اثر روی‌کلراید بر رفتارهای اضطرابی و افسردگی موش‌های صحرایی اواریکتومی شده در دوره قبل از بلوغ

پوران قهرمانی*، هومن اسحق هارونی، سید رضا فاطمی طباطبایی و احمدعلی معاضدی

اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

تاریخ دریافت: ۹۵/۷/۸ تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/۱

چکیده

در تحقیقات قبلی نشان داده‌شده که روی‌کلراید اثر ضد اضطرابی متفاوتی در موش‌های نر و ماده گنادکتومی شده بعد از بلوغ دارد. لذا این تحقیق به بررسی اثر روی‌کلراید بر اضطراب و افسردگی در موش‌های بالغ اواریکتومی شده قبل از بلوغ پرداخته است. در این آزمایش ۵۰ سر موش ماده در روز ۲۲-۲۱ پس از تولد اواریکتومی شدند و در روز ۷۵ پس از تولد، نیم‌ساعت قبل از تست اضطراب (دستگاه ماز بعلاوه مرتفع) و تست افسردگی (آزمون شنای اجباری) روی‌کلراید صفر، ۵، ۱۰، ۲۰ میلی-گرم/کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. اواریکتومی درصد زمان حضور در بازوی باز را بطور معنی‌داری در گروه اواریکتومی شده نسبت به گروه شاهد آن کاهش داد (P<۰/۰۵). افزایش معنی‌داری در درصد تعداد ورود به بازوی بازبین گروه اواریکتومی صفر میلی‌گرم/کیلوگرم و گروه دریافت کننده روی‌کلراید ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم مشاهده شد (P<۰/۰۵). گروه اواریکتومی ازنظر تأخیر در توقف اولیه و زمان بی‌تحرکی کل نسبت به گروه شاهد آن اختلاف معنی‌داری نداشت. کاهش معنی-داری ازنظر تأخیر در توقف اولیه بین گروه اواریکتومی صفر میلی‌گرم/کیلوگرم و روی‌کلراید۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وجود دارد (P<۰/۰۵). همچنین بین گروههای ذکرشده ازنظر زمان بی‌تحرکی کل افزایش معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی صفر میلی‌گرم/کیلوگرم مشاهده گردید (P<۰/۰۵، P<۰/۰۱). یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهند که اواریکتومی میزان اضطراب را افزایش می‌دهد اما این افزایش اضطراب با افسردگی همراه نیست. تزریق روی‌کلراید اثر ضداضطرابی و افسردگی را نشان داد. بنابراین بنظر می‌رسد روی‌کلراید تأثیر متفاوتی بر رفتار افسردگی اواریکتومی شده‌های قبل و بعد از بلوغ داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، اواریکتومی، قبل از بلوغ، گنادکتومی، روی‌کلرید

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۶۱۳۳۳۳۱۰۴۵ ، پست الکترونیکی: p.ghahramani1393@gmail.com

مقدمه

اضطراب شامل ترس یا احساس نگرانی است (۲۳). حدود ۵۰۰ میلیون نفر از مردم جهان از اختلال اضطراب رنج می‌برند (۱۳). افسردگی یک اختلال شایع و مزمن و مکرر، با برخی خصوصیاتی نظیر کاهش شناخت است و واکنش-های عاطفی را با سطح بالا به بیماران و سیستم درمانی تحمیل می‌کند (۲۳ و ۱۵). معادل ۸۵ درصد افرادی که از افسردگی عمده رنج می‌برند دارای اضطراب نیز هستند (۱۱). زنان بیش از دو برابر مردان به اختلالات خلقی مبتلا می‌شوند. مطالعات نشان داده که زنان بیشتر اختلالات اضطراب و افسردگی را در دوره تغییرات هورمونی مانند بلوغ، یائسگی و دوره بعد از زایمان تجربه می‌کنند (۱۶). افسردگی اغلب با اختلال اضطراب همراه است (۱۰)، چندین گزارش اخیراً فعالیت ضدافسردگی و ضداضطرابی روی را در هر دو مطالعات بالینی و پیش کلینیکی نشان داده‌اند و امیدوارند برای درمان روی در بیمارانی که از اضطراب و یا بیماری‌های همراه اضطراب و افسردگی رنج می‌برند، استفاده شود (۱۹،۲۸،۲۹ و ۱۷). بسیاری از مطالعات بالینی کاهش غلظت روی خون (سرم، پلاسما) را

در بیماران افسرده نشان می‌دهند (۲۴). به‌رغم تفاوت اندکی بین مطالعات اخیر (که برای مثال، همبستگی منفی میان شدت افسردگی و غلظت روی را در همه آنها نشان نمی‌دهد)، متاآنالیز اهمیت غلظت پایین روی خون را در پاتولوژی افسردگی نشان می‌دهد (۲۷). مطالعات بالینی شواهد مهمی مبنی بر اثرات روی درمانی در تقویت درمان ضدافسردگی ارائه می‌دهند (۲۷ و ۱۴). با توجه به اینکه در مطالعات قبلی اثر روی‌کلراید بر رفتار اضطرابی موش‌های بالغ گنادکتومی و اواریکتومی شده بررسی گردید و ارتباط هورمونهای جنسی با اضطراب و نیز اثرات متفاوت روی-کلراید در موش‌های نر و ماده را نشان داد (۲،۴ و ۳)، مطالعه حاضر به بررسی اثر تزریق روی‌کلراید بر اضطراب و افسردگی در موش‌های بالغ اواریکتومی شده قبل از بلوغ پرداخته است.

مواد و روشها

در این مطالعه از تعداد ۱۵ سر موش صحرایی ماده و ۵سر موش صحرایی نر با وزن تقریبی*gr* ۲۵±۲۲۵استفاده گردید. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی اهواز تهیه و در قفس‌های پلکسی-گلاس تحت شرایط کنترل‌شده آزمایشگاهی با دمای ثابت ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد مجهز به سیستم ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، همراه با تهویه مناسب در همان مرکز نگهداری شدند. در طول مدت نگهداری و آزمایش، حیوانات بدون محدودیت به آب‌لوله‌کشی شهر و غذای مخصوص فشرده (پلت) دسترسی داشتند. هر ۳ سر موش ماده به همراه یک موش نر در یک قفس قرارگرفتند. موش‌های نر، بیش از دو دوره سیکل استروس (۱۴ روز) در کنار موش‌های ماده قرارگرفته و سپس از موش‌های ماده جدا شدند. موش‌های ماده در روز ۱۷ پس از جفت‌اندازی به قفس‌های انفرادی انتقال داده شدند. زاده‌ها در روز ۲۱ به دنیا آمدند. در ۲۲-۲۱ روز پس از تولد زاده‌ها از مادر جدا و برای جراحی به آزمایشگاه منتقل شدند. مخلوطی از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی-گرم/کیلوگرم) به‌عنوان داروی بیهوشی ۱ میلی‌لیتر/ کیلوگرم به ازاء وزن موش تزریق شد. بعد از بیهوشی کامل، محل جراحی با بتادین ضدعفونی شد. سپس در قسمت شکمی یک سانتی‌متر بالاتر از آلت تناسلی برشی افقی زده شد، و تخمدان‌ها از محل موردنظر خارج شدند و محل جراحی با نخ بخیه دوخته شد. در آخر کار هم مجدداً محل جراحی با بتادین ضدعفونی‌شد. بعد از بهبودی کامل، آنها علامت‌گذاری می‌شدند و به خانه حیوانات منتقل و تا۷۵ روزگی از آنها نگهداری می‌شد. در زمان بلوغ به ۶ گروه زیرتقسیم شدند: (گروه کنترل، گروه شاهد(حلال سالین)، ۴ گروه اواریکتومی(صفر، ۵، ۱۰ و۲۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم روی‌کلراید)). روی‌کلراید به‌صورت درون صفاقی نیم‌ساعت قبل از تست تزریق می‌شد (۲). سپس آزمون اضطراب با استفاده از ماز بعلاوه مرتفع و آزمون افسردگی به روش شنای اجباری گرفته می‌شد. لازم به ذکر است که موش‌های هر گروه از زاده‌های مادران مختلف انتخاب شدند.

سنجش اضطراب: دستگاه ماز بعلاوه مرتفع به‌عنوان یک مدل غیرشرطی جهت تولید و سنجش اضطراب در جوندگان محسوب می‌گردد. اجزای تشکیل‌دهنده این دستگاه شامل دو بازوی باز و دو بازوی بسته مقابل هم می‌باشند. هر چهار بازو دارای سقف باز می‌باشند. طول هر بازو۴۰ سانتی‌متر و پهنای آن ۱۰ سانتی‌متر می‌باشد. بازوهای بسته دارای دیواره‌ای به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر می-باشند و در مرکز نیز مربع ۱۰×۱۰ سانتی‌متر بازوها را به هم مرتبط می‌کند. دستگاه به میزان ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین ارتفاع داشته و۱/۵ متر بالاتر از آن‌یک لامپ ۲۰ واتی با پردازش نوری یکنواخت قرارگرفته است در ابتدای آزمون هر حیوان به‌گونه‌ای درون دستگاه قرارداده می‌شد که سر آن به‌طرف بازوی بسته قرارداشته باشد و سپس به حیوان اجازه داده می‌شد به مدت ۵ دقیقه در دستگاه گردش کند. جهت جلوگیری از یادگیری هر حیوان تنها یک‌بار تست

می‌گردید (۵). پس از هر آزمون، دستگاه توسط پنبه و الکل تمیز و خشک می‌گردید تا آثار به‌جامانده از هر حیوان در آزمون حیوان بعدی تداخلی ایجاد نکند. قبل از انجام تست به‌منظور افزایش رفتارهای اکتشافی حیوان، هر موش به مدت ۵ دقیقه در جعبه چوبی با ابعاد ۵۰×۵۰ سانتی‌متر قرارمی‌گرفت. معیارهای موردسنجش در آزمون اضطراب درصد ورود به بازوی باز (*OAE*) (Open Arm Entries) و درصد زمان حضور در بازوی باز (*OAT*) (Open Arm Time) بودند.

۱۰۰ × مدت زمان حضور در بازوی بسته + مدت زمان حضور در بازوی باز / مدت زمان حضور در بازوی باز = %OAT

۱۰۰ × تعداد ورود به بازوی بسته + تعداد ورود به بازوی باز / تعداد ورود به بازوی باز = %OAE

تمام حیوانات در فاصله زمانی ۹ صبح تا ۲ ظهر مورد تست اضطراب قرارگرفتند و شرایط محیط آزمون برای آنها یکسان فراهم گردید. بعدازاینکه تمامی حیوانات هر گروه (منظور زاده‌های که به سن ۷۵ روزگی رسیده بودند) موردسنجش تست اضطراب قرارمی‌گرفتند، بلافاصله مرحله آموزش تست افسردگی شروع می‌شد.

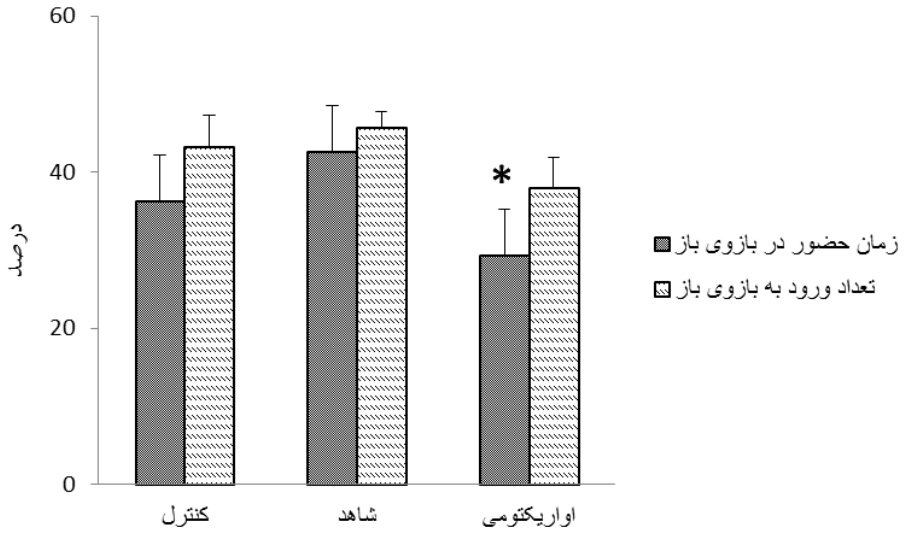
سنجش افسردگی: آزمون شنای اجباری برای سنجش میزان افسردگی حیوان مورد استفاده قرارمی‌گیرد. در ابتدا موش‌ها به‌صورت انفرادی، به مدت ۱۵ دقیقه در یک مخزن استوانه‌ای (جنس پلی وینیل کلراید) به ابعاد ۴۰×۲۰ سانتی‌متر حاوی آب تمیز به عمق ۲۵ سانتی‌متر و دمای۲۵ درجه سانتی‌گراد قرارگرفتند. ۲۴ ساعت بعد به مدت ۵ دقیقه مورد آزمایش قرارگرفتند و زمانی که حیوان برای اولین بار بدون حرکت می‌ماند، تأخیر در توقف اولیه و مجموع زمان‌های بی‌تحرکی یا زمان بی‌تحرکی کل، به‌عنوان شاخص‌های رفتارهای افسردگی ثبت شد. هرچه میزان تأخیر در توقف اولیه کمتر و زمان بی‌تحرکی کل بیشتر باشد نشان‌دهنده افزایش افسردگی می‌باشد و برعکس. پس از شنا باید حیوان را از آب خارج کرده و به مدت ۱۵ دقیقه زیر لامپ خشک کرد (۲۵).

روش آماری: داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه موردبررسی قرارگرفتند. آزمون LSD – Post Hoc جهت تشخیص معنی-داری بین گروه‌های چندتایی و آزمون t–مستقل جهت بررسی بین گروه‌های دوتایی مورد استفاده قرارگرفتند. در تمام آزمایش‌ها سطح معنی‌داری (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

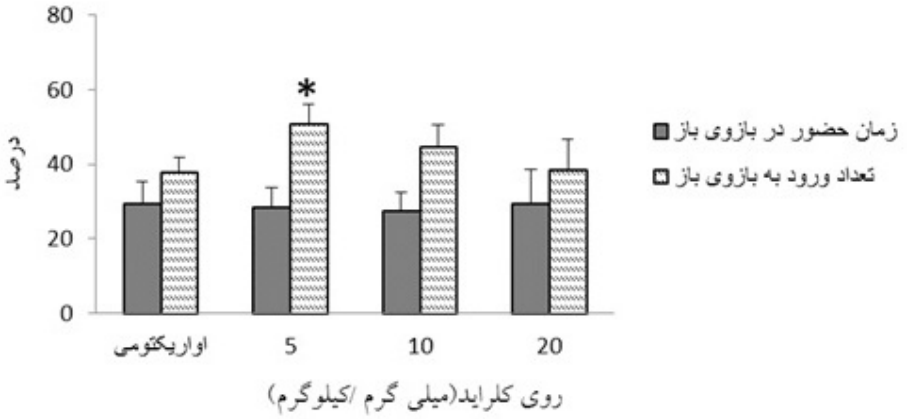
نتایج

اثر اواریکتومی بر رفتار اضطراب: در ابتدا برای بررسی تأثیر اواریکتومی بر روی رفتار اضطراب، گروه کنترل را با گروه شاهد و گروه اواریکتومی شده که هر دو حلال سالین به‌صورت درون صفاقی دریافت کرده بودند مقایسه کردیم. اختلاف معنی‌داری در مقایسه گروه شاهد با گروه کنترل دردرصد زمان حضور در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز مشاهده نگردید. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که داروی بیهوشی و بخیه کردن در جراحی و همچنین دریافت سالین اثر معنی‌داری بر میزان اضطراب نداشته است. اما مقایسه گروه اواریکتومی با گروه شاهد آن کاهش معنی‌داری دردرصد زمان حضور در بازوی بازنشان داد (P<۰/۰۵)، که این نشان می‌دهد اضطراب در ماده‌های اواریکتومی شده افزایش‌یافته است اما در درصد تعداد ورود به بازوی باز اختلاف‌ها معنی‌دار نبود (شکل ۱).

اثر روی‌کلراید بر رفتار اضطراب گروه‌های اواریکتومی شده: در این آزمایش۳۰ دقیقه پس از تزریق روی‌کلراید به‌صورت درون صفاقی، شاخص‌های اضطراب موردبررسی قرارگرفت. تغییرات معنی‌داری دردرصد زمان حضور در بازوی بازبین گروه اواریکتومی و گروه‌های دریافت کننده روی‌کلراید مشاهده نشد. اما افزایش معنی‌داری دردرصد تعداد ورود به بازوی بازبین گروه اواریکتومی و گروه دریافت کننده روی‌کلراید ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم مشاهده شد (P<۰/۰۵)(شکل ۲). با توجه به شکل ۲ مشاهده می‌گردد که کمترین دوز روی‌کلراید اضطراب را کاهش داده است.



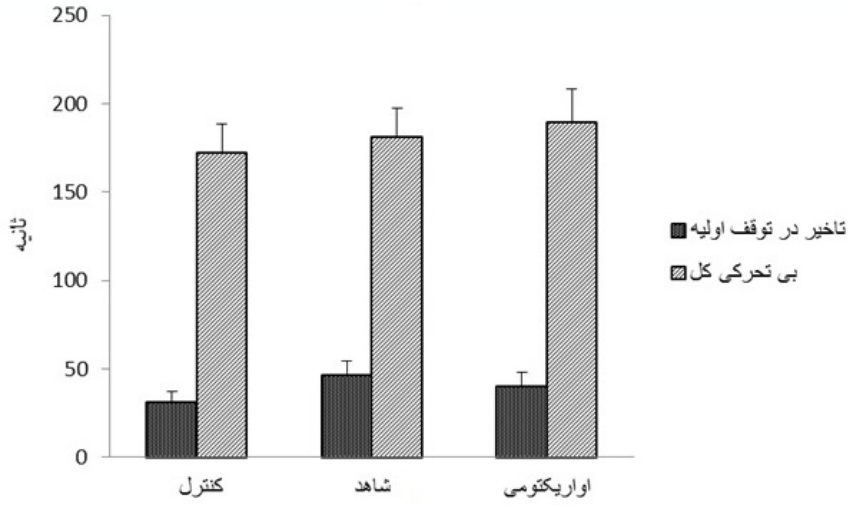
شکل ۱- مقایسه شاخص‌های اضطرابی گروه کنترل، شاهد و اواریکتومی: ستون‌ها میانگین ± خطای انحراف از معیار را نشان می‌دهند (P<۰/۰۵)=*



شکل ۲- مقایسه اثر روی‌کلراید برشاخص‌های اضطراب: ستون‌ها میانگین ± خطای انحراف از معیار را نشان می‌دهند (P<۰/۰۵) =*

اثر اواریکتومی بر رفتار افسردگی: با توجه به شکل ۳ : اختلاف معنی‌داری در مقایسه گروه شاهد با گروه کنترل ازنظر تأخیر در توقف اولیه و زمان بی‌تحرکی کل وجود ندارد. همچنین در گروه اواریکتومی ازنظر تأخیر در توقف اولیه و زمان بی‌تحرکی کل، نسبت به گروه شاهد آن اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد. این یافته‌ها نشان می‌دهد بااینکه اضطراب در ماده‌های اواریکتومی شده افزایش‌یافته، اما افسردگی ندارند. این نتایج یافته‌های دیگر محققان را در مورد همراه بودن اضطراب با افسردگی رد می‌کند.

اثر روی‌کلراید بر رفتار افسردگی گروه‌های اواریکتومی شده: براساس آنالیز آماری در گروههای دریافت کننده روی‌کلراید۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ازنظر تأخیر در توقف اولیه کاهش معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی مشاهده گردید (P<۰/۰۵). همچنین ازنظر زمان بی‌تحرکی کل در گروههای ذکرشده افزایش معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی نشان داد (P<۰/۰۵، P<۰/۰۱) (شکل ۴ الف‌وب). با توجه به شکل ۴ الف و ب مشاهده می‌شود که روی‌کلراید۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم افسردگی را افزایش داده است.

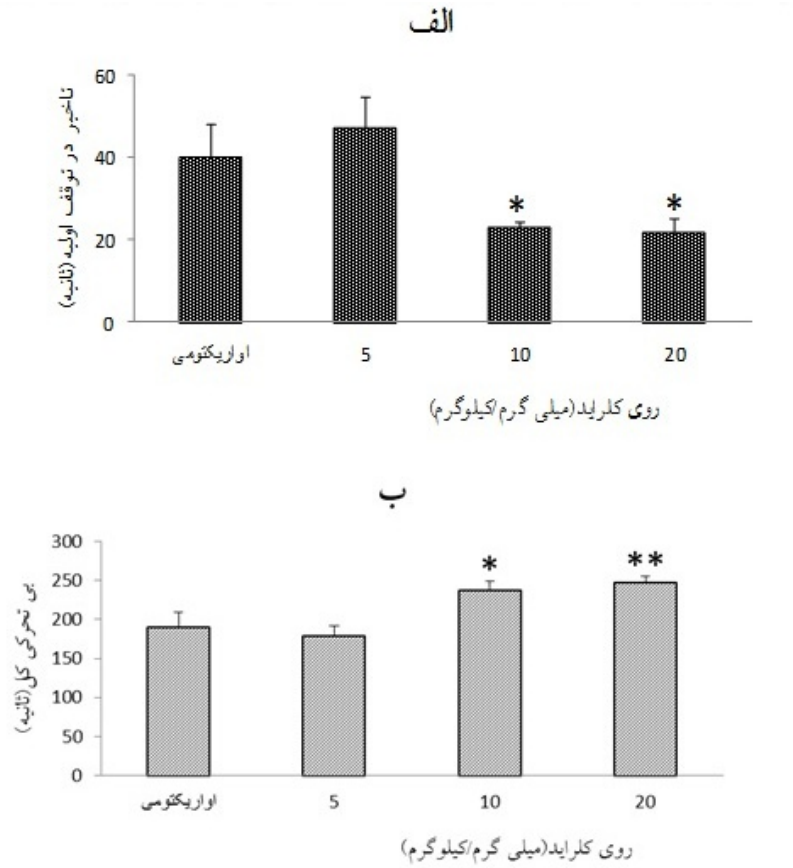


شکل ۳- مقایسه گروه کنترل، شاهد و اواریکتومی بر شاخص‌های افسردگی: ستون‌ها میانگین ± خطای انحراف از معیار را نشان می‌دهند.

بحث

در این پژوهش اثر اواریکتومی قبل از بلوغ بر روی رفتارهای اضطرابی و افسردگی مطالعه شده است. تحقیقات قبل نشان داده‌اند که اواریکتومی بعد از بلوغ در رفتار اضطراب نقش دارد. بطوریکه موسوی و همکاران (۱۳۹۴) نشان دادند که اواریکتومی‌های یک‌ماهه و دوماهه تغییرات معنی‌داری در اضطراب آنها مشاهده نشد اما در اواریکتومی‌های سه‌ماهه افزایش اضطراب به سطح معنی-داری رسید. یعنی هرچه از زمان اواریکتومی بگذرد به همان نسبت اضطراب هم افزایش می‌یابد. در ادامه نشان دادند که تزریق روی‌کلراید در دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم توانست اضطراب را در اواریکتومی‌های دوماهه به‌طور معنی‌داری کاهش دهد (۳). در تأیید این نظر فریک و همکاران (۱۹۹۹)و مورگان و همکاران (۲۰۰۲) جداگانه اثر استروژن بر فعالیت ترس و اضطراب را بررسی کردند و مشاهده کردند که اواریکتومی در موش‌ها با فعالیت اضطرابی همراه است (۱۸ و ۸) هرچه از زمان اواریکتومی بگذرد نشانه‌ها و اثرات اضطراب بیشتر می‌شود بطوریکه در فواصل زمانی اولیه تفاوت‌ها بی‌معنی و سپس معنی‌دار می‌شود و نسبت به گذر زمان مقدار اضطراب افزایش می-یابد (۸). همچنین خاکپای و همکاران (۱۳۸۵) نشان دادند که گنادکتومی در موش‌های صحرایی نر بالغ باعث کاهش درصد ورود به بازوی باز، کاهش درصد زمان سپری‌شده در بازوی باز و نیز کاهش فعالیت حرکتی می‌شود که نشان‌دهنده افزایش اضطراب می‌باشد (۱). نتایج بدست آمده در این پژوهش نیز نشان می‌دهد که اواریکتومی موجب کاهش مدت زمان سپری‌شده در بازوی باز می‌شود که نشان‌دهنده افزایش اضطراب می‌باشد. بنظر می‌رسد که اواریکتومی قبل از بلوغ در موش‌های صحرایی ماده روند افزایش اضطراب را سریع‌تر پیش می‌برد، یا عدم زمینه-سازی به‌وسیله پروژسترون و استروژن به دلیل برداشتن تخمدان‌ها قبل از بلوغ باعث تأثیر متفاوتی شده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که اواریکتومی سطح سرمی روی را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهد (۱۲).

در این مطالعه تزریق روی‌کلراید در دوز ۵ میلی-گرم/کیلوگرم توانست تعداد ورود به بازوی باز را افزایش و رفتار اضطراب ناشی از اواریکتومی را کاهش دهد. این داده‌ها نشان می‌دهند که روی در کاهش اضطراب نقش دارد. این تئوری توسط نوابی و همکاران(۱۳۹۰)، ترابی و همکاران(۲۰۱۳)، تأیید شد که با تزریق روی کاهش رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ و سالم مشاهده کردند. اما در موش‌های بالغ و سالم ماده باعث افزایش اضطراب شد که این افزایش اضطراب با افزایش غلظت روی‌کلراید نیز افزایش یافت (۳۰ و ۴).



شکل۴- مقایسه اثر روی‌کلراید بر شاخص‌های افسردگی: الف) تأخیر در توقف اولیه. ب)زمان بی‌تحرکی کل. ستون‌ها میانگین ± خطای انحراف از معیار را نشان می‌دهند. (*= P<۰/۰۵)، (**= P<۰/۰۱)

در تضاد با نتایج قبلی کایدی و همکاران (۱۳۹۳) نشان دادند که روی‌کلراید میزان اضطراب را در موش‌های صحرایی نر گنادکتومی شده به‌شدت افزایش می‌دهد. بنظر می‌رسد نقش روی‌کلراید درروند اضطراب می‌تواند متناسب با حضور یا عدم حضورگنادها تغییر کند و روی ممکن است از طریق اثر بر گنادها با سیستم آندروژنی و استروژنی تداخل ایجاد کند (۲)، که این اثرات متفاوت روی‌کلراید در موش‌های نر و ماده را نشان می‌دهد. روی در سنتز پروژسترون موثر است (۲۰). در حالت عادی پروژسترون نقش ضداضطرابی دارد. عدم تعادل پروژسترون با استروژن نقش اضطراب‌زایی دارد ولی تعامل بین این دو اضطراب را کاهش می‌دهد (۹). همچنین مشخص‌شده که سطح استروژن و پروژسترون در موش-های اواریکتومی شده و دریافت کننده روی بیشتر از موش‌های اواریکتومی شده با فقر و کمبود روی است (۲۶). که این بیانگر رابطه روی و تولید هورمون‌های تخمدانی است. قشر جلو پیشانی و هیپوکامپ از مناطق مغزی برای مقابله با اضطراب و استرس است که تا حد بسیار زیادی وابسته به سیگنالینگ طبیعی استروژن می-باشند. وای و همکاران (۲۰۱۴) پیشنهاد کردند که وقتی استروژن سیگنالینگ مسدود شود، اضطراب و استرس در زنان به وجود می‌آید (۳۲). استروژن به‌عنوان ضداضطراب عمل می‌کند، به‌طور خاص هنگامی‌که سطوح استروژن در پرواستروس بالا است، موش ماده نسبت به زمانی که سطوح استروژن در دی استروس کم است، زمان بیشتری را در بازوی باز بعلاوه مرتفع صرف می‌کند. به همین ترتیب موش ماده درمان شده با استروژن اضطراب کمتری نسبت به موش‌های درمان‌نشده نشان می‌دهند (۶).

بااین‌حال نتایج متناقضی نیز وجود دارد که روی موجب کاهش تستوسترون می‌شود (۲۱). همچنین نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که اواریکتومی موجب افزایش مدت زمان بی‌تحرکی کل نمی‌شود که نشان‌دهنده عدم افسردگی است. بدین معنی که اواریکتومی تأثیری بر میزان افسردگی حیوانات نداشته است. این یافته‌ها در تضاد با نتایج مطالعات پیشین است که بیان می‌کنند اضطراب اغلب با افسردگی همراه است (۱۱ و ۱۰). در هر دو مطالعات بالینی و پیش کلینیکی اثر ضدافسردگی روی نشان داده‌شده است. همچنین فعالیت ضدافسردگی روی (کاهش زمان بی‌حرکتی) در هر دو تست شنای اجباری جوندگان و آزمون تعلیق دم در چندین آزمایش مشاهده گردیده است. علاوه بر این، روی باعث افزایش اثر ضدافسردگی داروهای ضدافسردگی در آزمون شنای اجباری و آزمون تعلیق دم و استرس مزمن غیرقابل‌پیش‌بینی می‌شود (۲۸،۲۹ و ۱۹). داده‌های تجربی جوندگان نیز رابطه کمبود روی با افسردگی را نشان می‌دهد. اثرات کمبود روی منجر به رفتارهای شبه افسردگی شامل افزایش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری و در آزمون تعلیق دم می‌شود. کمبود روی که اخیراً به‌عنوان یک مدل حیوانی افسردگی پیشنهادشده، باعث تغییرات در گیرنده‌ها و مسیرهای انتقال سیگنال پس‌سیناپسی می‌شود، که شبیه تغییرات شناسایی‌شده در افسردگی انسان است (۱۹). برخلاف گزارشات قبلی که بیان کردند روی موجب کاهش رفتار افسردگی می‌شود، در این آزمایش مقادیر روی‌کلراید ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم موجب افسردگی حیوانات اواریکتومی شده گردید. داده‌ها نشان می‌دهد که رفتارهای شبه افسردگی ناشی از کمبود روی با تغییرات در مسیرهای سیگنالینگ گیرنده‌های NMDA (N-methyl-D-aspartate) مرتبط است (۷). نخستین و واضح‌ترین پیشنهاد برای مکانیسم ضدافسردگی روی به آنتاگونیسم کمپلکس گیرنده گلوتامات NMDA اشاره دارد، که مبنای بر داده‌های بیوشیمیایی و رفتاری بوده است (۳۱ و ۲۲).

در مجموع می‌توان گفت که اواریکتومی میزان اضطراب را در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده قبل از بلوغ افزایش داد اما این افزایش اضطراب باعث افسردگی نشد. بدین معنی که در اواریکتومی شده‌های قبل از بلوغ اضطراب با افسردگی همراه نبوده است. تزریق روی‌کلراید میزان اضطراب را کاهش داد اما میزان افسردگی موش‌های صحرایی اواریکتومی شده قبل از بلوغ را که افسردگی نداشتند، به‌شدت افزایش داد. این نتایج یافته‌های دیگر محققان را درباره بروز رفتارهای اضطرابی بیشتر در زنان و در دوره یائسگی تأیید می‌کند. باوجوداینکه روی‌کلراید رفتار افسردگی اواریکتومی شده‌های قبل از بلوغ را افزایش داده است، اما ازآنجاکه این مطالعه تنها مطالعه انجام‌شده درزمینه افسردگی موش‌های صحرایی اواریکتومی شده قبل از بلوغ است لذا نیاز به بررسی‌های بیشتری ازنظر آزمایشات بیوشیمیایی، رفتاری، پاتولوژیکی و ... دارد.

منابع

۱. خاکپای، ف.، رستمی، پ.، و پیله‌وریان، ع. ا.، ۱۳۸۵. اثر گنادکتومی (برداشتن بیضه‌ها) و تیمار با تستوسترون بر روی رفتار ترس در موش‌های صحرایی نر، مجله زیست‌شناسی ایران، (۳)۱۹، صفحات ۳۴۱-۳۴۷.

۲. کایدی‌بختیاری، ن.، اسحق‌هارونی، ه.، معاضدی، ا. ع.، و محمدی، م.، ۱۳۹۳. تداخل اثرروی‌کلراید و سیستم آندروژنی بر میزان اضطراب در موش‌های صحرایی نر بالغ، مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی، ۱۸(۲)، صفحات ۲۴۹-۲۵۸.

۳. موسوی، س. م.، اسحق‌هارونی، ه.، معاضدی، ا. ع.، و محمدی، ط.، ۱۳۹۴. اثر روی‌کلراید بر اضطراب در موش‌های سوری تخمدان برداشته‌شده، پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد، دانشگاه شهید چمران، ۹۸ صفحه.

۴. نوابی، پ.، معاضدی، ا. ع.، اسحق‌هارونی، ه.، و خواجه‌پور، ل.ا.، ۱۳۹۰. اثر تجویز روی و تداخل اثر آن با دگزامتازون بر میزان اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ، پایان‌نامه کارشناسی ارشد،۱۰۵ صفحه.

5. Boulton, A., and Baker, G., 1991. Neuromethods Animal Models in Psychiatry) Human Press Clifton. New Jersey, USA, PP: 199-223.

6. Chen, C. V., Brummet, J. L., Lonstein, J. S., Jordan, C. L., and Breedlove, S. M., 2014. New knockout model confirms a role for androgen receptors in regulating anxiety-like behaviors and HPA response in mice. Hormones and behavior, 65(3), PP: 211-218.

7. Doboszewska, U., Sowa-Kućma, M., Młyniec, K., Pochwat, B., Hołuj, M., Ostachowicz, B., and Szewczyk, B., 2015. Zinc deficiency in rats is associated with up-regulation of hippocampal NMDA receptor. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 56, PP: 254-263.

8. Frick, K. M., Burlingame, L. A., Arters, J. A., and Berger-Sweeney, J., 1999. Reference memory, anxiety and estrous cyclicity in C57BL/6NIA mice are affected by age and sex. Neuroscience, 95(1), PP: 293-307.

9. Galeeva, A. Y., Pivina, S. G., Tuohimaa, P., and Ordyan, N. E., 2007. Involvement of nuclear progesterone receptors in the formation of anxiety in female mice. Neuroscience and behavioral physiology, 37(8), PP: 843-848.

10. Gili, M., Toro, M. G., Armengol, S., García-Campayo, J., Castro, A., and Roca, M., 2013. Functional impairment in patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorder. The Canadian Journal of Psychiatry, 58(12), PP: 679-686.

11. Gorman, J. M., 1996. Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. Depression and anxiety, *4*(4), PP: 160-168.

12. Herzberg, M., Lusky, A., Blonder, J., and Frenkel, Y., 1996. The effect of estrogen replacement therapy on zinc in serum and urine. Obstetrics & Gynecology, *87*(6), PP: 1035-1040.

13. Kaviani, H., and Mousavi, A. S., 2008. Psychometric properties of the Persian version of Beck Anxiety Inventory (BAI). Tehran University Medical Journal TUMS Publications, 66(2), PP: 136-140.

14. Lai, J., Moxey, A., Nowak, G., Vashum, K., Bailey, K., and McEvoy, M., 2012. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. Journal of affective disorders, 136(1), PP: e31-e39.

15. Lakdawalla, Z., Hankin, B. L., and Mermelstein, R., 2007. Cognitive theories of depression in children and adolescents: A conceptual and quantitative review.Clinical child and family psychology review, 10(1), PP: 1-24.

16. McHenry, J., Carrier, N., Hull, E., and Kabbaj, M., 2014. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. Frontiers in neuroendocrinology, 35(1), PP: 42-57.

17. Młyniec, K., Davies, C. L., de Agueero Sanchez, I. G., Pytka, K., Budziszewska, B., and Nowak, G., 2014. Essential elements in depression and anxiety. Part I. Pharmacological Reports, 66(4), PP: 534-544.

18. Morgan, M. A., and Pfaff, D. W., 2002. Estrogen's effects on activity, anxiety, and fear in two mouse strains. Behavioural brain research, 132(1), PP: 85-93.

19. Nowak, G., 2015. Zinc, future mono/adjunctive therapy for depression: mechanisms of antidepressant action. Pharmacological Reports, 67(3), PP: 659-662.

20. Paksy, K., Varga, B., and Lazar, P., 1997. Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. Biometals, 10(1), PP: 27-36.

21. Park, J. D., Habeebu, S. S., and Klaassen, C. D., 2002. Testicular toxicity of di-(2-ethylhexyl) phthalate in young Sprague–Dawley rats. Toxicology, *171*(2), PP: 105-115.

22. Rosa, A. O., Lin, J., Calixto, J. B., Santos, A. R. S., and Rodrigues, A. L. S., 2003. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. Behavioural brain research, 144(1), PP: 87-93.

23. Saki, K., Bahmani, M., and Rafieian-Kopaei, M., 2014. The effect of most important medicinal plants on two importnt psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. Asian Pacific journal of tropical medicine, 7, PP: S34-S42.

24. Siwek, M., Szewczyk, B., Dudek, D., Styczeń, K., Sowa-Kućma, M., Młyniec, K., and Nowak, G., 2013. Zinc as a marker of affective

disorders.Pharmacological Reports, 65(6), PP: 1512-1518.

25. Spiacci, A., Kanamaru, F., Guimaraes, F. S., and Oliveira, R. M. W., 2008. Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 88(3), PP: 247-255.

26. Sunar, F., Baltaci, A. K., Ergene, N., and Mogulkoc, R., 2009. Zinc deficiency and supplementation in ovariectomized rats: their effect on serum estrogen and progesterone levels and their relation to calcium and phosphorus. Pak J Pharm Sci, 22(2), PP: 150-4.

27. Swardfager, W., Herrmann, N., Mazereeuw, G., Goldberger, K., Harimoto, T., and Lanctôt, K. L., 2013. Zinc in depression: a meta-analysis. Biological psychiatry, 74(12), PP: 872-878.

28. Szewczyk, B., 2013. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders.Front Aging Neurosci, 5(33.10), PP: 3389.

29. Szewczyk, B., Kubera, M., and Nowak, G., 2011. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 35(3), PP: 693-701.

30. Torabi, M., Kesmati, M., Harooni, H. E., and Varzi, H. N., 2013. Effects of nano and conventional Zinc Oxide on anxiety-like behavior in male rats. Indian journal of pharmacology, 45(5), 508 p.

31. Vergnano, A. M., Rebola, N., Savtchenko, L. P., Pinheiro, P. S., Casado, M., Kieffer, B. L., and Paoletti, P., 2014. Zinc dynamics and action at excitatory synapses. Neuron, 82(5), PP: 1101-1114.

32. Wei, J., Yuen, E. Y., Liu, W., Li, X., Zhong, P., Karatsoreos, I. N. and Yan, Z., 2014. Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition. Molecular psychiatry, 19(5), PP: 588-598.

Effect of zinc chloride on anxiety and deppresive behaviors of rats, in ovarectomized peri-pubertaly

Ghahramani P., Eshagh Harooni H., Fatemi Tabatabaei S.R. and Moazedi A.A.

Biology Dept., Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, I.R. of Iran

Abstract

Previous studies have shown that the anxiolytic effects of different zinc chloride in male and female rats is Castration post- pubertaly. This study, the effect of zinc chloride on anxiety and deppresive behaviors of rats, in ovarectomized peri-pubertaly was investigated. In this experiment, fifty female rats were ovariectomized at postnatal day 21-22 and then on postnatal day 75, different doses of zinc chloride (0, 5, 10 and 20 mg/kg; IP) were administered 30 min before the elevated plus maze and forced swimming test. Ovarectomized significantly decreased the time spent in the open arms in ovarectomized rats compared to the sham group ($P<0.05$). Zinc chloride (5 mg/kg) Significantly increase the number of entries in the open arms in ovarectomized (5 mg/kg) group compared to the ovarectomized (0 mg/kg) group ($P<0.05$). Ovarectomized not Significantly the latency to immobility and total immobility time compared to the sham group. Zinc chloride (10, 20 mg/kg) Significantly reduced the latency to immobility in ovarectomized (10, 20 mg/kg) group compared to the ovarectomized (0 mg/kg) group ($P<0.05$). Also the total immobility time Significantly increase compared to the ovarectomized (0 mg/kg) group showed ($P<0.05$,$P<0.01$).Our findings showed that ovarectomized significantly increase anxiety but this increase anxiety not associated with depression. The administration of zinc chloride demonstrated effect of anxiolytic and depression. Thus, it seems that zinc chloride has different effects on the behavior of depression ovariectomized peri-pubertaly and post-pubertaly.

Key words: Anxiety, Ovariectomized, peri-pubertaly, Gonadectomized, zinc chloride