

مقاله پژوهشی اصیل**نقش مسیر L- آرژینین/نیتریک 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 مسیر L- آرژینین/اکسید نیتریک در اثرات ضدافسردگی لیتيوم در آزمون شنای اجباری در موش‌های سوری بود. **روش:** این مطالعه از نوع تجربی بود و آزمون شنای اجباری به‌عنوان مدل افسردگی و مدت زمان بی‌حرکتی به‌عنوان 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 به‌نام L-NAME (mg/kg ۱۰۰-۱۰)، مهارکننده اختصاصی آنزیم سازنده NO به‌نام L-NPA (mg/kg ۳۰-۵) و پیش‌ساز تولید NO به‌نام 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 mg/kg ۲۰ ($p < ۰/۰۱$) و mg/kg ۱۰۰ ($p < ۰/۰۵$) به‌طور معنی‌داری باعث کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شد، ولی در دوزهای mg/kg ۱۰-۰/۵ اثری نداشت. L-NAME در دوزهای ۳۰ و mg/kg ۱۰۰ باعث کاهش زمان بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شنای اجباری شدند ($p < ۰/۰۵$). تجویز هم‌زمان دوزهای غیرمؤثر L-NAME (۳۰ mg/kg) و L-NPA (۱۵ mg/kg) با دوز غیرمؤثر لیتيوم (۱۰ mg/kg) باعث کاهش معنی‌دار مدت بی‌حرکتی موش‌ها در آزمون شد (به‌ترتیب $p < ۰/۰۱$ و $p < ۰/۰۰۱$). همچنین L- آرژینین که به‌تنهایی اثری بر آزمون نداشت، باعث مهار اثرات ضدافسردگی دوز مؤثر لیتيوم (۳۰ mg/kg) شد ($p < ۰/۰۵$). **نتیجه‌گیری:** مسیر 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.

کلید واژه‌ها: لیتيوم، افسردگی، اکسید نیتریک، مهارکننده آنزیم سازنده اکسید نیتریک، آزمون شنای اجباری.

مقدمه

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

برای درمان دوره حاد و هم دوره نگهدارنده این بیماران به کار برده می‌شود و کارآیی آن به‌خوبی مشخص شده است. همچنین نشان داده شده که لیتيوم در درمان افسردگی تک‌قطبی^۱ نیز مؤثر است (سوزا^۲ و گودوین^۳، ۱۹۹۱). بسیاری از مطالعات بالینی نشان داده‌اند

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

Email: m82_ghasemi@yahoo.com

2- unipolar depression

3- Souza

4 - Goodwin

برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که مسیرهایی همچون مسیر اکسید نیتریک^{۱۵} می‌توانند نقش مهمی در حالات روانی افسردگی داشته باشند (داسیلوا^۴، ماتیوسی^{۱۷}، دازسانتوس^{۱۸}، کالیکستو^{۱۹} و ردریگز^{۲۰}، اگلی^{۲۱}، داج^{۲۲} و ردریگز، ۲۰۰۰؛ هارکین^{۲۳}، بروس^{۲۴}، کرافت^{۲۵} و پال^{۲۶}، 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؛ جفیری^{۲۸} و فاندسر^{۲۹}، ۱۹۹۶؛ ییلدیز^{۳۰}، اردن^{۳۱}، الک^{۳۲}، اتکان^{۳۳} و گیسر^{۳۴}، ۲۰۰۰). همچنین نشان داده شده است که به وسیله تجویز سوبسترای آنزیم NOS و پیش‌ساز NO، یعنی ماده L- آرژینین^{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؛ جفیری و فاندسر، ۱۹۹۶؛ ییلدیز و همکاران، ۲۰۰۰). اما این که آیا این مسیر می‌تواند در اثر ضدافسردگی داروهایی همانند لیتيوم نقش داشته باشد، تا به امروز روشن نشده است، هرچند شواهد فیزیولوژیک زیادی برای دخالت این سیستم در برخی جنبه‌های اثر لیتيوم وجود دارد. برای مثال، ماروتا^{۳۶} و همکاران (۲۰۰۵) گزارش نمودند که ۶۰ تا ۹۰ دقیقه بعد از تجویز داخل صفاقی لیتيوم، متابولیت‌های NO (NO_x و NO₃) در آمیگدال موش‌های صحرایی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین وگنر^{۳۷} و همکاران،

که لیتيوم 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 الکتروولت‌ها؛ 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 لیتيوم همچنان مبهم مانده و به‌طور کامل شناخته نشده است. شاید به‌جرات بتوان گفت که یک مانع اساسی در تعیین و شناخت سازوکار عمل لیتيوم در اختلالات خلقی، تعداد اندک مدل‌های رفتاری حساس به لیتيوم 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؛ پورسلت^۶، آنتون^۷، بلاوت^۸ و جالفری^۹، ۱۹۷۸). در مورد آثار ضدافسردگی لیتيوم در این مدل نیز مطالعاتی شده است. در یک مطالعه ابرین و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تجویز مزمن لیتيوم باعث آثار قابل ملاحظه ضدافسردگی در این مدل رفتاری موش‌های سوری می‌شود. همچنین بررسی‌های دیگر نشان دادند که تجویز حاد لیتيوم 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^{۱۰}، هاسکویت^{۱۱}، بورین^{۱۲} و کلومبیل^{۱۳}، ۱۹۹۴؛ ردروب^{۱۴} و بورین، ۱۹۹۹ الف). همچنین آنها نشان دادند که تجویز حاد لیتيوم باعث تقویت آثار ضدافسردگی سایر داروهای ضدافسردگی در FST در موش‌های سوری می‌شود (ردروب و بورین، ۱۹۹۹ ب). به‌هرحال، سازوکار دقیق این آثار لیتيوم 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- Crafl	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	

می داد تا خود را روی آب شناور نگه دارد (از دقیقه دوم تا ششم) به وسیله زمان سنج (برحسب ثانیه) اندازه گیری گردید (پورسلت و همکاران، ۱۹۷۸؛ صاحبقرانی، رضایت، زارع زاده، حیدری صفا و زرین دست، ۱۳۸۴). قبل از آزمایش، ابتدا داروی مورد نظر با ترازوی دیجیتال توزین و در حلال مناسب (نرمال سالین) حل گردید. یک ساعت قبل از آزمایش، موش ها از حیوان خانه 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 (۰/۵، ۱، ۳۰ و ۱۰۰ mg/kg) در گروه های جداگانه ۳۰ دقیقه قبل از انجام FST به موش ها 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- آرژینین (۷۵۰ mg/kg) در این آزمون، بر اساس مطالعه کاستر^۱، فریرا^۲، دازسانتوس و رودریگز (۲۰۰۵) در آزمون FST، این داروها در گروه های جداگانه ۴۵ دقیقه قبل از آزمون به موش های 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- آرژینین/NO در اثرات لیتيوم در آزمون FST، دوزهای غیرمؤثر هر یک از داروهای L-NAME و L-NPA در گروه های مجزا، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز دوز غیرمؤثر لیتيوم، به موش های سوری تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق دوز غیرمؤثر لیتيوم، موش ها مورد آزمون FST قرار گرفتند. همچنین در گروه های دیگر، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز دوز مؤثر لیتيوم، L- آرژینین (۷۵۰ mg/kg) به موش ها تزریق شد و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق لیتيوم موش ها تحت آزمون FST قرار گرفتند.

برای بررسی آماری داده ها از آزمون های ANOVA یک طرفه و دوطرفه به همراه آزمون استیودنت- نیومن کول^۵ استفاده گردید و $p < 0.05$ به عنوان اختلاف معنی دار تلقی شد.

(۲۰۰۴) در مطالعه ای نشان دادند که فعالیت آنزیم NOS در هیپوکامپ موش های صحرایی پس از تزریق لیتيوم به طور قابل ملاحظه و به صورت وابسته به دوز کاهش می یابد. هرچند این مطالعات نشان دهنده تغییرات ایجاد شده به وسیله لیتيوم در مسیر NO در بافت های مختلف می باشد، تا کنون در مورد هیچ مدل رفتاری ای که نشان دهنده درگیری این مسیر در آثار ضدافسردگی لیتيوم باشد آزمایش و تحقیق نشده است. لذا برای پیدا کردن سازوکارهای زمینه ای درگیر در این اثرات لیتيوم، در مطالعه حاضر با استفاده از مدل آزمون شنای اجباری، آثار تجویز حاد دوزهای مختلف لیتيوم در موش های سوری بررسی و درگیری مسیر NO با استفاده از مهارکننده های غیراختصاصی و اختصاصی سازنده NO نورونی و پیش ساز تولید NO ارزیابی شد.

روش

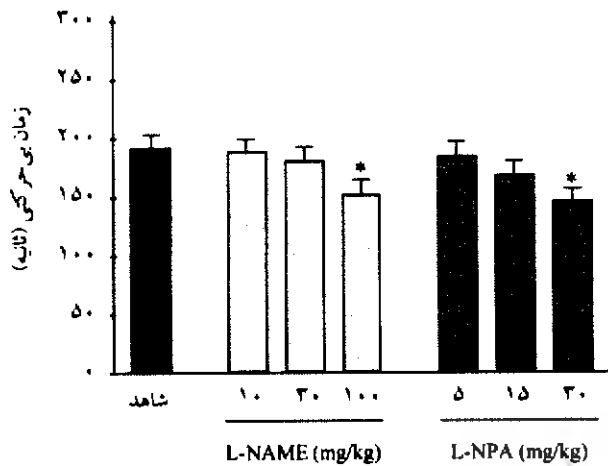
در این مطالعه تجربی، از موش های سوری سفید نر نژاد NMRI (انستیتو پاستور ایران) با وزن ۲۰ تا ۳۵ گرم استفاده شد. حیوانات که به طور تصادفی در گروه های ۱۵ تایی دسته بندی شده بودند، در اتاقی با نور کافی و دوره شبانه روزی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و غذا و آب کافی در اختیارشان قرار داده شد. موش ها تا یک ساعت قبل از شروع آزمون آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. آزمایش ها در چارچوب ضوابط کمیته اخلاقی دانشگاه انجام شد.

داروهای مورد استفاده در مطالعه عبارت بودند از لیتيوم کلراید، L- آرژینین، L-N⁶- آرژینین متیل استر^۱ (L-NAME) و N⁰⁰- پروپیل -L- آرژینین^۲ (L-NPA)، که همگی در نرمال سالین حل شدند.

در آزمون شنای اجباری پس از تزریق دارو، موش های سوری به طور جداگانه در داخل یک سیلندر باز (قطر ۱۰ سانتی متر و ارتفاع ۲۵ سانتی متر) که تا ارتفاع ۱۹ سانتی متری 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 می کرد. دو دقیقه اول برای عادت کردن حیوان به محیط در نظر گرفته شد، سپس چهار دقیقه ای را که موش در حالت بی حرکتی می گذراند و صرفاً حرکات مختصری انجام

1- N⁶-L-arginine methyl ester 2- N⁰⁰-propyl-L-arginine
3- Kaster 4- Ferreira
5- Student-Newman Keul

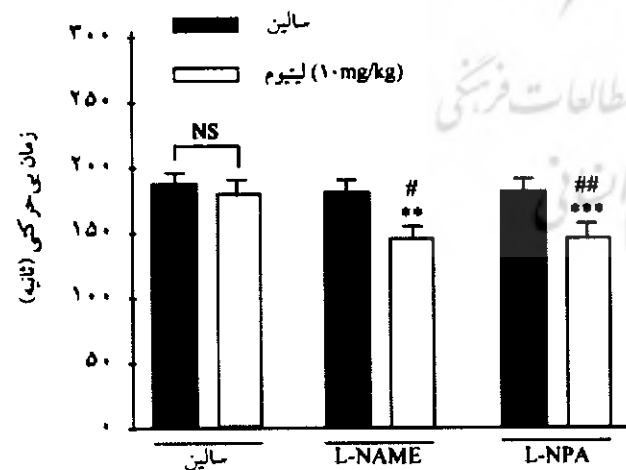
یافته‌ها



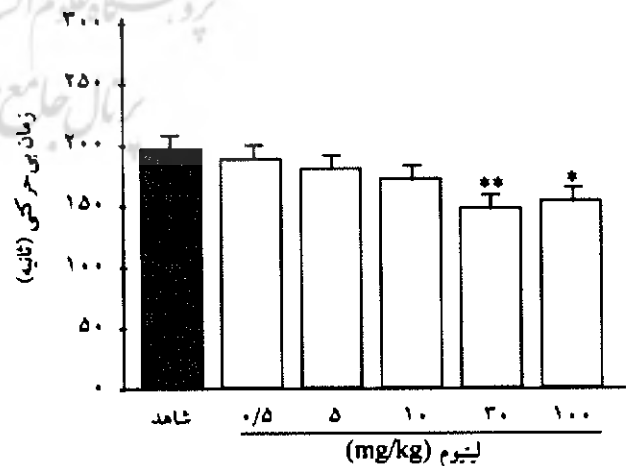
شکل ۱ نشان می‌دهد که تجویز حاد لیتیوم باعث کاهش زمان بی حرکتی موش‌ها در آزمون FST می‌شود [$p < 0.01$] $F(3, 29) = 4.296$ و دوزهای ۳۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg ($p < 0.05$) به طور معنی داری باعث کاهش زمان بی حرکتی در FST شد، در حالی که دوزهای ۵، ۱۰ و ۳۰ mg/kg بر زمان بی حرکتی موش‌ها در آزمون FST اثری نداشت.

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 بی حرکتی حیوانات در آزمون FST شدند (به ترتیب [$p < 0.05$] $F(3, 36) = 3.230$ و [$p < 0.05$] $F(3, 36) = 3.433$). دوز ۱۰۰ mg/kg L-NAME و دوز ۳۰ mg/kg L-NPA باعث کاهش معنی دار زمان بی حرکتی موش‌ها در آزمون FST شد ($p < 0.05$)، در حالی که دوزهای کمتر این داروها اثر معنی داری بر آزمون FST نداشت و غیرمؤثر بود.

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 بی حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. * $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل که تنها سالین دریافت نموده بود.

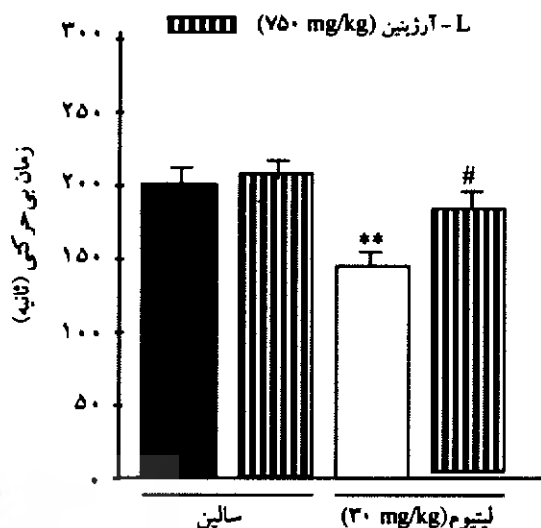


شکل ۳- اثر تجویز همزمان L-NAME (۳۰ mg/kg) (به صورت داخل صفاقی) و یا L-NPA (۱۵ mg/kg) (به صورت داخل صفاقی) با کلرید لیتیوم (۱۰ mg/kg) بر مدت زمان بی حرکتی موش‌های سوری در آزمون FST. ** $p < 0.01$ و *** $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل که تنها سالین/سالین دریافت نموده بود؛ # $p < 0.05$ و ## $p < 0.01$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



شکل ۴- اثر تجویز حاد دوزهای مختلف کلرید لیتیوم (۰.۵-۱۰۰ mg/kg) (به صورت داخل صفاقی) بر مدت زمان بی حرکتی 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، ۱۹۹۹الف، ۱۹۹۹ب؛ 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، هیبرگ^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-آرژینین (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/لیتیوم (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(۳ و ۳۶)=۴/۷۶۲ $p < 0.01$]. 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(۳ و ۳۶)=۸/۳۳۶ $p < 0.01$].

شکل ۴ نشان می‌دهد که L-آرژینین (۷۵۰ mg/kg) به‌تنهایی 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؛ پورسلت 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- Heiherg
9- Mork	10- Rosenberg

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

در مورد آثار احتمالی لیتيوم بر عملکرد آنزیم NOS و L-آرژینین/NO بررسی‌های متنوعی شد و نتایج مختلفی گزارش شده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که تجویز لیتيوم می‌تواند باعث افزایش فعالیت آنزیم nNOS در مغز شود. بیان ژن این آنزیم را در هیپوکامپ و آستروسیت‌ها افزایش دادند (آنای^{۱۰} و همکاران، ۲۰۰۱؛ فین‌اشتاين^{۱۱}، ۱۹۹۸). با استفاده از روش رنگ آمیزی NADPH دیافوراز نشان داده شده است که آنزیم nNOS در بافت کورپوس کاورنوزوم به دنبال تجویز لیتيوم افزایش می‌یابد (صادقی پور، قاسمی، نوبخت، ابراهیمی و دهپور، ۲۰۰۷ ب). در مقابل، با استفاده از روش میکرودیالیز بافت زنده^{۱۲} اخیراً نشان داده شده است که تجویز حاد داخل صحرایی لیتيوم (۵۰ mg/kg) پس از ۶۰ تا ۹۰ دقیقه می‌تواند باعث کاهش معنی‌دار سطح متابولیت‌های NO یعنی NO_x و NO₃ در آمیگدال موش‌های صحرایی شود (ماروتا و همکاران، ۲۰۰۵). به علاوه همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند که لیتيوم می‌تواند به طور وابسته از دوز باعث کاهش فعالیت آنزیم NOS در هیپوکامپ موش‌های صحرایی شود. در مجموع و با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر می‌رسد که در مدل آزمون FST، احتمالاً NO در آثار ضدافسردگی لیتيوم موش‌های سوری دخالت داشته باشد. به هر حال در این مطالعه به مطالعات بیشتر با استفاده از گونه‌های مختلف حیوانی و مدل

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 فاندرا، ۱۹۹۶؛ بیلدیز و همکاران، ۲۰۰۰). برخی از این مطالعات نشان داده‌اند که اثرات ضدافسردگی مهارکننده‌های NOS با تجویز پیش‌ساز NO به نام L-آرژینین (که سوبسترای برای آنزیم NOS جهت تولید NO محسوب می‌شود) مهار می‌شود (جفری و فاندرا، ۱۹۹۶؛ بیلدیز 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-

- 2- Li
- 4- Lindstorm
- 6- Connor
- 8- Kelly
- 10- Anai
- 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 می‌شود، بررسی اثر تجویز مزمن لیتیوم بر این مدل و نقش مسیر L-آرژینین/NO در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

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

از محدودیت‌های روش شناختی این مطالعه می‌توان به متغیر بودن پاسخ‌ها در آزمون شنای اجباری اشاره نمود، زیرا هر یک از گروه‌های 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 می‌رسد مطالعات دقیق‌تر 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.، زارع‌زاده، ا.، حیدری صفا، م.، و زرین‌دست، م. ر. (۱۳۸۴). اثر مسدودکننده‌های کانال‌های پتاسیم و کلسیم و باکلوفن بر اثربخشی داروهای ضدافسردگی در مدل آزمون شنای اجباری. *فصلنامه تازه‌های علوم شناختی*، ۷(۲)، ۱۱-۱.
- 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.