



Dual effect of dexamethasone administration on anxiety and depression in adult male rats

Seyedeh Parisa Navabi*, Ahmad Ali Moazedi, Hooman Eshagh-Harooni, Lotfolah Khaje-pour

Dept. of Biology-Faculty of Basic Sciences, Shahid Chamran University, Ahwaz, Iran

Received: 17 Dec 2012

Accepted: 7 May 2013

Abstract

Introduction: Dexamethasone is a synthetic glucocorticoid with possible effects on anxiety and depression because it has direct effects on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) and interacts with several neurotransmitter systems such as GABA and glutamate.

Methods: Levels of anxiety and depression in rats were measured 40 minutes and 24 hours, respectively, after subcutaneous injection of Dexamethasone Sodium-Phosphate (DEX) 0.5, 1, 5, 10, 20, 30 mg/kg (saline 1ml/kg) in the elevated plus maze and forced swimming test.

Results: The results of anxiety test showed a significant decrease in the percentage of open arm time and open arm entries in DEX (1 mg/kg) group compared to the saline groups. The percentage of time spent in the open arms significantly increased in DEX (20mg/kg) compared to the saline group. In terms of locomotor activity (total number of open and closed arms), significant decrease was observed in DEX (1 mg/kg) compared to the saline group. Also, a significant difference between DEX 1 and 20 mg/kg groups was observed. Comparative assessment of depression during total immobility time showed significant increase in DEX (1 mg/kg) compared to saline and also a significant decrease was observed in DEX (30 mg/kg) compared to the saline groups. A significant difference in latency to immobility was also detected between DEX 1 and 30 mg/kg groups.

Conclusion: Our findings suggest that administration of DEX induced dual effects on anxiety and depression; anxiogenic and depressant effects were observed at lower doses, while anxiolytic or antidepressant effects were detected at higher doses.

Key words: anxiety, depression, dexamethasone sodium phosphate, EPM, FST, rat

* Corresponding author e-mail: navabi.p@gmail.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

اثرات دوگانه تجویز دگزامتازون بر میزان اضطراب و افسردگی در موش های صحرائی نر بالغ

سیده پریسا نوابی*، احمد علی معاضدی، هومن اسحق هارونی، لطف اله خواجه پور
بخش زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران، اهواز

پذیرش: ۱۷ اردیبهشت ۹۲

دریافت: ۲۷ آذر ۹۱

چکیده

مقدمه: دگزامتازون به عنوان یک گلوکوکورتیکوئید سنتتیک دارای اثرات احتمالی در اضطراب و افسردگی است، زیرا اثر مستقیمی بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و تداخل با چندین سیستم نوروترانسمیتری از قبیل گابا و گلوتامات دارد.

روش ها: سطوح اضطراب و افسردگی موش ها به ترتیب ۴۰ دقیقه و ۲۴ ساعت پس از تزریق زیر پوستی دگزامتازون در مقادیر ۳۰mg/kg و ۲۰، ۱۰، ۵، ۱، ۰/۵، در دستگاه ماز بعلاوه مرتفع و تست شنای اجباری اندازه گیری شد.

یافته ها: نتایج حاصل از تست اضطراب، کاهش معنی داری در درصد زمان حضور و درصد تعداد ورود به بازوهای باز بین دگزامتازون ۱ و سالیین و همچنین افزایش معنی داری در درصد زمان سپری شده در بازوهای باز بین دگزامتازون ۲۰ و سالیین نشان داد. از نظر فعالیت حرکتی (تعداد کل ورود به بازوهای باز و بسته) کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین، همچنین تفاوت معنی داری بین دگزامتازون ۱ و ۲۰ مشاهده شد. مقایسه سنجش افسردگی در زمان بی تحرکی کل افزایش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین و همچنین کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۳۰ و سالیین نشان داد. از نظر تأخیر در توقف اولیه نیز بین دگزامتازون ۱ و ۳۰ تفاوت معنی داری مشاهده شد.

نتیجه گیری: تزریق دگزامتازون احتمالاً اثرات دوگانه ای دارد، مقادیر کم این دارو اثر اضطراب زایی و افسردگی و مقادیر بالای آن اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی دارد.

واژه های کلیدی: اضطراب، افسردگی، دگزامتازون سدیم فسفات، ماز بعلاوه مرتفع، تست شنای اجباری، موش صحرائی نر بالغ

مقدمه

فرد بیش از حد باشد به عنوان یک ناهنجاری مطرح می شود
[۲، ۱۸، ۲۳].

امروزه مناطق نورواناتومیکی مختلفی را برای بیان و کنترل اضطراب، افسردگی و رفتارهای مربوطه مورد بررسی قرار داده اند، یکی از این مناطق سیستم لیمبیک می باشد که گلوکوکورتیکوئیدها به دلیل طبیعت لیپوفیلیک به آسانی به گیرنده های کورتیکوستروئیدی که به میزان زیادی در این ساختارها بیان می شوند، متصل می شوند [۱۷، ۳۰، ۳۷] و متعاقباً ممکن است فعالیت نورونی را توسط مکانیسم های ژنومی یا غیر ژنومی از طریق تنظیم آنزیم ها، میانجی های

اضطراب یکی از اختلالات روانی رایج در انسان است که توسط اجزاء شناختی، بدنی، هیجانی و رفتاری مشخص می شود. اضطراب حالتی است که فرد خود را برای یک موقعیت منفی در آینده آماده می کند و ممکن است وقتی فرد با مشکل روبه رو شود به فرد کمک کند ولی وقتی اضطراب

navabi.p@gmail.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

عصبی و گیرنده‌ها تغییر دهند [۲۲]. برای مثال دگزامتازون (آگونیسست گلوکوکورتیکوئیدی) در تنظیم میانجی‌های عصبی مانند گابا^۱، گلوتامات [۱۴] و نیز گیرنده‌هایی چون گیرنده NMDA^۲ نقش مهمی دارد [۳۶]. همچنین در مورد اثر دگزامتازون بر اضطراب وفائی و همکاران در سال ۲۰۰۸ گزارش کردند که تزریق محیطی دگزامتازون تأثیرات دوفازی روی رفتارهای وابسته به اضطراب، یعنی تأثیرات اضطراب‌زا در مقادیر کمتر و تأثیرات اضطراب‌زا در مقادیر بالاتر در موش سوری القا می‌کند [۳۵]. در حالیکه فریرا و همکاران پیشنهاد دادند پیش‌درمانی با مقادیر پایین دگزامتازون قبل از اتانول منجر به مهار اثرات اضطراب‌زدای اتانول در ماز بعلاوه مرتفع شد [۱۰]. از سوی دیگر کمفویس و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند تأثیرات بلند مدتی از تجویز دگزامتازون در دوره نوزادی بر اضطراب در ماز بعلاوه مرتفع مشاهده نکردند و هیچ تفاوتی بین گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون، سالین و گروه شاهد در کل زمان گذرانده شده در بازوهای باز و بسته و ورود به این بازوها و فعالیت حرکتی و اکتشافی در تست میدان باز یافت نشد [۲۰].

در ادامه این مباحث هدف مطالعه حاضر بررسی اثر دگزامتازون سدیم-فسفات بر اضطراب/افسردگی، با توجه به حساسیت محور HPA به دگزامتازون [۲۵، ۳۳] و اثر این محور بر اضطراب [۸، ۳۲، ۳۴] و افسردگی [۱، ۴، ۳۸] مد نظر قرار گرفت.

شاخص‌های اضطراب سنجی شامل مدت زمان ماندن حیوان در بازوهای باز و بسته و تعداد تردد حیوان بین بازوها ثبت می‌گردد و بر اساس آنها درصد تعداد ورود به بازوی باز به کل ورودها^۳ (OAE%)، زمان اقامت در بازوی باز به کل زمان سپری شده در بازوها^۴ (OAT%) و تعداد کل ورودها به بازوها یا فعالیت حرکتی تعیین گردید. بدین ترتیب که افزایش تعداد ورود به بازوهای باز و افزایش اقامت در این بازوها به منزله کاهش اضطراب حیوان در نظر گرفته می‌شود و کاهش تعداد ورود به بازوهای باز و کاهش زمان اقامت در این بازوها نشان دهنده افزایش اضطراب می‌باشد. مجموع تعداد ورود به بازوها معرف فعالیت حرکتی حیوان در نظر گرفته می‌شود و هر چه تعداد ورودها بیشتر باشد نشان دهنده فعالیت حرکتی بیشتر می‌باشد [۳، ۹، ۱۳].

پس از پایان این آزمایش، برای سنجش افسردگی هر حیوان به مدت ۱۵ دقیقه در استوانه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۴۰×۳۰ سانتی متر حاوی آب تمیز به عمق ۲۵ سانتی متر و

برای مثال دگزامتازون (آگونیسست گلوکوکورتیکوئیدی) در تنظیم میانجی‌های عصبی مانند گابا^۱، گلوتامات [۱۴] و نیز گیرنده‌هایی چون گیرنده NMDA^۲ نقش مهمی دارد [۳۶]. همچنین در مورد اثر دگزامتازون بر اضطراب وفائی و همکاران در سال ۲۰۰۸ گزارش کردند که تزریق محیطی دگزامتازون تأثیرات دوفازی روی رفتارهای وابسته به اضطراب، یعنی تأثیرات اضطراب‌زا در مقادیر کمتر و تأثیرات اضطراب‌زا در مقادیر بالاتر در موش سوری القا می‌کند [۳۵]. در حالیکه فریرا و همکاران پیشنهاد دادند پیش‌درمانی با مقادیر پایین دگزامتازون قبل از اتانول منجر به مهار اثرات اضطراب‌زدای اتانول در ماز بعلاوه مرتفع شد [۱۰]. از سوی دیگر کمفویس و همکاران (۲۰۰۴) گزارش کردند تأثیرات بلند مدتی از تجویز دگزامتازون در دوره نوزادی بر اضطراب در ماز بعلاوه مرتفع مشاهده نکردند و هیچ تفاوتی بین گروه‌های دریافت‌کننده دگزامتازون، سالین و گروه شاهد در کل زمان گذرانده شده در بازوهای باز و بسته و ورود به این بازوها و فعالیت حرکتی و اکتشافی در تست میدان باز یافت نشد [۲۰].

در ادامه این مباحث هدف مطالعه حاضر بررسی اثر دگزامتازون سدیم-فسفات بر اضطراب/افسردگی، با توجه به حساسیت محور HPA به دگزامتازون [۲۵، ۳۳] و اثر این محور بر اضطراب [۸، ۳۲، ۳۴] و افسردگی [۱، ۴، ۳۸] مد نظر قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

برای انجام این کار تحقیقاتی از ۷۲ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰±۲۰ گرم استفاده گردید. حیوانات مورد آزمایش از مرکز تهیه و توزیع حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه گردید. حیوانات پس از انتقال به خانه حیوانات در قفس‌های مخصوص در گروه‌های ۸ تایی توزیع شدند و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی (۷-۱۹) و ۱۲ ساعت تاریکی (۱۹-۷) و دمای

3. Open arm entry

4. Open arm time

1. Gama amino butyric acid

2. N-metyl D-aspartate

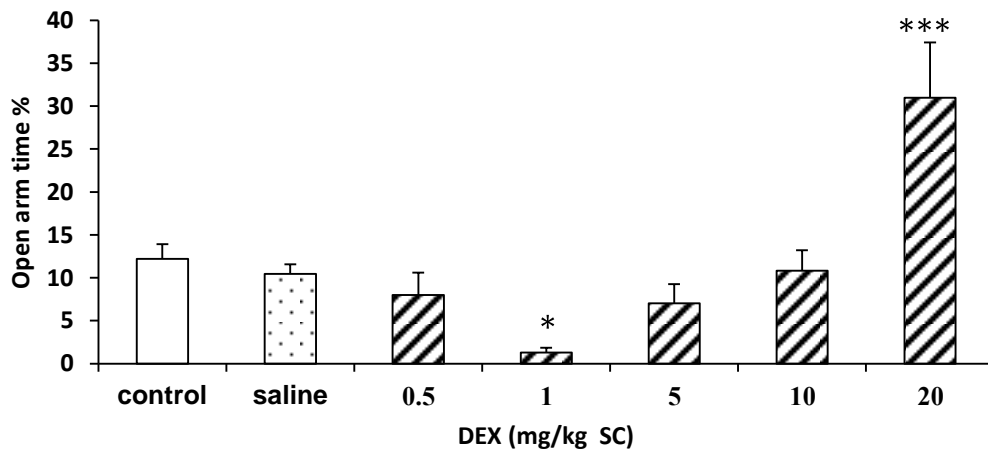
دار بودن مقایسه کلی، Post hoc LSD Test مورد استفاده قرار می‌گرفت. در نمودارها میانگین‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ نمایش داده شدند و در تمام آزمایشات انجام شده سطح معنی داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

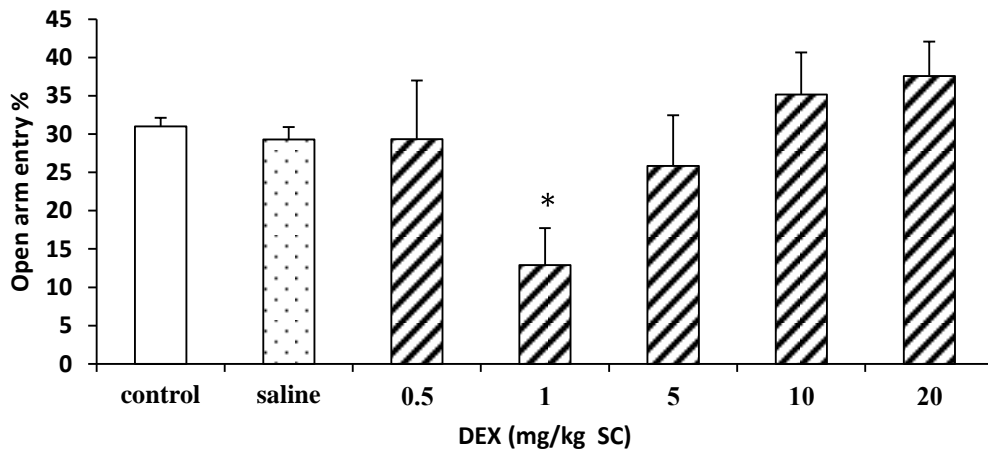
مقایسه سنجش اضطراب بین میانگین گروه سالیین با گروه های دگزامتازون، در درصد زمان سپری شده در بازوهای باز کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین ($p < 0.05$) و افزایش معنی داری بین دگزامتازون ۲۰ و سالیین نشان داد ($p < 0.001$) (شکل ۱).

دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند (آموزش). ۲۴ ساعت بعد به مدت ۵ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند و زمانی که حیوان برای اولین بار بدون حرکت می‌ماند، تأخیر در توقف اولیه و مجموع زمانهای بی‌حرکتی یا زمان بی‌حرکتی کل، به عنوان شاخص رفتارهای افسردگی ثبت شد. هر چه میزان تأخیر در توقف اولیه کمتر و زمان بی‌حرکتی کل بیشتر باشد نشان دهنده افزایش افسردگی می‌باشد و برعکس. پس از شنا باید حیوان را از آب خارج کرده و به مدت ۱۵ دقیقه زیر لامپ خشک کرد [۳۱].

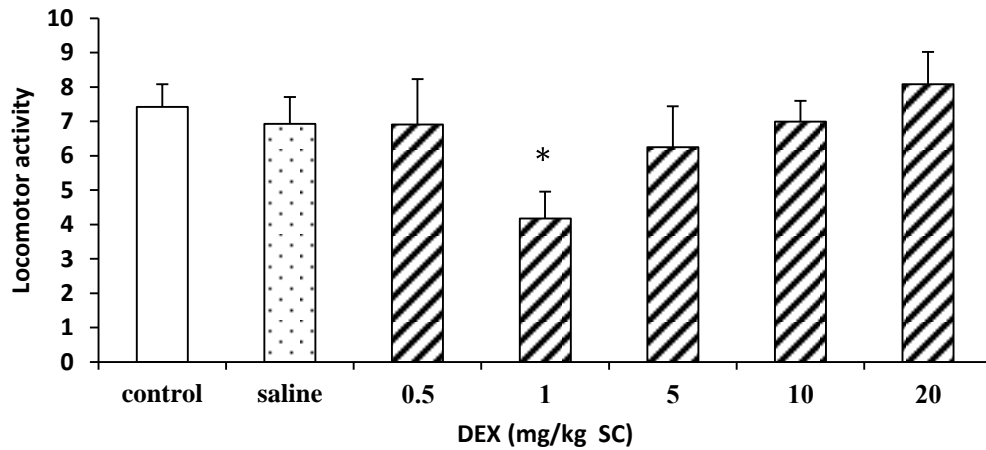
نتایج حاصل از تست‌های رفتاری با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ و روش آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) مورد بررسی آماری قرار گرفت. در صورت معنی



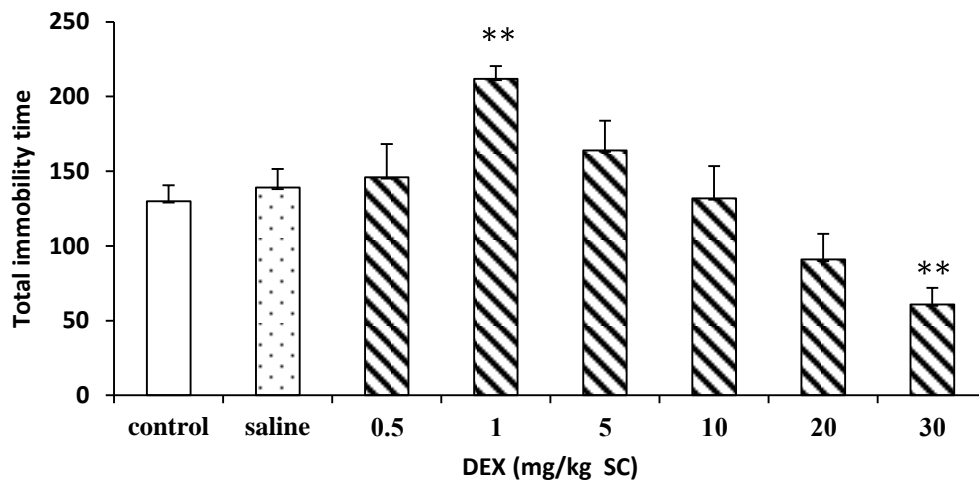
شکل ۱- اثر مقادیر مختلف دگزامتازون بر درصد زمان اقامت در بازوهای باز (۴۰ دقیقه پس از تزریق زیرپوستی). کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین و افزایش معنی داری بین دگزامتازون ۲۰ و سالیین مشاهده شد $p < 0.05$ *، $p < 0.001$ ***



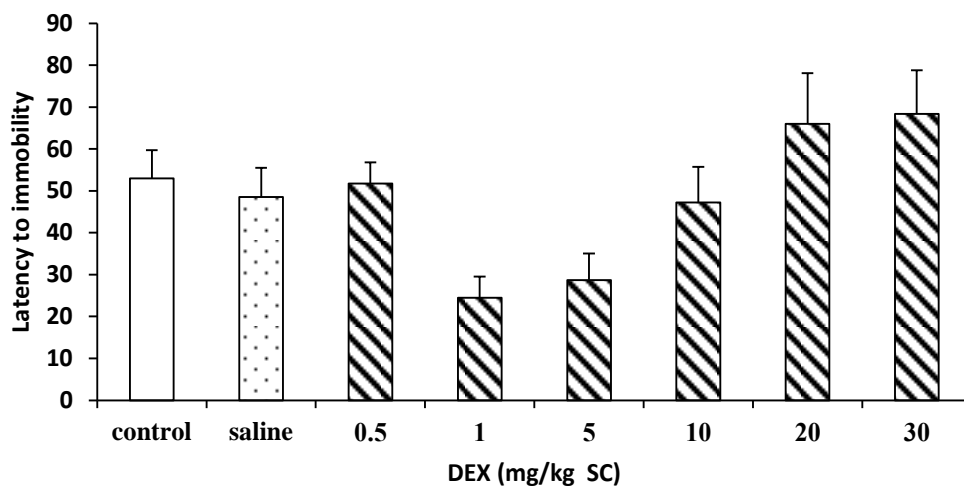
شکل ۲- اثر مقادیر مختلف دگزامتازون بر درصد تعداد ورود به بازوهای باز (۴۰ دقیقه پس از تزریق زیرپوستی). کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین مشاهده شد $p < 0.05$ *



شکل ۳- اثر مقادیر مختلف دگزامتازون بر فعالیت حرکتی (۴۰ دقیقه پس از تزریق زیرپوستی). کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالین مشاهده شد $p < 0.05$ *



شکل ۴- اثر مقادیر مختلف دگزامتازون بر زمان بی تحرکی کل (۲۴ ساعت پس از تزریق زیرپوستی). افزایش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالین و همچنین کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۳۰ و سالین مشاهده شد $p < 0.01$ **



شکل ۵- اثر مقادیر مختلف دگزامتازون بر تأخیر در توقف اولیه (۲۴ ساعت پس از تزریق زیرپوستی). گروه‌ها تفاوت معنی داری با گروه سالین نشان ندادند.

نسبت به گروه کنترل ندارد [۱۱، ۱۹]؛ که احتمالاً به دلیل نوع تزریق و مدت زمان تزریق با مطالعه حاضر مطابقت ندارد، چرا که زائو (۲۰۰۹) بیان کرد که درمان کوتاه مدت دارای اثری متضاد است [۳۹]؛ یافته های این تحقیقات با نتایج مطالعه حاضر مطابقت ندارد که این تفاوت ممکن است ناشی از نوع آزمایش انجام شده، مقادیر تزریقی یا محل تزریق دارو باشد. بنابراین با توجه به تناقضات مطالعات قبلی بر اثر مقادیر کم یا زیاد دگزامتازون بر اضطراب و افسردگی، در این پژوهش تفسیر اثرات دوگانه دگزامتازون بررسی شد.

احتمالاً اثرات دوگانه دگزامتازون در مقادیر مختلف به دلیل وجود پمپ $P-gp^2$ در سد خونی - مغزی است؛ در اثر فعالیت این پمپ مقادیر پایین دگزامتازون دسترسی کمی به مغز دارند [۲۱] و همچنین به دلیل اتصال ضعیف گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک (بر خلاف کورتیزول) به MRS^3 ، این گیرنده ها بدون لیگاند در مغز باقی می ماند. با توجه به اینکه MRS به طور غالب بیشتر از GRS^4 در هیپوکامپ حضور دارند، دگزامتازون این مناطق مغزی را از سیگنال دهی کورتیزول محروم می کند. اختلال در سیگنال دهی داخل سلولی استروئیدهای آدرنوکورتیکالی در مناطق خاصی از مغز، منجر به تعدادی از تغییرات در فعالیت ژنومی و میانجی عصبی و در نهایت ایجاد افسردگی می شود [۱۴]. اما کاهش مشخص استرس با استفاده از مقادیر بالای دگزامتازون نشان داد سدی که توسط $P-gp$ تشکیل شده است، نسبی است و می تواند توسط مقادیر بالای دگزامتازون برای فعال کردن GRS غلبه شود [۲۱]. در واقع مقادیر پایین دگزامتازون به دلیل اتصال کم به CBG^5 و دسترسی پایین به مغز، ابتدا در سطح هیپوفیز برای مهار هورمون $ACTH^6$ عمل می کند. کاهش متعاقب سیگنال دهی کورتیزول در مغز و شکست دگزامتازون برای جبران سطوح کاهش یافته کورتیزول، یک وضعیتی ایجاد می کند که توسط عوامل تنظیمی مرکزی سیستم HPA به عنوان یک آدرنالکتومی ناپایدار حس

در مقایسه درصد تعداد ورود به بازوهای باز، دگزامتازون ۱ کاهش معنی داری نسبت به گروه سالیین نشان داد ($p < 0.05$)، از طرفی بین دگزامتازون ۱ و ۲۰ تفاوت معنی داری مشاهده گردید ($p < 0.01$)، در صورتی که سایر گروه ها با گروه سالیین اختلاف معنی داری نشان ندادند ($p > 0.05$) (شکل ۲). از نظر فعالیت حرکتی (تعداد کل ورود به بازوهای باز و بسته) کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین ($p < 0.05$)، همچنین بین دگزامتازون ۱ و ۲۰ تفاوت معنی داری مشاهده گردید ($p < 0.01$) (شکل ۳).

مقایسه سنجش افسردگی بین میانگین گروه سالیین با گروه های دگزامتازون، در زمان بی تحرکی کل افزایش معنی داری بین دگزامتازون ۱ و سالیین و همچنین کاهش معنی داری بین دگزامتازون ۳۰ و سالیین مشاهده گردید ($p < 0.01$) (شکل ۴). از نظر تأخیر در توقف اولیه نیز بین دگزامتازون ۱ و ۳۰ تفاوت معنی داری مشاهده شد ($p < 0.01$) (شکل ۵).

بحث

نتایج حاصل از این کار پژوهشی نشان داد که دگزامتازون به صورت وابسته به مقدار اضطراب و افسردگی را تحت تأثیر قرار داده است. بر اساس نتایج بدست آمده از این مطالعه مقادیر دگزامتازون 1mg/kg اضطراب و افسردگی را افزایش و دگزامتازون 30mg/kg و 20 به ترتیب اضطراب و افسردگی را کاهش داده است. یافته های این تحقیق همسو با برخی مطالعات و غیر همسو با برخی دیگر از مطالعات است.

از آنجایی که برخی مطالعات مقادیر پایین [۱۰] و برخی مقادیر بالای [۳۵] دگزامتازون را دارای اثرات اضطراب زایی معرفی کرده اند و برخی از گزارشات پیشنهاد دادند که گلوکوکورتیکوئیدها یک اثر دو فازی بر رفتار افسردگی در حیوانات نشان می دهند. درمان بلند مدت یا طولانی مدت با مقادیر بالای کورتیکوسترون (40mg/kg) زمان بی حرکتی در FST^1 و افسردگی را افزایش می دهد [۱۱، ۲۴، ۳۹] و افزایش متوسط در رفتارهای اضطرابی دارد اما تفاوت معنی داری

2. P-glycoprotein

3. Mineralocorticoid receptors

4. glucocorticoid receptors

5. Corticosteroid binding globulin

6. Adrenocorticotropin hormone

1. forced swimming test

[۲۸]. مطالعاتی که مقادیر مختلف دگزامتازون را تزریق کرده بودند، نشان دادند مهار کورتیزول و ACTH در مقادیر بالای دگزامتازون در بیماران افسرده رخ می‌دهد. شیفت منحنی پاسخ به مقدار به مقادیر بالای دگزامتازون این دیدگاه را تقویت می‌کند که مکانیسم فیدبک منفی از طریق گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی که به دگزامتازون متصل می‌شوند، در بیماران افسرده مختل شده است [۱۴، ۱۵]. تجردوف و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که، در جنین مادران درمان شده با گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک سطوح کورتیزول با افزایش مقدار به حد گروه کنترل کاهش یافت. بنابراین پیشنهاد می‌کند که گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک به صورت وابسته به مقدار محور HPA را در جنین مهار می‌کنند. همچنین سطوح کورتیکوسترون و متابولیت های کورتیزول در حدود ۵۰٪ در خون سیاهرگی ناف جنین‌های در معرض گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک کاهش یافته است. این مشاهدات نشان داد که مهار کامل محور HPA یا مهار سطوح بالاتر HPA عمل مناطق خاص یا سیستم‌های آنزیمی در قشر آدرنال را کاهش داده است. در همین راستا می‌توان چنین استنباط کرد که، یک ارتباط معکوس بین کل مقدار تزریقی پیش از تولد و فعالیت پایه HPA در دوره جنینی و نوزادی وجود دارد. در معرض مقادیر بالایی از گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک با فعالیت پایه و واکنشی کمتر HPA همراه می‌شود. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مقادیر کمتر گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک ممکن است تأثیرات متفاوتی روی عمل HPA در مقایسه با مقادیر بالاتر داشته باشند [۳۳]. پورتر و همکاران پیشنهاد کردند که تزریق داخل سیاهرگی دگزامتازون در مقدار ۴ میلی گرم و تجویز خوراکی همین مقدار به مدت ۴ روز اثرات ضد افسردگی در بیماران با افسردگی اصلی نشان داده است [۲۹]؛ همچنین کرایلی و همکاران نشان دادند که تزریق درون صفاقی نورواستروئید THDOC^۲ فعالیت اضطراب زدا در مدل‌های حیوانی با محدوده مقداری ضد اضطرابی، ۵ - ۱۵ mg/kg مجزا از محدوده مقداری مسکن بالای ۳۰ - ۲۰ mg/kg دارد [۶]. تجردوف بیان کرد که تقریباً پنجاه درصد همه مطالعات با نظر

می‌شود. در پاسخ به این وضعیت ترشح نوروپپتیدهای مرکزی (اساساً^۱ CRH و وازوپرسین) که قادرند ترشح ACTH را فعال کنند، افزایش می‌یابد. این یافته‌ها همبستگی نزدیک بین بی تنظیمی محور HPA و سایکو پاتولوژی افسردگی و اضطراب را مستحکم می‌کند [۱۵]. بنابراین با اینکه انتظار می‌رود همه مقادیر دگزامتازون باعث مهار محور HPA شوند، اما درمان با مقدار کم دگزامتازون می‌تواند یک مرحله هیپوکورتیکوئید در مغز، همراه با افزایش عمل گلوکوکورتیکوئیدها در محیط بدن تولید کند [۱۶]. این وضعیت مخصوصاً متأثر از عدم تعادل MRS و GRS مناطق مرکزی و بالتبع بی تنظیمی محور HPA می‌باشد که با خروج از تعادل این گیرنده‌ها همراه شده است [۷، ۱۷، ۲۰]. در همسو بودن این تفاسیر گزارشاتی نیز بیان شده است.

از آنجایی که هوگارد و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان دادند در معرض استرسورهای فارماکولوژیکی از قبیل دگزامتازون پیش از تولد، آسیب پذیری به حوادث زندگی را در کودکان افزایش می‌دهد [۱۵]؛ کورت و همکاران چنین استنباط کردند که اثرات کورتیکوسترون روی رفتارهای احساسی وابسته به مقدار است که اشیاء متفاوت گیرنده را منعکس می‌کند. برای مثال ۳۰ میکروگرم کورتیکوسترون به ازای ۱۰۰ گرم وزن بدن منجر به اشغال کامل MRS و در حدود ۲۵٪ اشغال GRS است در صورتی که ۷۵٪ اشغال GRS در مقدار ۳۰۰ میکروگرم مشاهده می‌شود. تزریق داخل بطنی آنتاگونیست GRS اضطراب را در ماز بعلاوه مرتفع و زمان بی حرکتی را در شنای اجباری کاهش داد که پیشنهاد می‌کند GRS مغزی نقش تحریکی در تقویت اضطراب و افسردگی دارد. بنابراین وقتی که سطوح کورتیکوسترون محیطی بالاست و GRS بعد از استرس اشغال می‌شوند اضطراب و افسردگی افزایش می‌یابد [۲۲]. درمان با دگزامتازون در دوره نوزادی GRS را در مغز موش‌های صحرایی بالغ کاهش می‌دهد [۵]. احتمالاً مقاومت پنجاه درصد بیماران افسرده به فیدبک مهار دگزامتازون، نتیجه اختلال فیدبک مهار از طریق گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی توسط گلوکوکورتیکوئیدهای اگزوژن است

2. Tetrahydrodeoxycorticosterone

1. Corticotropin releasing hormone

References

- [1] Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Anderson G, Newcomer JW, Charney DS, Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biol Psychiatry* 55 (2003) 811-815.
- [2] Bueno CH, Zangrossi H, Viana MB, The inactivation of the basolateral nucleus of the rat amygdala has an anxiolytic effect in the elevated T-maze and light/dark transition tests. *Braz J Med Biol Res* 38 (2005) 1697-1701.
- [3] McCarthy MM, Nielsen DA, Goldman D, Antisense oligonucleotide inhibition of tryptophan hydroxylase activity in mouse brain. *Regul Pept* 59 (1995) 163-170.
- [4] Casarotto PC, Andreatini R, Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia induced in rats by chronic mild stress or dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacol* 17 (2007) 735-742.
- [5] Catalani A, Alemà GS, Cinque C, Zuena AR, Casolini P, Maternal corticosterone effects on hypothalamus-pituitary-adrenal axis regulation and behavior of the offspring in rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 35 (2011) 1502-1517.
- [6] Crawley JN, Glowa JR, Majewska MD, Paul SM, Anxiolytic activity of an endogenous adrenal steroid. *Brain Res* 398 (1986) 382-385.
- [7] De Kloet ER, Why Dexamethasone Poorly Penetrates in Brain. *Stress* 2 (1997) 13-20.
- [8] Van den Bergh BR, Van Calster B, Pinna Puissant S, Van Huffel S, Self-reported symptoms of depressed mood, trait anxiety and aggressive behavior in post-pubertal adolescents: Associations with diurnal cortisol profiles. *Horm Behav* 54 (2008) 253-257.
- [9] Doremus-Fitzwater TL, Varlinskaya EI, Spear LP, Social and non-social anxiety in adolescent and adult rats after repeated restraint. *Physiol Behav* 97 (2009) 484-494.
- [10] Ferreira VM, Takahashi RN, Morato GS, Dexamethasone Reverses the Ethanol-Induced Anxiolytic Effect in Rats. *Pharmacol Biochem Behav* 66 (2000) 585-590.
- [11] Gregus A, Wintink AJ, Davis AC, Kalynchuk LE, Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats. *Behav Brain Res* 156 (2005) 105-114.

بر اثرات مقدار ماده تزریق شده روی عملکرد واکنشی یا پایه HPA گزارش کردند که سطوح بالاتر گلوکوکورتیکوئیدهای سنتتیک بیشتر از سطوح کمتر اثر منع کننده روی فعالیت پایه HPA و واکنش استرس اندوکرین در جنینی و نوزادی دارند [۳۳]. این گزارشات موید نتایج حاصل از این کار پژوهشی می باشد.

همچنین بر اساس یافته های مطالعات پیشین مبنی بر تداخل سیستم های نوروترانسمیتری با اضطراب و افسردگی، نکته جالب توجه تداخل دگزامتازون با این سیستم هاست. برای مثال تزریق سیستمیک دگزامتازون باعث افزایش سریع و ناپایدار غلظت گلوتامات و آسپاراتات در CA1 هیپوکامپ شد [۱۰]. از طرفی اثرات غالب ترانسمیترهای آمینواسیدی در مغز، مانند گلوتامات و گابا، توسط اشغال نسبی و فعالیت MRS و GRS کنترل می شود [۱۴] همچنین نشان داده شده است که تزریق داخل صفاقی دگزامتازون به طور وابسته به زمان تحریک پذیری گیرنده NMDA را در موش های جوان افزایش داده است [۱۰] و مهار ترشح گلوکوکورتیکوئید فعالیت سیستم کولینرژیک را در هیپوکامپ افزایش می دهد [۲۶]. مطالعات حیوانی نیز نشان دادند که استرس در نتیجه فعالیت محور HPA و تزریق کورتیکوستروئیدهای اگزوژن منجر به تنظیم رو به پایین BDNF¹ می شود [۳۷]. بنابراین به طور خلاصه می توان گفت دگزامتازون به طور مستقیم و یا غیر مستقیم از طریق محور HPA و همچنین تداخل با سیستم های نوروترانسمیتری و فاکتورهای عصبی بر اضطراب و افسردگی (با توجه به مسیرهای مشترک) تأثیر می گذارد؛ و در نتیجه پیشنهاد می شود دگزامتازون در مقادیر پایین اثرات اضطرابی و افسردگی و در مقادیر بالا اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی دارد.

سپاسگزاری

تمامی حمایت های مالی که منجر به انجام این تحقیق و تهیه مقاله گردیده است، توسط دانشگاه شهید چمران اهواز تأمین شده است.

1. Brain-derived neurotrophic factor

- [12] Harkin AJ, Connor TJ, Walsh M, St John N, Kelly JP, Serotonergic mediation of the antidepressant-like effects of nitric oxide inhibitors. *Neuropharmacology* 44 (2003) 616-623.
- [13] Hodge CW, Raber J, McMahon T, Walter H, Sanchez-Perez AM, Olive MF, Mehmert K, Morrow AL, Messing RO, Decreased anxiety-like behaviour, reduced stress hormones and neurosteroid super sensitivity in mice lacking protein kinase. *J Clin Invest* 110 (2002) 1003-1010.
- [14] Holsboer F, The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology* 23 (2000) 477-501.
- [15] Hougaard KS, Andersen MB, Kjær SI, Hansen AM, Werge T, Lund SP, Prenatal stress may increase vulnerability to life events: Comparison with the effects of prenatal dexamethasone. *Brain Res Dev Brain Res* 159 (2005) 55-63.
- [16] Hulshof HJ, Novati A, Sgoifo A, Luiten PG, den Boer JA, Meerlo P, Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behav Brain Res* 216 (2011) 552-560.
- [17] Jelic S, Cupic Z, Kolar-Anic L, Mathematical modeling of the hypothalamic-pituitary-adrenal system activity. *Math Biosci* 197 (2005) 173-187.
- [18] Johnston GA, Chebib M, Hanrahan J R, Mewett KN, GABA(C) receptors as drug targets. *Cur Drug Targets CNS Neurol Disord* 2 (2003) 260-268.
- [19] Kalynchuk LE, Gregus A, Boudreau D, Perrot-Sinal TS, Corticosterone increases depression-like behavior, with some effects on predator odor-induced defensive behavior, in male and female rats. *Behav Neurosci* 118 (2004) 1365-1377.
- [20] Kamphuis PJGH, Croiset G, Bakker JM, Bel FV, Ree JMV, Wiegant VM, Neonatal dexamethasone treatment affects social behavior of rats in later life. *Neuropharmacology* 47 (2004) 461-474.
- [21] Karssen AM, Meijer OC, Berry A, Sanjuan Pinol R, de Kloet ER, Low Doses of Dexamethasone Can Produce a Hypocortisone State in the Brain. *Endocrinology* 146 (2005) 5587-5595.
- [22] Korte SM, Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 25 (2001) 117-142.
- [23] Lydiard RB, The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 64 (2003) 21-27.
- [24] Marks W, Fournier NM, Kalynchuk LE, Repeated exposure to corticosterone increases depression-like behavior in two different versions of the forced swim test without altering nonspecific locomotor activity or muscle strength. *Physiol Behav* 98 (2009) 67-72.
- [25] Mason BL, Pariante CM, Thomas SA, A Revised Role for P-Glycoprotein in the Brain Distribution of Dexamethasone, Cortisol, and Corticosterone in Wild-Type and ABCB1A/B-Deficient Mice. *Endocrinology* 149 (2008) 5244-5253.
- [26] Mizoguchi K, Shoji H, Ikeda R, Tanaka Y, Maruyama W, Tabira T, Suppression of glucocorticoid secretion enhances cholinergic transmission in rat hippocampus. *Brain Res Bull* 76 (2008) 612-615.
- [27] Ninomiya EM, Martynhak BJ, Zanoveli JM, Correia D, da Cunha C, Andreatini R, Spironolactone and low-dose dexamethasone enhance extinction of contextual fear conditioning. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 (2010) 1229-1235.
- [28] Okuyama-Tamura M, Mikuni M, Kojima I, Modulation of the human glucocorticoid receptor function by antidepressive compounds. *Neurosci Lett* 342 (2003) 206-210.
- [29] Porter RJ, McAllister-Williams RH, Jones S, Young AH, Effects of dexamethasone on neuroendocrine and psychological responses to L-tryptophan infusion. *Psychopharmacology* 143 (1999) 64-71.
- [30] Smagin GN, Heinrichs SC, Dunn AJ, The role of CRH in behavioral responses to stress. *Peptides* 22 (2001) 713-724.
- [31] Spiacci AJ, Kanamaru F, Guimaraes FS, Oliveira RM, Nitric oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacol Biochem Behav* 88 (2008) 247-255.
- [32] Steudte S, Stalder T, Dettenborn L, Klumbies E, Foley P, Beesdo-Baum K, Kirschbaum C, Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry Res* 186 (2011) 310-314.
- [33] Tegethoff M, Pryce C, Meinschmidt G, Effects of Intrauterine Exposure to Synthetic Glucocorticoids on Fetal, Newborn, and Infant Hypothalamic-Pituitary-

- Adrenal Axis Function in Humans: A Systematic Review. *Endocr Rev* 30 (2009) 753-789.
- [34] Uhart M, Chong RY, Oswald L, Lin PI, Wand GS, Gender differences in hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity. *Psychoneuroendocrinology* 31 (2006) 642-652.
- [35] Vafaei AA, Rashidy-pour A, Taherian AA, Periferal injection of dexamethasone modulates anxiety related behaviors in mice: an interaction with opioidergic neurons. *Pak J Pharm Sci* 21 (2008) 285-289.
- [36] Owen D, Matthews SG, Repeated maternal glucocorticoid treatment affects activity and hippocampal NMDA receptor expression in juvenile guinea pigs. *J Physiol* 578 (2007) 249-257.
- [37] Watson S, Mackin P, HPA axis function in mood disorders. *Psychiatry* 8 (2009) 97-101.
- [38] Zhao Y, Ma R, Shen J, Su H, Xing D, Du L, A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *Eur J Pharmacol* 581 (2008) 113-120.
- [39] Zhao Y, Xie W, Dai J, Wang Z, Huang Y, The varying effects of short-term and long-term corticosterone injections on depression-like behavior in mice. *Brain Res* 1261 (2009) 82-90.