش چشمگیر مدت بی‌حرکتی در مدل آزمون FST در موش‌های سوری می‌شود. این اثر لیتیم در FST می‌تواند بیانگر عمل تثبیت‌کنندگی خلق به وسیله این دارو در فاز افسردگی اختلال دوقطبی باشد (ابرین و همکاران، ۲۰۰۴). اثر درمانی لیتیم همچنین به شکل جالبی موازی با اثرات داروهای ضدافسردگی بر درماندگی آموخته‌شده^۱ می‌باشد (شرمن^۲ و پتی^۳، ۱۹۸۰). اما در خصوص آثار ضدافسردگی لیتیم در مدل FST تناقضاتی هم وجود دارد. در یک مطالعه، کیتامورا^۴، اراکی^۵ و گومیتا^۶ (۲۰۰۲) نشان دادند که در آزمون FST، تجویز خوراکی لیتیم (۱۰-۱۰۰ mg/kg) هشت ساعت قبل از آزمون، در زمان بی‌حرکتی موش‌های صحرایی هیچ تغییر معنی‌داری ایجاد نکرد. وگنر^۷، بندپی^۸، هیرگ^۹، مرک^{۱۰} و رزنبرگ^{۱۱} (۲۰۰۳) نیز نشان دادند که تجویز مزمن لیتیم (۶۰ mg/kg، به صورت خوراکی) در آزمون FST، تأثیری بر زمان بی‌حرکتی موش‌های صحرایی نداشت. حتی کیتامورا و همکاران (۲۰۰۲) گزارش کردند که درمان تحت حاد موش‌های صحرایی با لیتیم (۱۰۰ mg/kg) باعث ایجاد آثار شبه‌افسردگی در آزمون FST می‌شود و به‌طور معنی‌داری بر زمان بی‌حرکتی موش‌ها در این آزمون می‌افزاید. آثار متنوع لیتیم در آزمون FST ممکن است به دلیل طول درمان با



شکل ۴- اثر تجویز همزمان L-آرژنین (۷۵۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی با کلرید لیتیم (۳۰ mg/kg) بر مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. $p < 0.01$ ** در مقایسه با گروه کنترل که تنها سالین/سالین دریافت نموده بود؛ $p < 0.05$ # در مقایسه با گروه سالین/لیتیم (۳۰ mg/kg)

شکل ۳ نشان می‌دهد که تجویز همزمان دوزهای بالقوه غیرمؤثر L-NAME (۳۰ mg/kg) و لیتیم (۱۰ mg/kg) باعث کاهش چشمگیر زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST گردید. $[F(3, 36) = 4.762, p < 0.01]$. تجویز همزمان دوزهای بالقوه غیرمؤثر L-NPA (۱۵ mg/kg) و لیتیم (۱۰ mg/kg) نیز بر کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST اثر چشمگیر داشت $[F(3, 36) = 8.336, p < 0.01]$.

شکل ۴ نشان می‌دهد که L-آرژنین (۷۵۰ mg/kg) به تنهایی بر زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون FST اثر چندانی نداشت، اما تزریق آن از اثرات ضدافسردگی دوز ۳۰ mg/kg لیتیم در این آزمون جلوگیری کرد ($p < 0.05$).

بحث

آزمون شنای اجباری از جمله مدل‌های حیوانی است که در بررسی اثرات ضدافسردگی داروها به‌طور وسیع مورد استفاده قرار گرفته است و منعکس‌کننده یک مرحله از «یأس رفتاری» در افسردگی می‌باشد (برسینی و ملی، ۱۹۸۸؛ پورسل و همکاران، ۱۹۷۸). بسیاری از داروهای ضدافسردگی با این آزمون بررسی

- | | |
|-------------------------|---------------|
| 1- learned helplessness | 2- Sherman |
| 3- Petty | 4- Kitamura |
| 5- Araki | 6- Gomita |
| 7- Bandpey | 8- Heiberg |
| 9- Mork | 10- Rosenberg |

آرژنین (که به تنهایی بر زمان بی حرکتی موش‌ها در FST اثری نداشت) مهار شد. همسو با این نتایج، مطالعه اخیر مؤلفین نشان داد که لیتيوم می‌تواند باعث کاهش شل‌شدگی نوروزنیک بافت کورپوس کاورنوزوم موش‌های صحرایی شود که تجویز همزمان L-آرژنین از این اثر لیتيوم نیز جلوگیری کرد و همچنین دوزهای غیرمؤثر L-NAME نیز باعث تقویت اثر مهار لیتيوم شد (صادقی‌پور، قاسمی، ابراهیمی و دهپور، ۲۰۰۷ الف). در مجموع و با توجه به گزارش‌های قبلی، این مطالعه مطرح می‌کند که مسیر L-آرژنین/NO در تأثیرات ضدافسردگی لیتيوم در مدل آزمون FST در موش‌های سوری نقش دارد.

در مورد آثار احتمالی لیتيوم بر عملکرد آنزیم NOS و مسیر L-آرژنین/NO بررسی‌های متنوعی شد و نتایج مختلفی نیز گزارش شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مزمن لیتيوم می‌تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم nNOS در مغز شود و بیان ژن این آنزیم را در هیپوکامپ و آستروسیت‌ها افزایش دهد (آنای^۱ و همکاران، ۲۰۰۱؛ فین‌اشتاین^{۱۱}، ۱۹۹۸). با استفاده از روش رنگ‌آمیزی NADPH دیافوراز نشان داده شده است که آنزیم nNOS در بافت کورپوس کاورنوزوم به دنبال تجویز مزمن لیتيوم افزایش می‌یابد (صادقی‌پور، قاسمی، نوبخت، ابراهیمی و دهپور، ۲۰۰۷ ب). در مقابل، با استفاده از روش میکرودیالیز مغز در بافت زنده^{۱۲} اخیراً نشان داده شده است که تجویز حاد داخل صفاقی لیتيوم (۵۰ mg/kg) پس از ۶۰ تا ۹۰ دقیقه می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار سطح متابولیت‌های NO یعنی NO_۳ و NO_x در آمیگدال موش‌های صحرایی شود (ماروتا و همکاران، ۲۰۰۵). به علاوه وگنر و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که لیتيوم می‌تواند به طور وابسته به دوز باعث کاهش فعالیت آنزیم NOS در هیپوکامپ موش‌های صحرایی شود. در مجموع و با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که در مدل آزمون FST، احتمالاً NO در آثار ضدافسردگی لیتيوم موش‌های سوری دخالت داشته باشد. به هر حال در این زمینه به مطالعات بیشتر با استفاده از گونه‌های مختلف حیوانی و مدل‌های

لیتيوم در مطالعات مختلف و نیز تفاوت نژادها و گونه‌های حیوانی به کاررفته در مطالعات قبلی باشد. برای نمونه، نشان داده شده است که گونه‌های مختلف موش‌های سوری پاسخ‌های متفاوتی به آزمون FST می‌دهند (بائی^۱، لی^۲، کلی^۳، لیندستم^۴ و اسکولنیک^۵، ۲۰۰۱).

اخیراً برخی مطالعات که شامل آزمون FST نیز می‌شود، نشان داده‌اند که مهار آنزیم سازنده NO باعث ایجاد آثار رفتاری ضدافسردگی در الگوهای حیوانی متنوعی می‌گردد (هارکین و همکاران، ۱۹۹۹؛ هارکین، کنر^۶، برنر^۷ و کلی^۸، ۲۰۰۴؛ داسیلوا و همکاران، ۲۰۰۰؛ جفری و فاندلر، ۱۹۹۶؛ یللیز و همکاران، ۲۰۰۰). برخی از این مطالعات نشان داده‌اند که اثرات ضدافسردگی مهارکننده‌های NOS با تجویز پیش‌ساز NO به نام L-آرژنین (که سوبسترای برای آنزیم NOS جهت تولید NO محسوب می‌شود) مهار می‌شود (جفری و فاندلر، ۱۹۹۶؛ یللیز و همکاران، ۲۰۰۰؛ هارکین و همکاران، ۱۹۹۹، ۲۰۰۴) که نشان می‌دهد NO در این پاسخ رفتاری دخیل می‌باشد. به علاوه هاروی^۹ (۱۹۹۶) برای NO در اختلالات خلقی یک نقش بالقوه مطرح کرده‌اند. همانند مطالعات قبلی، مطالعه حاضر نیز نشان داد که هر یک از داروهای مهارکننده غیراختصاصی NOS (L-NAME، ۱۰۰ mg/kg) و مهارکننده اختصاصی NOS نورونی (L-NPA، ۳۰ mg/kg) باعث کاهش زمان بی حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST می‌شود که نشان‌دهنده اثرات ضدافسردگی این داروها با دوزهای اشاره شده است.

در این مطالعه همچنین آثار تجویز همزمان دوزهای غیرمؤثر داروهای مهارکننده NOS و لیتيوم بررسی شد. یافته‌ها حاکی از آن است که تجویز همزمان دوزهای پایین هر یک از مهارکننده‌های NOS (L-NAME یا L-NPA) و دوزهای پایین لیتيوم که اثر اندکی بر زمان بی حرکتی در FST داشت، باعث ایجاد اثر ضدافسردگی چشمگیری در مدل FST شد و زمان بی حرکتی موش‌ها در FST را به طور معنی‌داری کاهش داد. این نتایج نشان می‌دهد که NO نورونی می‌تواند در تأثیرات لیتيوم در FST دخالت داشته باشد. به علاوه نشان داده شد که اثرات ضدافسردگی دوز مؤثر لیتيوم (۳۰ mg/kg) به وسیله تجویز همزمان دوزی از L-

1- Bai	2- Li
3- Clay	4- Lindstorm
5- Skolnick	6- Connor
7- Burns	8- Kelly
9- Harvey	10- Anai
11- Feinstein	12- in vivo

سوی دیگر در مطالعه حاضر نقش NO در تجویز حاد لیتیوم مورد بررسی قرار گرفت و از آنجا که لیتیوم در درمان اختلالات خلقی به صورت مزمن تجویز می شود، بررسی اثر تجویز مزمن لیتیوم بر این مدل و نقش مسیر L-آرژنین/NO در مطالعات آینده پیشنهاد می شود.

مختلف افسردگی نیاز است تا سازوکار دقیق مسیر L-آرژنین/NO در آثار ضدافسردگی لیتیوم روشن شود.

از محدودیت های روش شناختی این مطالعه می توان به متغیر بودن پاسخ ها در آزمون شنای اجباری اشاره نمود، زیرا هر یک از گروه های مورد آزمایش شامل ۱۵ موش سوری بود. همچنین در این مطالعه از تجویز داخل صفاقی داروها برای بررسی اثر آنها در آزمون FST استفاده شد که به نظر می رسد مطالعات دقیق تر در این زمینه با استفاده از تجویز داخل مغزی داروها ضروری باشد. از

دریافت مقاله: ۱۳۸۶/۵/۲۹؛ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۱۰/۲

منابع

- صاحبقرانی، م.، رضایت، س. م.، زارع زاده، ا.، حیدری صفا، م.، و زرین دست، م. ر. (۱۳۸۴). اثر مسدودکننده های کانال های پتاسیم و کلسیم و باکلوفن بر اثربخشی داروهای ضدافسردگی در مدل آزمون شنای اجباری. *فصلنامه تازه های علوم شناختی*، ۷(۲)، ۱-۱۱.
- Anai, H., Ueta, Y., Serino, R., Nomura, M., Nakashima, Y., & Yamashita, H. (2001). Activation of hypothalamic neuronal nitric oxide synthase in lithium-induced diabetes insipidus rats. *Psychoneuroendocrinology*, 26, 109-120.
- Bai, F., Li, X., Clay, M., Lindstrom, T., & Skolnick, P. (2001). Intra- and interstrain differences in models of "behavioral despair". *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 70, 187-192.
- Borsini, F., & Meli, A. (1988). Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology*, 94, 147-161.
- da Silva, G. D., Matteussi, A. S., dos Santos, A. R., Calixto, J. B., & Rodrigues, A. L. (2000). Evidence for dual effects of nitric oxide in the forced swimming test and in the tail suspension test in mice. *Neuroreport*, 11, 3699-3702.
- Eckeli, A. L., Dach, F., & Rodrigues, A. L. S. (2000). Acute treatments with GMP produce antidepressant-like effects in mice. *Neuroreport*, 11, 1839-1843.
- Feinstein, D. L. (1998). Potentiation of astroglial nitric oxide synthase type-2 expression by lithium chloride. *Journal of Neurochemistry*, 71, 883-886.
- Harkin, A. J., Bruce K. H., Craft, B., & Paul, I. A. (1999). Nitric Oxide synthase inhibitors have antidepressant-like properties in mice. 1. Acute treatments are active in the forced swim test. *European Journal of Pharmacology*, 372, 207-213.
- Harkin, A., Connor, T. J., Burns, M. P., & Kelly, J. P. (2004). Nitric oxide synthase inhibitors augment the effects of serotonin re-uptake inhibitors in the forced swimming test. *European Neuropsychopharmacology*, 14, 274-281.
- Harvey, B. H. (1996). Affective disorders and nitric oxide: A role in pathways to relapse and refractoriness? *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 11, 309-319.
- Jefferys, D., & Funder, J. (1996). Nitric oxide modulates retention of immobility in the forced swimming test in rats. *European Journal of Pharmacology*, 295, 131-135.
- Kaster, M. P., Ferreira, P. K., dos Santos, A. R., & Rodrigues, A. L. (2005). Effects of potassium channel inhibitors in the forced swimming test: Possible involvement of L-arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway. *Behavioural Brain Research*, 165, 204-209.
- Kitamura, Y., Araki, H., & Gomita, Y. (2002). Influence of ACTH on the effects of imipramine, desipramine and lithium on duration of immobility of rats in the forced swim test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 71, 63-69.
- Maruta, S., Suzuki, E., Yokoyama, M., Sato, T., Inada, K., Watanabe, S., & Miyaoka, H. (2005). Effects of intraperitoneally injected lithium, imipramine and diazepam on nitrate levels in rat amygdale. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 358-361.
- Nixon, M. K., Hascoet, M., Bourin, M., & Colombel, M. C. (1994). Additive effects of lithium and antidepressants in the forced swimming test: Further evidence for involvement of the serotonergic system. *Psychopharmacology*, 115, 59-64.

- O'Brien, W. T., Harper, A. D., Jove, F., Woodgett, J. R., Maretto, S., Piccolo, S., & Klein, P. S. (2004). Glycogen synthase kinase-3 β haploinsufficiency mimics the behavioral and molecular effects of lithium. *Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24, 6791-6798.
- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47, 379-391.
- Redrobe, J. P., & Bourin, M. (1999a). The effect of lithium administration in animal models of depression: A short review. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 13, 293-299.
- Redrobe, J. P., & Bourin, M. (1999b). Evidence of the activity of lithium on 5-HT_{1B} receptors in the mouse forced swimming test: Comparison with carbamazepine and sodium valproate. *Psychopharmacology (Berl)*, 141, 370-377.
- Sadeghipour, H., Ghasemi, M., Ebrahimi, F., & Dehpour, A. R. (2007a). Effect of lithium on endothelium-dependent and neurogenic relaxation of rat corpus cavernosum: Role of nitric oxide pathway. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 16, 54-63.
- Sadeghipour, H., Ghasemi, M., Nobakht, M., Ebrahimi, F., & Dehpour, A. R. (2007b). Effect of chronic lithium administration on endothelium-dependent relaxation of rat corpus cavernosum: The role of nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *British Journal of Urology International*, 99, 177-182.
- Sherman, A. D., & Petty, F. (1980). Neurochemical basis of the action of antidepressants on learned helplessness. *Behavioral and Neural Biology*, 30, 119-134.
- Souza, F. G., & Goodwin, G. M. (1991). Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: A meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 158, 666-675.
- Wegener, G., Bandpey, Z., Heiberg, I. L., Mork, A., & Rosenberg, R. (2003). Increased extracellular serotonin level in rat hippocampus induced by chronic citalopram is augmented by subchronic lithium: Neurochemical and behavioural studies in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, 166, 188-194.
- Wegener, G., Bandpey, Z., Heiberg, I. L., Volke, V., Trabace, L., Rosenberg, R., & Harvey, B. H. (2004). Combined chronic treatment with citalopram and lithium does not modify the regional neurochemistry of nitric oxide in rat brain. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 55, 575-586.
- Yildiz, F., Erden, B. F., Ulak, G., Utkan, T., & Gacar, N. (2000). Antidepressant-like effect of 7-nitroindazole in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 149, 41-44.