مقایسه اثر افشره هیدروالکلی پسته‌کوهی (Pistacia Atlantica Kurdica) و داروی فلووکسامین بر افسردگی ناشی از استرس بی‌حرکتی در موش صحرایی نر

*فاطمه بابائی‌فر (MSc)[1]- دکتر مهدی محمدزاده (MD)[2]- دکتر فرین بابائی (MD)[2]

*نویسنده مسئول: دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

پست الکترونیک: Fatemehbabaei706@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله:۹۵/۱۰/۱۸ تاریخ ارسال:۹۶/۰۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۳/۳۱

چکیده

مقدمه: امروزه استفاده از فراورده‌های گیاهی به عنوان مکمل یا جانشین داروهای شیمیایی در پیشگیری یا درمان برخی اختلال‌های روانی با عوارض جانبی و هزینه درمانی کم، رواج یافته است.

هدف: مقایسه اثر داروی فلووکسامین با افشره پسته‌کوهی بر اختلال افسردگی و تغییر بافت هیپوکمپ ناشی از القای استرس بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی نر.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۰ رأس موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۷۵ گرم به ۵ گروه شش‌تایی تقسیم شدند. القای استرس بی‌حرکتی با رستریبنر انجام شد. در این آزمایش تیمار موش‌ها در مدت سه هفته با افشره هیدروالکلی پسته‌کوهی با غلظت ۴۰۰mg/kg و داروی فلووکسامین با غلظت ۱۲۰mg/kg از راه گاواژ انجام شد و افسردگی جانوران با آزمون آویزان ماندن دم بررسی شد. همچنین، میزان مالون‌دی‌آلدهید و آنزیم کاتالاز در بافت هموژنه هیپوکمپ و سطوح کورتیکوسترون و قند در سرم خون اندازه‌گیری شد. واکاوی داده‌ها با نرم افزار SPSS آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پس‌آزمون تعقیبی توکی انجام شد.

نتایج: افزایش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی، مالون‌دی‌آلدهید، کورتیکوسترون، قندخون و کاهش آنزیم کاتالاز و آسیب بافت هیپوکمپ در گروه شاهد دیده شد. در حالی‌که کاهش معنی‌دار در زمان بی‌حرکتی و افزایش فعالیت کاتالاز و کاهش قندخون، کورتیکوسترون و مالون دی‌آلدهید و آسیب ندیدن در بافت هیپوکمپ گروه تیمار شده با افشره پسته‌کوهی بوجود آمد. همچنین در گروه تیمار شده با فلووکسامین به تنهایی یا مصرف هم‌زمان با افشره پسته‌کوهی افزایش زمان بی‌حرکتی، کاهش مالون‌دی‌آلدهید، کورتیکوسترون و فعالیت کاتالاز نشان داده شد. همچنین، مصرف همزمان دارو با افشره گیاهی سبب کاهش معنی‌دار سطح قندخون شد.

نتیجه‌گیری: افشره هیدروالکلی پسته‌کوهی یا داروی فلووکسامین افزون بر کاهش افسردگی القاء شده با استرس بی‌حرکتی باعث بهبود شرایط آنتی‌اکسیدانی در بافت هیپوکمپ در گروه تیمار شد.

کلید واژه‌ها: افسردگی/ بی‌حرکتی/ پسته/ فلووکسامین/ موش‌های صحرایی/ هیپوکمپ

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و شش، شماره ۱۰۳، صفحات: ۱۳-۱

مقدمه

امروزه اختلال عصبی مانند افسردگی در زمره شناخته شده‌ترین اختلال‌هایی هستند که همواره گریبان‌گیر انسان بوده و تلاش زیادی برای شناخت عوامل ایجاد کننده، درمان و کنترل آنها صورت گرفته است. افسردگی می‌تواند با تاثیر عوامل استرس‌زا در انسان ایجاد شود که کمابیش ۷٪ مردم دنیا به آن دچار و گمانه ابتلای افراد به آن نزدیک ۲۰٪ است. این اختلال روانی با علائمی مانند علائم جسمی، رفتاری، شناختی، ادراکی و فیزیولوژی همراه است و از نشانه‌های جسمانی آن می‌توان از کاهش اشتها، اختلال کارکرد جنسی و اختلال خواب نام برد(۲،۱). برپایه پیش‌بینی سازمان جهانی بهداشت افسردگی در سال ۲۰۲۰ دومین جایگاه را در بیماری‌ها خواهد داشت(۳). نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد قرار گرفتن فراروی بیش از حد استرس سبب القای افسردگی و تغییر رفتار، یادگیری و فرآیندهای بیوشیمی می‌شود(٤). در افسردگی ناشی از استرس بی‌حرکتی، میزان تولید گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) در مغز افزایش می‌یابد(۵). ROS می‌تواند به واسطه واکنش‌های آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی از بدن زدوده شوند(٦و۷). ناحیه هیپوکمپ با حساسیت بالا به استرس، جزئی از ساختار لیمبیک است که به طور گسترده در افراد دچار افسردگی مورد حمله گونه‌های فعال اکسیژن قرار می‌گیرد. کاهش حجم هیپوکمپ و آتروفی و تغییر در فاکتور BDNF در افراد افسرده استوانش شده

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۲. استادیار گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

است(۸). کاهش حجم هیپوکمپ باعث اختلال در حافظه و خلق و خوی افراد افسرده می‌شود. همچنین، در افراد افسرده پیاپی محور HPA بیش‌فعال می‌شود و باعث افزایش میزان کورتیزول و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌شود. افزایش گلوکوکورتیکوئیدها در کاهش بقای سلول‌های عصبی به اثبات رسیده است(۵).

مکانیسم ابتلای به افسردگی بسیار پیچیده است و عوامل مختلفی مانند عوامل اقتصادی، اجتماعی، ژنتیکی و بیوشیمی در آن دخیل هستند(۹). در سال ۱۹۵۰ نخستین نسل داروهای ضدافسردگی که بسیاری از آنها شیمیایی سنتتیک بودند مانند ضدافسردگی سه حلقه‌ای و مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، شناسایی شدند(۱۰). مصرف بیش از حد داروهای ضد افسردگی نسل دیرینه‌تر مانند، سه حلقه‌ای مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیدازها(MAOI) می‌توانند کشنده باشد در حالی که نسل جدیدتر مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین(SSRIs) نسبت به آنها مناسب و کاربردی هستند(۱۱). SSRIها با افزایش میزان سروتونین، نوراپی‌نفرین، گلوتامات و فاکتور نوروتروفیک برگرفته از مغز (BDNF) با بستن گیرش دوباره این انتقال‌دهنده‌های عصبی در پایانه‌های پیش‌سیناپسی عمل می‌کنند گرچه افزایش مونوآمین‌ها پس از تجویز داروهای ضدافسردگی پس از چند هفته تجویز پیاپی رخ می‌دهد(۱۲). داروی فلووکسامین جزء داروهای خانواده‌ی SSRIs با نام تجاری Luvox با نیمه‌عمر نزدیک ۱۵ تا ۲۰ ساعت است. این دارو ساختاری سراسر متفاوت از سایر SSRIsها دارد.

کاهش فعالیت آنزیم منوآمین اکسیداز(MAO)، کاهش انتشار سروتونین به فضای سیناپسی و افزایش پیش‌سیناپسی جذب دوباره سروتونین توسط سلول‌های عصبی پیش‌سیناپسی از دلایل کاهش سروتونین است و در بیماران افسرده کاهش سروتونین دیده‌می‌شود(۱۳). سروتونین از اسیدآمینه ال-تریپتوفان در نورون‌های هسته رافعه مغز میانی تولید می‌شود و از مهم‌ترین انتقال‌دهنده‌های عصبی است(۱۵،۱٤). مردم گرایش چندانی به استفاده از داروهای ضدافسردگی ندارند و نزدیک ٦۰٪ افراد درمان‌شونده با دارو به دلیل عوارض جانبی و هزینه اقتصادی آن پس از مدتی مصرف، دارو را قطع می‌کنند(۹). با رویکرد به سیر افزایشی این اختلال روانی در جامعه، استفاده از فراورده‌های گیاهی به جای داروهای شیمیایی با عوارض جانبی کمتر برای درمان پیشنهاد می‌شود، هر چند مصرف زیاد این فراورده‌ها نیز ممکن است اثر سوء داشته باشد. در برخی مطالعات به نقش اسیدهای چرب ضروری و ترکیبات آنتی‌اکسیدان در درمان اختلالات مختلف عصبی با پتانسیل درمانی بالا اشاره شده‌است(۲). پسته‌کوهی (Pistacia atlantica kurdica) میوه درخت بنه است. این درخت از خانواده آناکاردیسه(Anacardiaceae) در نواحی کوهستانی مناطق خشک و نیمه‌خشک به ویژه دامنه‌ای زاگرس دیده می‌شود. در پزشکی سنتی، بخش‌های مختلف بنه، مانند رزین، پوست، و میوه آن اثر درمانی بر بافت‌های کبدی، کلیه، قلب، اعصاب و دستگاه تنفسی دارد. افشره پسته‌کوهی سرشار از اسیدهای چرب غیراشباع اسید اولئیک و لینولئیک، ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی، ویتامین A، B و D است و ویژگی آنتی‌اکسیدانی قوی دارد(۱٦). فلاونوئیدها جز ترکیبات پلی‌فنولی، اثر دارویی متعددی مانند خاصیت آنتی‌اکسیدانی بالا دارند(٤). برپایه مطالعات پیشین مصرف مواد محتوی آنتی‌اکسیدان می‌تواند از بروز افسردگی پیشگیری کند یا سبب بهبود عوارض ناشی از افسردگی شود(۲۱). بالا بودن میزان مصرف پسته‌کوهی در مناطق محلی و کمی پژوهش‌های انجام شده بر روی آن و سرشار بودن از ترکیبات آنتی‌اکسیدان دلیل انتخاب پسته‌کوهی برای این مطالعه بود. چون تا زمان انجام این مطالعه، مطالعه‌ای مبنی بر تاثیر افشره هیدروالکلی پسته‌کوهی بر افسردگی انجام نشده بود، هدف این پژوهش، سنجش اثر داروی فلووکسامین با افشره پسته‌کوهی بر اختلال افسردگی و بافت ناحیه هیپوکمپ ناشی از القای استرس بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: از ۳۰ رأس موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی۱۷۵ گرم تهیه شده از خانه حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه استفاده شد. حیوانات در شرایط استاندارد با رعایت دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ٤۰٪ با چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت

تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار گرفت. در تمامی مراحل آزمایش اصول اخلاق پژوهشی با کمترین آزار در مورد حیوانات رعایت شد. حیوانات به صورت تصادفی به پنج گروه شش‌تایی تقسیم شدند شامل:

گروه کنترل: دریافت تنها آب مقطر با گاواژ بدون القای استرس بی‌حرکتی

گروه شاهد: بدون دریافت هیچ دارو یا افشره همراه با القای استرس بی‌حرکتی

گروه پسته‌کوهی: دریافت افشره پسته‌کوهی با غلظت ٤٠٠mg/kg به صورت خوراکی همراه با القای استرس بی‌حرکتی

گروه فلووکسامین: دریافت فلووکسامین با غلظت ١٢٠mg/kg به صورت خوراکی همراه با القای استرس بی‌حرکتی

گروه پسته‌کوهی+ فلووکسامین: دریافت افشره پسته‌کوهی با غلظت ٤٠٠mg/kg و داروی فلووکسامین با غلظت ١٢٠mg/kg به صورت دهانی همراه با القای استرس بی‌حرکتی

القای استرس بی‌حرکتی: استرس بی‌حرکتی با رسترینر القاء شد. موش‌ها با جا گرفتن در این محفظه تا حد امکان توان حرکت خود را از دست می‌دادند. موش‌ها روزانه به مدت ٢ ساعت(٩ تا ١١ صبح) در ٢١ روز داخل این محدودکننده‌ها قرار می‌گرفتند. پس از پایان اعمال استرس، حیوانات به قفس‌های خود بازگردانده می‌شدند و پس از نیم ساعت استراحت، افشره یا دارو به صورت خوراکی با گاواژ تجویز می‌شد(١٧).

روش افشره‌گیری: پسته‌کوهی پس از تهیه از منطقه دالاهوی استان کرمانشاه و درست شمردن جنس و گونه آن توسط متخصص بیوسیستماتیک گیاهی گروه، در سایه خشک و با آسیاب برقی پودر شده و ٥٠٠ گرم پودر بدست آمده به مدت ٤٨ ساعت در ٤ لیتر حلال هیدروالکلی(با نسبت ٧٠ اتانول به ٣٠ آب) خیسانده شد. سپس، از قیف بوخنر برای صاف کردن و برای تبخیر اتانول آن از دستگاه روتاری در شرایط خلاء استفاده شد. سپس، مایع تغلیظ شده در پلیت‌های شیشه‌ای برای کریستالیزه شدن داخل آون با دمای ٤٠ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد. ماده نهایی به عنوان افشره پسته‌کوهی برای تیمار حیوانات بکار گرفته شد(١٨). برپایه مطالعات پیشین پسته‌کوهی در غلظت ٤٠٠mg/kg خاصیت آنتی اکسیدانی بالایی دارد بنابراین، این غلظت برای مطالعه انتخاب شد(٣٦).

روش سنجش افسردگی: برای بررسی اختلال افسردگی در موش‌های تیمارشده از آزمون آویزان ماندن دم استفاده شد. نخست برای بررسی افسردگی موش تیمار شده با یک بند از دم به سقف یک چارچوب فلزی شیشه‌ای بسته شد. سپس، آزمون با یک فعالیت حرکتی شدید موش آغاز شده و به دنبال آن موش از دم آویخته شده کاملاً به وضعیت بی‌حرکتی، غیرفعال و بدون واکنش رسید. مدت بی‌حرکتی با دستگاه کرونومتر اندازه‌گیری شد. کل زمان آزمون آویزان ماندن موش ٦ دقیقه بود که دو دقیقه اول برای سازگاری حیوان با شرایط در نظر گرفته شد. در چهار دقیقه پسین، گرایش زمانی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نمی‌داد با کرونومتر به عنوان زمان بی‌حرکتی اندازه‌گیری و ثبت شد(١٩).

سنجش بیوشیمی و هورمونی: جهت تهیه نمونه سرم خون، پس از بیهوش کردن حیوان، قفسه سینه شکافته و از قلب موش خونگیری شد. سپس، نمونه‌های خونی تهیه شده به مدت ١٠ دقیقه با ٣٠٠٠ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. در نمونه‌های سرمی خون موش‌ها میزان کورتیکوسترون به روش الکتروکمیلومینسنس و نیز میزان گلوکز اندازه‌گیری همچنین، بافت مغزی خارج شده از بدن موش‌ها برای سنجش بیوشیمی به فریزر ٧٠ درجه سانتی‌گراد ترابرده شد. برای سنجش میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت مغز، سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA) مورد سنجش و ارزیابی قرار گرفت. درجه پراکسیداسیون لیپیدها بر مبنای میزان تشکیل مالون‌دی‌آلدهید به کمک ضریب جذبی MDA در طول موج ٥٣٥ نانومتر محاسبه و به صورت نانومول بر گرم بافت غیرخشک (nmol/g tissue) گزارش شد(٢٠). همچنین، میزان فعالیت کاتالاز در مغز برپایه توانایی آن در تجزیه پراکسیداسیون هیدروژن به روش Aebi تعیین شد. تجزیه H_2O_2 با کاهش

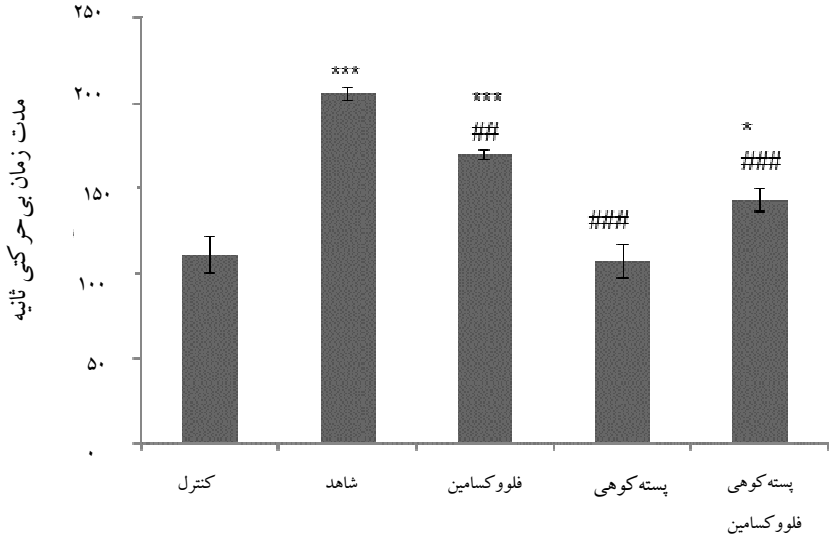
جذب در مدت ۳۰ ثانیه در طیف جذبی ۲٤۰ نانومتر بررسی و به صورت U/mg tissue بیان شد(۲۱).

مطالعات بافت‌شناسی: پس از خارج کردن بافت مغزی آن را در فرمالین ۱۰٪ قرار داده و بعد از تثبیت نمونه‌ها، مراحل تهیه بافتی یعنی آب‌گیری، شفاف‌سازی و آغشتگی با پارافین انجام شد. سپس، بعد از تهیه مقاطع بافتی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین(H&E) نواحی CA1 و CA3 هیپوکامپ با میکروسکوپ نوری بررسی شد.

آنالیز آماری: نتایج با نرم‌افزار SPSS(نسخه۲۲) و روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه(One way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی(Tukey) با ضریب اطمینان p≤۰/۰۵ انجام شد. داده‌ها بر حسب میانگین ± انحراف معیار آنها گزارش و نمودارها با نرم‌افزار Excell ترسیم شد.

نتایج

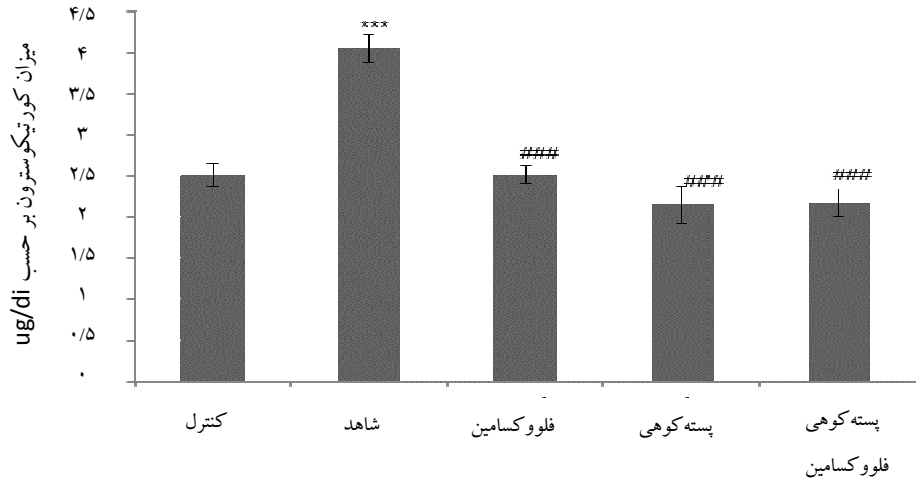
بررسی آماری نتایج نشان داد گروه شاهد در مقایسه با گروه کنترل در مدت بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن دم اختلاف معنی‌دار داشت(p≤۰/۰۰۱). از سویی اختلاف سراسر معنی‌دار بین گروه تیمار شده با افشره پسته‌کوهی با غلظت ٤۰۰mg/kg در سنجش با گروه شاهد در مدت بی‌حرکتی طی آزمون معلق ماندن دم دیده شد(p≤۰/۰۰۱). گروه پسته‌کوهی با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار نداشت. در بررسی اثر داروی فلووکسامین، در گروه تیمار با دارو با غلظت ۱۲۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) و در مقایسه با گروه شاهد، اختلاف معنی‌دار(p≤۰/۰۱) داشت. در گروه تیمار همزمان افشره پسته‌کوهی با داروی فلووکسامین، مدت بی‌حرکتی به حد گروه کنترل نزدیک شد. گروه دریافت کننده همزمان دارو و افشره در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) نشان داد(شکل ۱).



شکل۱. مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون آویزان ماندن دم در گروه‌های تحت تیمار . *** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۰۱). ### اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۰۱). # اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۵). * اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۵).

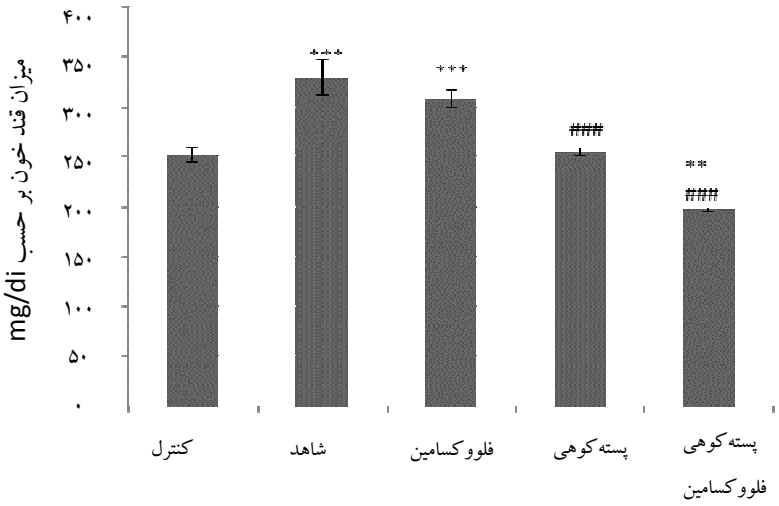
ارزیابی میزان کورتیکوسترون در حیوانات مورد مطالعه نشان داد غلظت این هورمون در حیواناتی که تنها زیر استرس بی‌حرکتی(گروه شاهد) بودند به طور معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل افزایش پیدا کرد. تیمار حیوانات با داروی فلووکسامین یا با افشره پسته‌کوهی، غلظت هورمون کورتیکوسترون در حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی را به حد گروه کنترل بازگرداند. همچنین، تجویز همزمان فلووکسامین و افشره پسته‌کوهی میانگین غلظت هورمون کورتیکوسترون

در موش‌های تحت تیمار را در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد (p≤۰/۰۰۱) و آن را به حد هورمون کورتیکوسترون موش‌های گروه کنترل رساند(شکل۲).



شکل۲. میزان کورتیکوسترون در گروه‌های مورد مطالعه. *** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۰۱). ### اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۰۱).

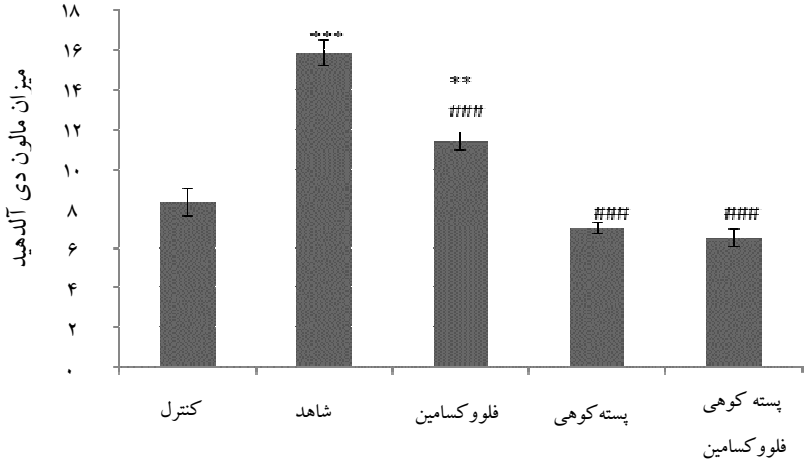
اندازه‌گیری میزان قندخون در حیوانات نشان داد این شاخص در گروه تحت استرس بی‌حرکتی(گروه شاهد) در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌دار افزایش یافته است(p≤۰/۰۰۱). تجویز داروی فلووکسامین تاثیر معنی‌داری در کاهش میزان قندخون در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد. در حالی که تجویز افشره پسته‌کوهی به تنهایی یا همراه داروی فلووکسامین قند خون را در حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی به‌طور معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد. تجویز همزمان پسته‌کوهی و داروی فلووکسامین تاثیر بیشتری بر کاهش میزان قندخون گذاشت و میزان قندخون را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌دار(p≤۰/۰۱) کاهش داد(شکل۳).



شکل۳. تغییر میزان قندخون در گروه‌های مورد مطالعه. *** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل سالم(P≤۰/۰۰۱). ### اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل بیمار(P≤۰/۰۰۱).

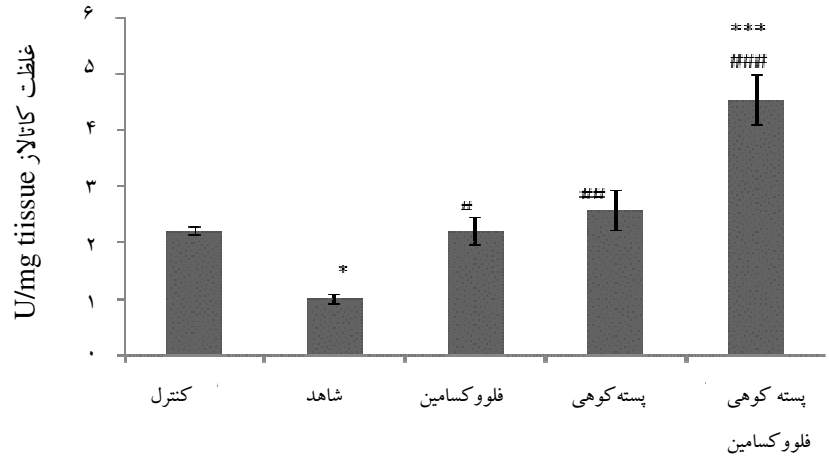
سنجش میزان مالون‌دی‌آلدهید در بافت مغزی نشان‌دهنده افزایش معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه شاهد در مقایسه با گروه کنترل است. همچنین، تجویز فلووکسامین میزان پراکسیداسیون لیپیدها را در بافت مغزی

موش‌های تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌دار(p≤۰/۰۱) افزایش و در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) کاهش داد. این در حالی است که تجویز افشره پسته‌کوهی به تنهایی یا همزمان با داروی فلووکسامین میزان مالون‌دی‌آلدهید را در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی‌دار(P≤۰/۰۰۱) کاهش داد تا به حد گروه کنترل رسید(شکل٤).



شکل٤. تغییرات میزان مالون‌دی‌الدهید در گروه‌های تحت تیمار. *** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۰۱). ### اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۰۱). ** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/ ۰۱).

با توجه به شکل ۵، غلظت کاتالاز در بافت مغز موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی(گروه شاهد) بطور معنی‌دار (p≤۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. همچنین، تجویز فلووکسامین یا افشره پسته‌کوهی در حیوانات تحت استرس منجر به بهبود غلظت آنزیم کاتالاز شد و سطح این آنزیم را به حد گروه کنترل رساند. تجویز همزمان فلووکسامین و افشره پسته‌کوهی میانگین غلظت آنزیم کاتالاز را در بافت مغزی موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی به طور معنی‌دار(p≤۰/۰۰۱) در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش داد.

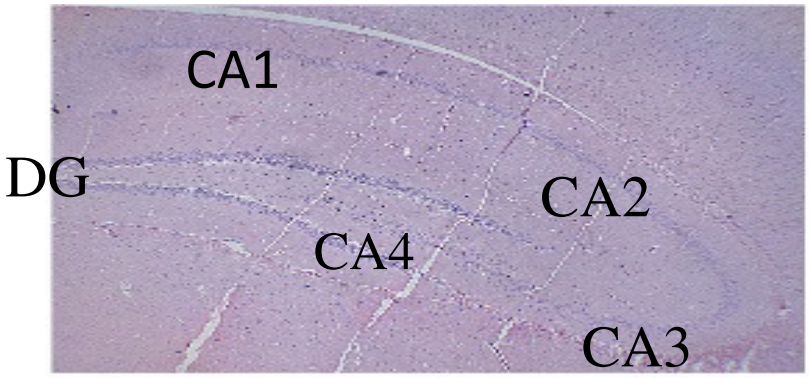


شکل۵. تغییرات میزان آنزیم کاتالاز در بین گروه‌های مورد مطالعه. * اختلاف معنی‌دار در سطح ۰۵/ ۰در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۵). # اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۵). ## اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۱ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۱). ### اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد(p≤۰/۰۰۱). *** اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل(p≤۰/۰۰۱).

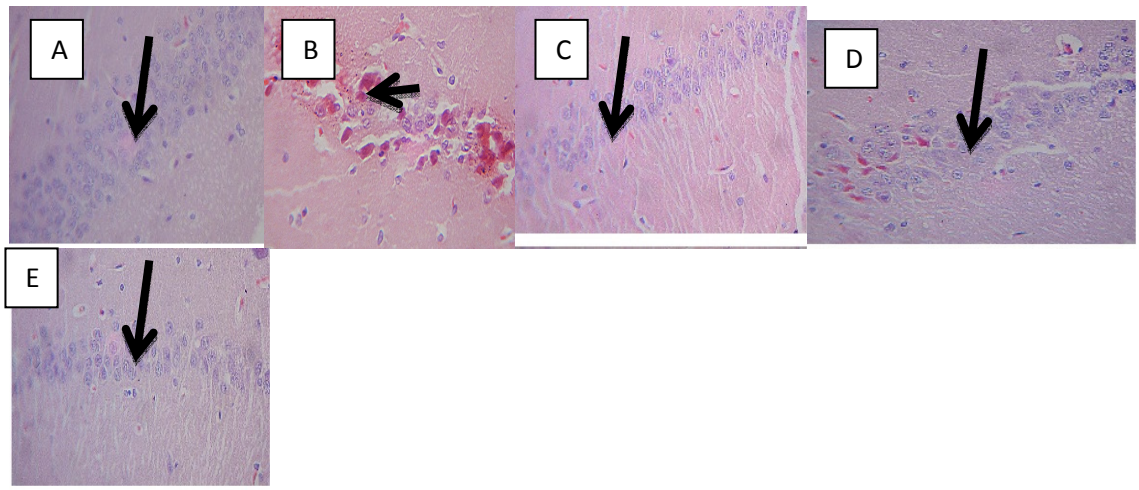
یافته‌های بافتی: ناحیه هیپوکمپ موش صحرایی از دو ناحیه شاخ آمون و شکنج دندانه‌دار تشکیل شده است که ناحیه شاخ آمون شامل نواحی CA1, CA2, CA3 وCA4 است(شکل٦). نتایج بررسی میکروسکوپی نشان داد القای

استرس بی‌حرکتی پس از ۲۱ روز همراه با نکروز سلول‌ها و کاهش تراکم سلولی در نواحی CA3, CA1 گروه شاهد همراه بود. در حالی که در گروه تحت تیمار با افشره پسته‌کوهی افزون بر افزایش میزان تراکم سلولی، نکروز سلولی در نواحی هیپوکمپ دیده نشد. در گروه تحت تیمار با داروی فلووکسامین یا همراه افشره پسته‌کوهی در ناحیه CA3 نکروز سلولی به میزان کمتر دیده شد در حالی که در ناحیه CA1 کاهش آسیب سلول‌ها و افزایش تراکم سلولی به ویژه در ناحیه CA1 دیده می‌شد. اما افزایش تراکم سلولی در ناحیه CA3 تنها در گروه تحت تیمار افشره پسته‌کوهی همراه با داروی فلووکسامین چشمگیر بود. نکروز، مرگ پاتولوژیک سلول است که در طی آسیب‌های شدید به سلول ایجاد می‌شود و فرایندی غیرفعال است که در نبود ATP رخ می‌دهد. نکروز سلولی را به صورت هسته‌های هیپرکروماتین و کوچک شده و دفرمه می‌توان مشاهده کرد(نشانه پیکان‌های کوتاه) سلول‌های آسیب دیده هسته آشکار ندارند و شکل سلول از گرد به دوکی یا مثلثی بدون محدوده مشخص تغییر می‌یابد. در حالی که گروه تیمار شده با افشره پسته‌کوهی از نظر ساختار بافت‌شناسی شبیه گروه کنترل است و هسته نورون‌ها یوکروماتین، کروی تا بیضی شکل و هستک مشخص دارد(علامت پیکان‌های بلند).

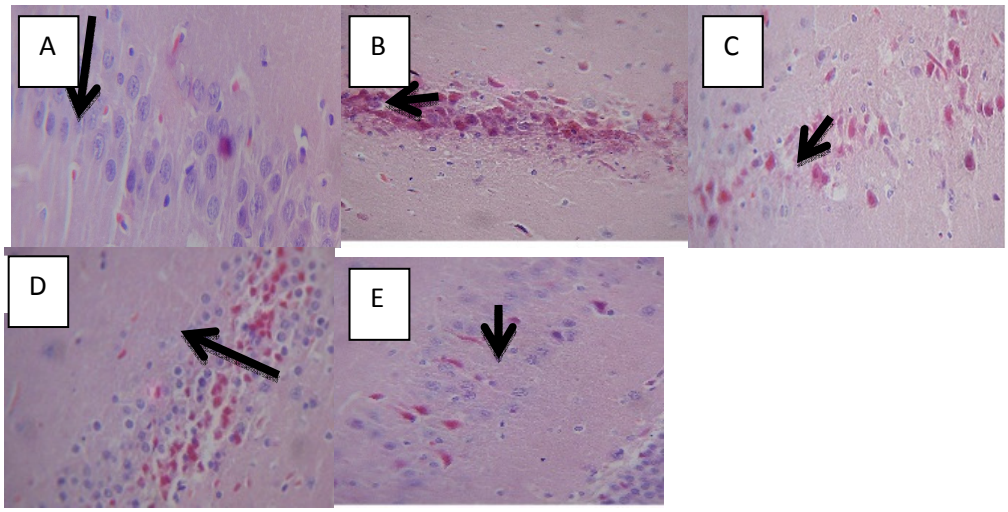
شکل۶. نمای کلی از هیپوکمپ موش صحرایی سالم ناحیه هیپوکمپ با دو بخش شاخ آمون(نواحی CA1-CA4) و شکنج دندانه‌ای(DG) . (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین؛ درشت نمایی(4x)



شکل۷. مقاطع عرضی ناحیه CA1 در گروه‌های تحت تیمار: نمایی از سلول‌های ناحیه CA1 در گروه کنترل(A). گروه تحت استرس بی‌حرکتی(شاهد) بدون هیچ تیمار(B). گروه تحت تیمار داروی فلووکسامین(C). گروه تحت تیمار با افشره پسته‌کوهی(D). گروه تحت تیمار همزمان افشره پسته‌کوهی با داروی فلووکسامین(E). نکروز سلولی به صورت هسته‌های دفرمه شده قابل مشاهده است(پیکان کوتاه) و سلول‌های سالم کروی و دارای هستک مشخص هستند(پیکان بلند). (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین؛ درشت نمایی(40x)



شکل۸. مقاطع عرضی ناحیه CA3 در گروه‌های مورد مطالعه: نمایی از سلول‌های ناحیه CA3 در گروه کنترل(A). گروه شاهد (B). گروه تحت تیمار با داروی فلووکسامین(C) گروه تحت تیمار با افشره پسته‌کوهی(D). گروه تحت تیمار همزمان افشره پسته‌کوهی با داروی فلووکسامین (E). نکروز سلولی به صورت هسته‌های هیپرکروماتین، کوچک شده و دفرمه در سلول‌های نورونی قابل مشاهده است(علامت پیکان کوتاه). در گروه تیمار شده با افشره پسته‌کوهی از نظر ساختار بافت‌شناسی شبیه گروه کنترل است، هسته سلول‌های نورونی یوکروماتین، کروی تا بیضی شکل و دارای هستک مشخص هستند(علامت پیکان بلند) (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ درشت‌نمایی(40x).



بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه ما آثار مقایسه‌ای افشره پسته‌کوهی و فلووکسامین و عوارض ناشی از آن بررسی شد. در این بررسی نشان داده شد القای استرس بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی نر به افزایش هورمون کورتیکوسترون، قندخون و کاهش توان آنتی‌اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون سلول‌های مغزی و در پایان القای افسردگی در موش‌ها می‌انجامد. تجویز افشره پسته‌کوهی و فلووکسامین به تنهایی یا تجویز همزمان آنها در موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی باعث کاهش برخی آسیب‌های ناشی از استرس شد.

نتایج مطالعات پژوهشگران نشان داده‌اند که استرس القای افسردگی می‌انجامد(۲) و این فرایند می‌تواند ناشی از نبودن ترازمندی در سیستم نوروترانسمیتری مغز باشد(۵). بافت مغز به دلایل بیوشیمیایی و فیزیولوژی در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر است و استرس باعث تغییر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود. نبودن ترازمندی بین این دو باعث آسیب مغز و منجر به اختلال عصبی مانند افسردگی می‌شود(۲٤). در افسردگی، فعالیت محور HPA زیاد شده و منجر به افزایش هورمون کورتیکوسترون و تغییر میزان این هورمون باعث آسیب بافت ناحیه هیپوکمپ و تخریب سلولی می‌شود(۲،۱۱). نتایج برخی مطالعات نشان داده‌اند القای استرس منجر به افزایش سطح هورمون کورتیکوسترون و افزایش این هورمون باعث افزایش گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز هم می‌شود و در نتیجه میزان قندخون نیز افزایش می‌یابد و این هورمون احتمال دارد با افزایش قندخون و تشدید شرایط پراکسیداسیونی در سلول‌های عصبی اثر ویرانگر بر بافت هیپوکمپ داشته‌باشد(۲۵). نتایج مطالعات بافت‌شناسی ناحیه هیپوکمپ نشان داد که القای استرس بی‌حرکتی منجر به نکروز سلولی در ناحیه CA3 و CA1 هیپوکمپ در گروه شاهد می‌شود. همانطور که مطالعات نشان داده‌اند القای استرس باعث آسیب بیشتر سلول‌ها در ناحیه CA3 می‌شود که با نتایج بافت‌شناسی مطالعه حاضر مطابقت دارد(۸). نتایج این مطالعه که نشان دهنده کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت مغزی و افزایش سطح کورتیکوسترون و پراکسیداسیون لیپیدی در موش‌های گروه شاهد تحت استرس بی‌حرکتی است و افزایش میزان

بی‌حرکتی در آزمون آویزان ماندن دم که نشانگر افسردگی است با نتایج بررسی‌های پژوهشگران دیگر مطابقت دارد. در مطالعه کنونی همزمان با القای استرس بی‌حرکتی و تجویز فلووکسامین، نتایج مطالعات رفتاری نشان از افزایش مدت بی‌حرکتی در مقایسه با گروه کنترل دارد اما نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد. تاثیر بهبود این دارو با جلوگیری از بازجذب سروتونین، مهار آنزیم منوآمین‌اکسیداز(MAO) و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز از تخریب سلول‌های سروتونورژیک جلوگیری می‌کند و این به شیوه‌ای است که افزایش غلظت کاتالاز و باعث بهبود پراکسیداسیون لیپیدیمی شود و کاهش مالون‌دی‌آلدهید(MDA) نسبت به گروه شاهد دیده شد. در پایان، کاهش سطح MDA به کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و محافظت عصبی می‌انجامد. بنابراین، از تخریب سلول‌های سروتونرژیک جلوگیری می‌کند و تجویز این دارو میزان آسیب سلول‌های ناحیه هیپوکمپ را نسبت به گروه شاهد کاهش می‌دهد. مطالعات پژوهشگران در این زمینه نشان داده‌اند که تجویز داروهای فلوکستین و فلووکسامین باعث کاهش MDA به واسطه‌ی افزایش محافظت سلول‌های نورونی می‌شود اما تجویز ایمی‌پرامین(داروی ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای) باعث افزایش میزان MDA شده‌است(۲۶). همچنین، در مطالعه دیگری بیماران تحت تیمار با داروهای ضدافسردگی، سطح MDA آنها کاهش پیدا کرده است. این داروها احتمالاً با سرکوب NADPH اکسیداز و کاهش گونه‌های فعال اکسیژن باعث کاهش سطح MDA می‌شوند(۲۷). همچنین، تجویز فلووکسامین باعث کاهش میزان هورمون کورتیکوسترون سرم نیز می‌شود. چه بسا با مهارآزادسازی CRH از هیپوتالاموس سبب مهار محور HPA و کاهش هورمون کورتیکوسترون می‌شود(۲۸). مطالعات بافت‌شناسی در گروه تحت تیمار با داروی فلووکسامین و آسیب ناحیه CA3 آسیب را به میزان کمتری نسبت به گروه شاهد نشان داد و تاثیر بهبود فلووکسامین در ناحیه CA1 دیده شد. ناحیه CA1 هیپوکمپ تراکم فراوان‌تری از گیرنده‌های سروتونرژیک نسبت به بخش‌های دیگر هیپوکمپ دارد(۲۹). احتمالاً فلووکسامین در این ناحیه به علت گیرنده‌های سروتونرژیک بیشتر سبب حفاظت سلول‌های عصبی نسبت به ناحیه CA3 هیپوکمپ می‌شود. در مطالعه ما در ناحیه CA3 آسیب دیده شد شاید با دوز بالاتر و مدت بیشتر تیمار با فلووکسامین در این ناحیه هم بازسازی صورت گیرد. پژوهشگران در نتایج مطالعات نشان دادند افزایش سطح مونوآمین‌ها پس از چندین هفته تجویز پیاپی داروهای ضدافسردگی رخ می‌دهد و می‌تواند میزان MDA و مدت بی‌حرکتی را به حد گروه کنترل برساند(۱۲). در سال ۲۰۱۵ نتایج مطالعات Kerise Lyttlea و همکاران نشان داد تجویز فلووکسامین در شرایط استرس باعث افزایش بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری می‌شود. بنابراین، در شرایط استرس کمترین تاثیرگذاری را داشته و رفتار شبه افسردگی در حیوانات تحت تیمار هم دیده شد(۳۰).

تیمار حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی با افشره پسته‌کوهی اثر بهبود در کنترل افسردگی را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد. یافته‌های بیوشیمی نشان دادند افشره پسته‌کوهی باعث بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز در حیوانات تحت استرس می شود و در نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه، وجود ترکیبات فنولی و فلاونوئیدی در تاثیر بخشی افشره پسته‌کوهی به اثبات رسیده است(۱۷). در سال‌های واپسین به اثر ضدافسردگی فلاونوئیدها پرداخته شده‌است و فلاونوئیدها بر سیستم آنتی‌اکسیدانی و محور HPA اثرگذار بوده‌اند. در مطالعات Leelavathi و همکاران در سال ۲۰۱٤ اثر فلاونوئیدها در درمان افسردگی نیز گفته شده‌است(۳۱). فلاونوئیدها با اثر آنتی‌اکسیدانی و برانگیختن سیگنال‌های درون سلولی باعث افزایش تسهیل محافظت عصبی می‌شوند و به صورت ضدافسردگی عمل می‌کنند(۳۲). بنابراین، انتظار می‌رود اثر ضدافسردگی افشره پسته‌کوهی مربوط به ترکیب فلانوئیدی موجود در آن باشد هرچند تاکنون مطالعه‌ای مبنی بر اثر ضدافسردگی افشره پسته‌کوهی در حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی انجام نشده است. در مطالعات بافت‌شناسی نیز پیشگیری از آسیب در هر دو ناحیه CA1 و CA3 بافت هیپوکمپ دیده‌شد و وضعیت سلول‌ها در حد گروه کنترل دیده شد که تایید کننده اثر ضدافسردگی افشره پسته‌کوهی است. نتایج این پژوهش با یافته‌های مطالعات پیشین هم‌خوانی دارد(۳۳). در مطالعه ما تجویز همزمان افشره

پسته‌کوهی و فلووکسامین و بررسی رفتاری، مدت بی‌حرکتی نسبت به گروه بیمار(شاهد) در حد معنی‌دار کاهش یافت و به گروه کنترل نزدیک بود که این کاهش به دلیل وجود ترکیبات سودمند در پسته‌کوهی است که چه بسا کم بودن دوز مصرفی فلووکسامین را جبران کرده باشد اما در حد معنی‌دار به حد گروه کنترل نرسید. اما در مطالعات بافت‌شناسی بهبود ناحیه CA1 و افزایش تراکم سلولی با وجود آسیب نسبی در ناحیه CA3 دیده شد. برپایه یافته‌های بیوشیمی حاضر، تجویز همزمان دارو و افشره باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغزشد. یافته‌های این مطالعه مبنی بر این که داروی گیاهی از آثار ویرانگر داروی شیمیایی پیشگیری می‌کند مطابق یافته‌های مطالعات پیشین است.

در مورد تغییرهورمون کورتیکوسترون می‌توان گفت که در شرایط استرس تراوش این هورمون افزایش می‌یابد. با توجه به نقش کورتیزول در هماهنگی بقای عصبی و برانگیختگی عصبی، افزایش آن سبب آسیب دستگاه عصبی و بروز افسردگی می‌شود. در سطح مولکولی با کاهش بیان فاکتور BDNF، القای مرگ سلولی نورون‌ها و تغییر نوروژنز هیپوکمپ رخ می‌دهد. بنابراین، انتظار می‌رود مصرف داروهای آرام‌بخش و ضدافسردگی، ترشح کورتیکوسترون را در حیوانات زیر استرس کاهش دهد. داروهای ضدافسردگی باعث کاهش بیش فعالی محور HPA می‌شوند. در نتیجه میزان هورمون کورتیکوسترون کاهش می‌یابد. افزایش بیان ژن BDNF باعث محافظت و کاهش مرگ سلول‌های عصبی و افزایش نوروژنز در هیپوکمپ می‌شود(۵و۳٤) چنین نتیجه‌ای در مطالعه ما در هر سه گروه دریافت کننده فلووکسامین یا افشره پسته‌کوهی به تنهایی یا گروه دریافت‌کننده فلووکسامین و افشره به طور همزمان دیده شد. از دیدگاه فیزیولوژی، طبیعی است که کاهش هر یک از هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی منجر به کاهش قندخون می‌شود. در این مطالعه افت قندخون در گروه دریافت کننده افشره به تنهایی و همراه با فلووکسامین معنی‌دارتر بود. در مطالعات دیگر اثر کاهشی افشره پسته‌کوهی بر میزان قندخون نیز دیده شده(۳۵) که تاییدی بر نتایج مطالعات انجام شده است. به طور کلی القای استرس فیزیکی مانند بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی نر منجر به القای افسردگی و آسیب بافت هیپوکمپ در نواحی CA1 و CA3 می‌شود. فلووکسامین باعث کاهش مدت بی‌حرکتی در گروه بیمار می‌شود ولی به اندازه گروه سالم نمی‌رسد. در مطالعات بافت‌شناسی اثر بهبود ناشی از افشره گیاهی و فلووکسامین در ناحیه CA1 وCA3 دیده شد اما در تیمار با فلووکسامین در ناحیه CA3 آسیب بوجود آمده بود که شاید مصرف دارو در مدت بیشتر و با غلظت بیشتر، از آسیب در ناحیه CA3 هم جلوگیری کرده و باعث بهبود رفتار شبه افسردگی شده‌بود. استفاده از گیاهان طبی مانند افشره پسته‌کوهی می‌تواند افزون بر کاهش شرایط آنتی‌اکسیدانی و هورمونی بدن، باعث بهبود افسردگی شود. از همین رو شاید، امروزه استفاده از فراورده‌های گیاهی به عنوان مکمل یا جانشین داروهای شیمیایی در پیشگیری یا درمان برخی اختلال‌های روانی مانند افسردگی با عوارض جانبی و هزینه درمانی کم باشد که، توصیه می‌شود.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

منابع

1. Shojaei M, Sahraei H, Shojaei N, Sarahian N, Attar zadehYazdi Gh. Effect of intermittent feeding on learning and spatial memory and metabolic symptoms of chronic stress in male mice. Res in Med 2016; 39(4): 189-194. [Text In Persian]
2. Naveen S, Siddalingaswamy M, Singsit D, Khanum F. Anti-depressive effect of polyphenols and omega-3 fatty acid from pomegranate peel and flax seed in mice exposed to chronic mild stress. Psychiatry Clin Neurosci 2013; 67(7): 501-508.
3. Rania F A, Rehab Fawzy AB , Omar A HA, Farid B, Salma A, El-Marasya, Alyaa F Hessina. Combined hepatoprotective and antidepressant effects of resveratrol in an acute model of depression. Bulletin Faculty Pharmacy, Cairo Univer 2014; 52(2): 191-197.
4. Gong J, Huang J, Qing GE, Chen F, Zhang Y. Advanced Research on the Antidepressant Effect of Flavonoids. Curr Opin Complement Alternat Med 2014; 2(1): 1-6.
5. Anacker C, Zunszain PZ, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? .

Psychoneuroendocrinology 2011; 36(3): 415 - 425.
6. Herken H, Gurel A, Selek S, Armutcu F, Ozen ME, Bulut M, Kap O, Yu mru M, Savas HA, Akyol O. Adenosine Deaminase, Nitric Oxide, Superoxide Dismutase,and Xanthine Oxidase in Patients with Major Depression:Impact of Antidepressant Treatment. Arch Med Res 2007; 38(2): 247-252.
7. Ghodake SR, Suryakar AN, Kulhalli PM, Padalkar PK, Shaikh AK. A study of oxidative stress and influence of antioxidant vitamins supplementation in patients with major depression. Current Neurobi 2012; 3(2): 107-111.
8. Nasir N, Khan AA. Effects of stress-induced acute depression and antidepressant drugs on CA3 region of hippocampus of albino rats. Current Neurobio 2011; 2(1): 31-34.
9. Miller AL. The Methylation, Neurotransmitter,and Antioxidant Connections Between Folate and Depression. Altern Med Rev 2008 Sep; 13(3): 216-226.
10. Dai Y, Li Z, Xue L, Dou C, Zhou Y, Zhang L, Qin X. Metabolomics study on the antidepression effect of xiaoyaosan on rat model of chronic unpredictable mild stress. J Ethnopharmacol 2010; 128(2): 482-489.
11. Ronald A R. Diagnosis and management of depression in primary care: a clinical update and review. Canadian Medical Association J 2002; 167(11): 1253-1260.
12. Nakano M, Osada K, Misonoo A, Fujiwara K, Takahashi M, Ogawa Y, et al. Fluvoxamine and sigma-1 receptor agonists dehydroepiandrosterone (DHEA)-sulfate induces the Ser473-phosphorylation of Akt-1 in PC12 cells. Life Sciences 2010; 86(10): 309-314.
13. Shahbazi-gahrouei D, Shiri L, Alaei H, Naghdi N. The effect of continuous ELF-MFs on the level of 5-HIAA in the raphe nucleus of the rat. J Radiation Rese 2016; 57(2): 127–132.
14. Mahar I, Bambico FR, Mechawar N, Nobrega JN. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. Neurosci Biobehav Rev 2014; 38: 173-192.
15. Albertazzi P. Noradrenergic and serotonergic modulation to treat vasomotor symptoms. Menopause Int 2006; 12: 7-11.
16. Hatamnia AA, Abbaspour N, Darvishzadeh R. Antioxidant activity and phenolic profile of different parts of Bene(Pistacia atlantica subsp. kurdica) fruits. Food Chem 2013; 145 306–311.
17. Nooshinfar E, Akbarzadeh-Baghbanb A, Meisamic E. Effects of increasing durations of immobilization stress on plasma corticosterone level, learning and memory and hippocampal BDNF gene expression in rats. Neuroscience Letters 2011; 500(1): 63– 66.
18. Hosseini M, Shemshaki A, Saghebjoo M, Gharari Arefi R. Effect of Aerobic Training and Pistacia atlantica Extract Consumption on Plasma Levels of Lipocalin-2 and Insulin Resistance Index in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. Q Horizon of Med Scien 2016; 22(1): 27-33. [Text In Persian]
19. Zavvari F, Karimzadeh F. A Methodological Review of Development and Assessment of Behavioral Models of Depression in Rats. Shefayekhatam 2016; 3(4):151-160. [Text In Persian]
20. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: molondealdehyde and 4- hydroxynonenal. Methods Enzymolo 1990; 186: 407- 421.
21. Aebi H. Catalase in vitro. Method Enzymolo 1984; 105: 121-126.
22. Umadevi P, Murugan S, Jennifer Suganthi S, Subakanmani S. Evaluation of antidepressant like activity of cucurbita pepo seed extracts in rats. Int J Curr Pharm Res 2011; 3(1): 108-113.
23. Tae WS, Kim SS, Lee KU, Nam EC, Choi JW, Park JI. Hippocampal Shape Deformation in Female Patients with Unremitting Major Depressive Disorder. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32(4):671-676.
24. Şahin E, Gümüşlü S. Immobilization stress in rat tissues: Alterations in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. Compara Biochem Physi 2007; 144(1) 342–347.
25. Martínez-porchas M, Martínez-córdova LR , Ramos-enriquez R. Cortisol and Glucose: Reliable indicators of fish stress?. Pan-American J Aquatic Scien 2009; 4(2): 158-178.
26. Abdel-Salam O M E, Morsy, S M Y, Sleem AA. The effect of different antidepressant drugs of oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. EXCLI J 2011; 10: 290-302.
27. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage andmajor depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptakeinhibitors. Redox Rep 2003; 8(6): 365–370.
28. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-hur T, Yimiya R. Brain interleukin-1 madiates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. Molecular psychiatry 2008; 13: 717-728.
29. Baskkys A, Remington. Brain mechanism and psychotropic drug. chapter 4. New York; Crc Press, 1996: 56-59.
30. Lyttla K, Ohmura Yu, Konno K, Yoshida T, Izumia T, Watanabeb M and et al. Repeated fluvoxamine treatment recovers juvenile stress-induced morphological changes and depressive-like behavior in rats. Brain Res 2015; 1616: 88-100.
31. Numakawa T, Richards M, Nakajima S, Adachi N, Furuta M, Odaka H, Kunugi H. The role of brain-derived neurotrophic factor in comorbid depression: possible linkage with

steroid hormones, cytokines, and nutrition. Front Psychiatry 2014; 5: 136.
32. Leelavathi A A, Doss V A. Evaluation of antioxidanat activity of Melia azedarach on depression induced rat brain tissue. Inter J Scienand Rese 2014; 3(8): 224-229.
33. Mohammadi T, Mohammadian B, Fatemi Tabatabaee SR, Kolahi M. Cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) Hydroalcoholic Extract Effects on Histological Structure of Hippocampus in Ovariectomized Mice. Jundishapur Sci Med J 2016; 15(1):73-83. [Text In Persian]
34. Pinder R M. Depression may be associated with hippocampal volume changes and HPA axis dysfunction: is treatment to remission the answer?: review article. African J Psychiatry 2004; 7(3): 5-9.
35. Hamdan II, AfifiF U. Studies on the in vitro and in vivo hypoglycemic activities of some medicinal plants used in treatment of diabetes in Jordanian traditional medicine. J Ethnopharmacol 2004; 93(1): 117-121.
36. Bahrebarm, Mirzaei A, Mantegheyan E, Bahrebar A. In Vivio and vitro Antioxidant Activity of Hdro-Alcolic Extract if Pistacia Atlantica. Armaghane-Danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (Yums) 2012; 17(6): 540-551. [Text In Persian]

Comparison of the Effects of Hydro-Alcoholic Extract of Pistacia Atlantica kurdika and Fluvoxamine Drug on Depression in Male Rat Under Immobilization Stress

* Babaeifar F(MSc)[1]- Mohammadzadeh M(MD)[2]- Babaei F (MD)[3]

***Corresponding Address:** MSc Student in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

Email: Fatemehbabaei706@yahoo.com

Received: 18/Jan/2017 Revised: 12/Mat/2017 Accepted: 31/Jun/2017

Abstract

Introduction: Nowadays, herbal products often have been used as an alternative or supplement to chemical drugs in the treatment or prevention of psychiatric diseases with low side effects and cost of treatment.

Objevtive: Therefore, in this study we compared the effects of fluvoxamine and hydro-alcoholic extract of Pistacia atlantica kurdika on the immobilization stress-induced depression in male rats.

Materials and methods: In this experimental study, 30 adult male Wistar rats with the average weight of 175 g were randomly divided into five groups of six rats in each. Induction of immobilization stress was done using restrainer. In this experiment, the treatment of rats was assigned to 3 weeks with hydroalcoholic extract of pistachio in dose of 400 mg/kg and fluvoxamine drug in dose of 120 mg/kg using oral gavage. Tail suspension test for depression, Malondialdehyde (MDA) level and catalase activity of the homogenized hippocampus tissue, and blood glucose and corticosterone level were measured. The data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's test.

Results: A significant increase was observed in the immobility time, malondialdehyde, corticosterone, blood sugar level, and decrease in the catalase enzyme activity and damage in tissue of hippocampus in the cas group. Whereas, there was a significant decrease in the immobility time and increase in catalase enzyme activity and decline in corticosterone, blood sugar and malondialdehyde and lack of hippocampal tissue damage in the group under pistachio extract treatment. Also, in the group under fluvoxamine treatment alone or concomitant use of drug with pistachio extract, we observed an increase the immobility time, decrease in Malondialdehyde, corticosterone and catalase enzyme activity. In addition, concomitant use of drug with pistachio extract caused a significant decrease in the blood glucose level.

Conclusion: The findings showed that the hydro-alcoholic extract of pistachio or fluvoxamine drug incidentally decrease the immobilization stress-induced depression and improve condition of antioxidant in the hippocampus tissue of the treated groups

Conflict of interest: non declared

Keywords: Depression\ Fluvoxamine\ Hippocampus\ Immobilization\ Pistacia\ Rats

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 103, Pages: 1-13

Please cite this article as: Babaeifar F, Mohammadzadeh M, Babaei F. Comparison of the Effects of Hydro-Alcoholic Extract of Pistacia Atlantica kurdika and Fluvoxamine Drug on Depression in Male Rat Under Immobilization Stress. J of Guilan Univ of Med Sci 2017; 26(103):1-13. [Text in Persian]

1. MSc Student in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.