

## نقش سیستم نیتروژیک در اثرات ضد افسردگی تجویز حاد روی، منیزیم و تیامین در افسردگی پس از زایمان القا شده با پروژسترون در موش سوری

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۰۲/۰۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۰۴/۳۰

### چکیده

**زمینه و هدف:** افسردگی پس از زایمان یک اختلال خلقی است که اثرات زیان باری بر نوزاد و روابط خانوادگی دارد. کاهش پروژسترون به دنبال زایمان می‌تواند علتی برای این نوع افسردگی باشد. این هورمون می‌تواند بر عملکرد نوروترانسمیترها موثر باشد. روی و منیزیم از طریق مسیرهای نوروترانسمیتری اثرات خود را اعمال می‌کنند. از طرفی کمبود تیامین نیز در مدل‌های حیوانی منجر به افسردگی می‌شود. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات روی، منیزیم و تیامین بر افسردگی پس از زایمان و بررسی دخالت مسیر نیتروژیک می‌باشد. **روش بررسی:** در این مطالعه ۱۱۰ سر موش سوری ماده در پنج گروه مورد بررسی قرار گرفتند، افسردگی پس از زایمان با تزریق هورمون پروژسترون مدل‌سازی شد، ترکیبات کلراید روی، کلراید منیزیم و تیامین نیم‌ساعت پیش از ارزیابی سیستم حرکتی و تست شنای اجباری به موش‌ها تزریق شدند و برای بررسی نقش سیستم نیتروژیک از L-NAME و L-arginine استفاده شد. **یافته‌ها:** تمام گروه‌های درمانی زمان بی‌حرکتی کمتری از گروه کنترل داشتند ( $p < 0/05$ ). تجویز ترکیبی روی، منیزیم و تیامین موجب بیشترین کاهش در مدت زمان بی‌حرکتی شد. تجویز L-NAME در گروه روی، منیزیم و تیامین باعث کاهش مدت زمان بی‌حرکتی شد ( $p < 0/05$ ) در حالی‌که تجویز L-arginine در همان گروه باعث افزایش مدت زمان بی‌حرکتی شد ( $p < 0/05$ ). **نتیجه‌گیری:** روی، منیزیم و تیامین می‌توانند از طریق سیستم نیتروژیک در بهبود علائم افسردگی موثر باشند. این عناصر می‌توانند به‌عنوان یک ماده مکمل، جایگزین مناسبی برای داروهای ضد افسردگی در دوره پس از زایمان باشند.

**کلمات کلیدی:** سیستم نیتروژیک، روی، منیزیم، تیامین، افسردگی پس از زایمان.

سارا نیک‌سرشت<sup>۱</sup>، سحابه اعتباری<sup>۲</sup>  
حمیدرضا صادقی‌پور رودسری<sup>۱\*</sup>

محمد رضا زرین‌دست<sup>۳</sup>

مرتضی کریمیان<sup>۱</sup>، فاطمه نبوی‌زاده<sup>۱</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید

بهشتی

۳- گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های

نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: تهران، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی تهران، گروه فیزیولوژی

تلفن: ۶۶۹۵۲۹۱

email: Sadeghipour@tums.ac.ir

### مقدمه

این هورمون‌ها می‌توانند بر عملکرد نوروترانسمیترها موثر باشند.<sup>۷</sup> از طرف دیگر تعدادی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که عناصر کمیاب مثل روی و منیزیم از طریق مسیرهای نوروترانسمیتری اثرات خود را اعمال می‌کنند.<sup>۸،۹</sup> روی یک عنصر کمیاب است که برای فعالیت طبیعی مغز یک یون سیگنالینگ ضروری به‌شمار می‌رود.<sup>۱۰</sup> در طول سال‌های گذشته مقالات زیادی نشان داده‌اند که تغییرات هموستازی عنصر روی در مغز می‌تواند بر پاتوفیزیولوژی و درمان افسردگی موثر باشد.<sup>۱۱</sup> مطالعاتی نیز گزارش کرده‌اند که غلظت سرمی روی در اوایل دوران بارداری و اولین روزهای پس از زایمان کاهش می‌یابد و یک ماه پس از زایمان مجدداً افزایش پیدا می‌کند و سطوح پایین روی سرم با شدت علائم افسردگی پس از زایمان مرتبط است.<sup>۱۲</sup> منیزیم نیز یک عنصر کمیاب است که در پاتوفیزیولوژی و درمان افسردگی

افسردگی پس از زایمان (Postpartum depression) یک اختلال خلقی است که می‌تواند هر زمانی در طی یک سال پس از زایمان رخ دهد. شیوع این اختلال خلقی بلافاصله پس از زایمان ۲۸-۲۰ درصد است.<sup>۱</sup> این نوع از افسردگی اثرات زیان باری بر ارتباط مادر با فرزند و همسرش داشته و رشد روانی کودک را تحت تاثیر قرار می‌دهد و در بدترین حالت منجر به خودکشی و یا بچه‌کشی می‌شود.<sup>۲-۴</sup> در دوران حاملگی ترشح هورمون‌های جنسی ده‌ها برابر می‌شود ولی پس از زایمان به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد. کاهش پروژسترون به دنبال زایمان می‌تواند علتی برای شروع افسردگی پس از زایمان باشد.<sup>۵،۶</sup> دیده شده که دریافت پروژسترون به‌تنهایی و یا به‌همراه استروژن می‌تواند موجب کاهش افسردگی شود، شاید به این دلیل که

دیدگاه جدیدی را در درمان افسردگی پس از زایمان بدون وابستگی روانی و با کمترین عوارض جانبی برای مادر و کودک مطرح نماید.

### روش بررسی

این تحقیق یک مطالعه تجربی می‌باشد که در سال ۸۸ در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام پذیرفت. در این مطالعه ابتدا ۱۱۰ سر موش سوری ماده با سن ۴-۲ هفته از نژاد NMRI از موسسه پاستور خریداری گردید و در حیوانخانه گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران در درجه حرارت  $25^{\circ}\text{C}$  و ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند تا به وزن ایده‌آل ۳۰-۲۵ گرم رسیدند. در ضمن آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها قرار گرفت و تمامی تزریقات و تست‌های رفتاری در ساعت ۱۲ تا ۱۸ انجام شدند. در هر گروه ۱۰ سر موش سوری قرار داده شد.

ارزیابی سیستم حرکتی (Open field locomotor activity). دقیقاً پیش از انجام تست شنای اجباری، برای ارزیابی سیستم حرکتی انجام می‌شود و هدف از آن اطمینان از این است که تغییر در مدت بی‌حرکتی موش‌ها در نتیجه تغییری که در سیستم حرکتی رخ می‌دهد نیست و به این صورت که یک جعبه چوبی به اندازه  $40 \times 50 \times 60 \text{ cm}$  به ۱۲ خانه مساوی تقسیم می‌شود. موش‌ها در مرکز این صفحه قرار داده می‌شوند و تعداد خانه‌هایی که طی شش دقیقه از آن عبور می‌کنند محاسبه می‌گردد.<sup>۲۵</sup>

تست شنای اجباری (Forced Swimming Test (FST): تستی برای ارزیابی افسردگی است. روش آن به این صورت است که سیلندری بی‌رنگ به اندازه  $10 \text{ cm} \times 25 \text{ cm}$  (ارتفاع  $\times$  قطر داخلی) که با آب  $23^{\circ}\text{C}$  به ارتفاع ۱۹ سانتی‌متر پر شده است مهیا می‌کنیم، موش‌ها را به صورت انفرادی در این سیلندر سر باز می‌اندازیم و به هر کدام شش دقیقه فرصت شنا کردن می‌دهیم. رفتار هر حیوان در این تست توسط افرادی که از اثرات درمانی مواد اطلاعاتی ندارد اندازه‌گیری و تجزیه و تحلیل می‌شود. مدت زمان بی‌حرکتی (Immobility) که در چهار دقیقه آخر این تست ثبت می‌شود زمانی است که هر موش تلاش خود را برای شنا کردن متوقف می‌کند و بدون حرکت به صورت شناور در آب باقی می‌ماند و تنها حرکتی که انجام می‌دهد این است که سرش را بالای آب نگه می‌دارد.<sup>۲۶</sup>

دخیل است که بر رهایی و متابولیسم نوروترانسمیترها اثر می‌گذارد و از این طریق سیستم عصبی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این یون برای عملکرد بیش از ۳۲۵ آنزیم لازم است که بیشتر این آنزیم‌ها در عملکرد مغزی نقش دارند، بنابراین ممکن است که کمبود منیزیم در ایجاد یک سری از اختلالات عصبی دخیل باشد. منیزیم فعالیت ضد افسردگی دارد و کمبود آن منجر به افسردگی می‌شود. یکی از علل افسردگی پس از زایمان تخلیه منیزیم توسط جنین همراه با مصرف ناکافی منیزیم مادر است، زیرا جنین و جفت مقادیر زیادی از مواد به خصوص منیزیم را از مادر جذب می‌کنند، و این کاهش منیزیم به عنوان یکی از فرضیه‌های افسردگی پس از زایمان مطرح شده است.<sup>۱۶-۱۲</sup> کمبود تیامین (ویتامین B<sub>۱</sub>) در مدل‌های حیوانی منجر به بروز رفتارهای افسردگی می‌شود و داروهای ضد افسردگی مثل ایمی پرامین، این نوع افسردگی را کاهش می‌دهند. تیامین نیز بر سنتز نوروترانسمیترها تاثیر می‌گذارد و کمبود آن موجب تغییرات مورفولوژیک و فیزیولوژیک در تالاموس و ساقه مغز می‌شود.<sup>۱۷،۱۸</sup> مسیرهای نوروترانسمیتری زیادی در اثرات ضدافسردگی عناصر کمیاب نقش دارند که از این میان می‌توان به درگیری رسپتورهای گلوتاماتی، رسپتورهای آدنوزینی، نیتریک اکساید، مسیر سروتونرژیک، نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و مونوآمینرژیک اشاره کرد.<sup>۱۹،۲۰</sup> در همین راستا روی به عنوان مهارکننده نیتریک اکساید ستاز عمل می‌کند، از طرف دیگر یون‌های منیزیم معمولاً مسیر ورود یون‌های کلسیم را از طریق کانال‌های NMDA مسدود می‌کنند.<sup>۲۰،۱۵</sup> دیده شده هر روشی جهت کاهش جریان یون‌های کلسیم نورونی، که منجر به کاهش تولید نیتریک اکساید شود اثرات ضد افسردگی خواهد داشت.<sup>۲۱</sup> در زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان گاه علائم آن قدر شدید است که پزشکان ناگزیر به تجویز داروهای ضد افسردگی می‌شوند، اما بهای گزاف و عوارض جانبی این داروها از موانع مصرف آن‌ها به‌شمار می‌روند.<sup>۲۲،۲۳</sup> بسیاری از این زنان به‌خاطر ترس از ورود این داروها به شیر هنگام شیردهی و یا وابستگی روانی و اعتیاد به این داروها روش‌های غیردارویی را ترجیح می‌دهند.<sup>۲۴</sup> بنابراین، هدف از این مطالعه ارزیابی اثرات درمانی ترکیبات عناصر کمیاب و ویتامین‌ها بر افسردگی پس از زایمان و بررسی دخالت مسیر نیتروژیک در گروهی است که بیشترین کاهش افسردگی را در مدل حیوانی افسردگی پس از زایمان داشتند. امیدواریم که تحقیق ما

داده شده است. تمام گروه‌های درمانی به جز گروه Mg+ Vit B1 و Zn+ Vit B1 کاهش معنی‌داری در تعداد عبور از خطوط مربع‌ها در مقایسه با گروه پروژسترون داشتند ( $p < 0.05$ ). چنان‌که در شکل نشان داده شده بیشترین میزان کاهش در تعداد عبور از خطوط در گروه Zn+ Mg+ Vit B1 بود.  $F(4, 45) = 7/49$ ؛  $p < 0.05$

تست شنای اجباری: نتایج ارایه شده در نمودار ۲ نشان می‌دهد که تمام گروه‌های درمانی مدت زمان بی‌حرکتی کمتری از گروه کنترل (پروژسترون) داشتند ( $p < 0.05$ ). تجویز ترکیبی Zn+ Mg+ Vit B1 موجب بیشترین کاهش در مدت زمان بی‌حرکتی شد.  $F(4, 45) = 491/20$ ؛  $p < 0.05$

تاثیر تجویز حاد L-arginine و L-NAME بر اثر ضد افسردگی روی، منیزیم و تیامین در موش: چنان‌که در نمودار ۳ نشان داده شده تجویز حاد مهار کننده غیر انتخابی NOS، L-NAME (۱۰ mg/kg، i.p، ۴۵ دقیقه قبل از تست) اثر بی‌حرکتی معنی‌داری بر تست شنای اجباری در موش‌ها در گروه کنترل (گروه Saline) نداشت در حالی‌که تجویز L-NAME به همان روش در گروه دریافت‌کننده روی، منیزیم و تیامین باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان بی‌حرکتی در مقایسه با Saline شد ( $p < 0.05$ ). چنان‌که در نمودار ۴ نشان داده شده تجویز حاد پیش‌ساز NO، L-arginine (۷۵۰ mg/kg، داخل صفاقی، ۴۵ دقیقه قبل از تست) اثر بی‌حرکتی معنی‌داری بر تست شنای اجباری در موش‌ها در گروه کنترل (گروه Saline) نداشت در حالی‌که تجویز L-arginine به همان روش در گروه دریافت‌کننده روی، منیزیم و تیامین باعث افزایش معنی‌دار مدت زمان بی‌حرکتی در مقایسه با Saline شد ( $p < 0.01$ ).

جدول ۱- زمان‌بندی تزریق‌ها و انجام تست رفتاری در Open field و FST

گروه‌ها	روزها
۱	۸
۲	۱-۵
۳	۸
۴	۱-۵
۵	۸
+ تیامین	۱-۵

FST: Forced Swimming Test

پروژسترون = ۵۰ mg/kg، روی = ۳۰ mg/kg، منیزیم = ۳۰ mg/kg، تیامین = ۵۰ mg/kg

هورمون و مواد: هورمون‌ها و مواد در این آزمایش شامل پروژسترون (Akzonobel، هلند)، کلراید روی، کلراید منیزیم، تیامین هیدروکلراید، ال-آرژنین (پیش‌ساز نیتریک اکساید) و L-NAME (مهار کننده نیتریک اکساید) می‌باشند که همگی از شرکت سیگما (آمریکا) خریداری شدند و همگی غیر از تیامین که به صورت زیر جلدی تزریق شد، به صورت داخل صفاقی تزریق گردیدند.

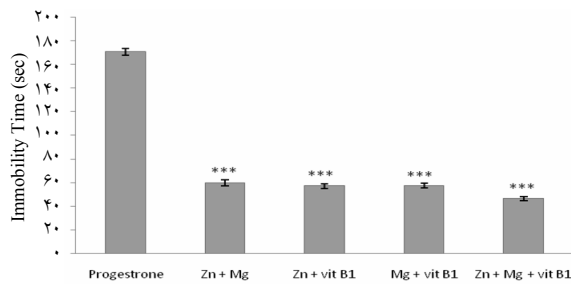
روش آزمایش: افسردگی پس از زایمان با تزریق هورمون پروژسترون روزانه به میزان ۵ mg/kg به مدت پنج روز القا شد.<sup>۵</sup> در روز سوم پس از قطع مصرف پروژسترون، ترکیبات کلراید روی (۳۰ mg/kg)، کلراید منیزیم (۳۰ mg/kg) و تیامین (۵۰ mg/kg) که در سالیین حل شده بودند نیم ساعت پیش از ارزیابی سیستم حرکتی و FST طبق جدول ۱ با حجم ۲ ml/kg به موش‌ها تزریق گردید.<sup>۲۷، ۲۸، ۲۹</sup>

ارزیابی سیستم نیتروژیک: پس از جمع‌آوری داده‌ها از مرحله فوق و تجزیه و تحلیل آن‌ها، نقش سیستم نیتروژیک را در گروهی که کمترین میزان بی‌حرکتی را داشت ارزیابی کردیم، به این صورت که ۶۰ سر موش سوری ماده دیگر را به سه گروه کنترل، L-arginine و L-NAME تقسیم کردیم و هر گروه شامل دو زیر گروه بود. در گروه L-arginine (پیش‌ساز نیتریک اکساید)، در یک زیر گروه از آن‌ها سه روز بعد از القای افسردگی با پروژسترون، ال-آرژنین ۷۵۰ mg/kg را که در سالیین حل شده را به صورت داخل صفاقی به نسبت ۲ ml/kg دریافت کردند.<sup>۲۸</sup> ۱۵ دقیقه بعد، تزریق سالیین ۲ ml/kg صورت گرفت و ۳۰ دقیقه بعد FST انجام شد. در زیر گروه دوم نیز پس از مدل‌سازی افسردگی، سه روز بعد از قطع پروژسترون موش‌ها ترکیب منجر به ایجاد کمترین میزان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری را ۱۵ دقیقه پس از تزریق ال-آرژنین دریافت کردند و سی دقیقه بعد FST انجام شد. در گروه L-NAME (مهار کننده نیتریک اکساید سنتاز) به روشی که در بالا شرح داده شد عمل کردیم با این تفاوت که L-NAME ۱۰ mg/kg جایگزین L-arginine شد.<sup>۲۹، ۳۰</sup>

تجزیه و تحلیل آماری: ارتباط میان گروه‌های درمانی و گروه پروژسترون (کنترل) به وسیله آنالیز واریانس یک‌طرفه بررسی شد و به دنبال آن از آزمون توکی استفاده کردیم.  $p < 0.05$  معنی‌دار تلقی شد.

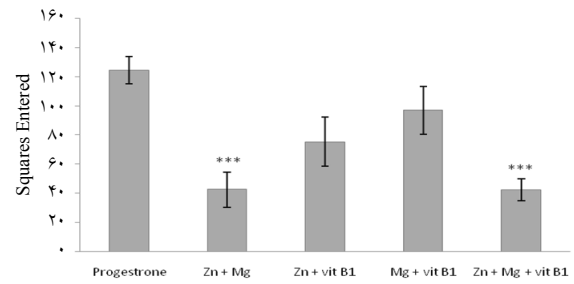
## یافته‌ها

ارزیابی سیستم حرکتی: فعالیت حرکتی پنج گروه در نمودار ۱ نشان



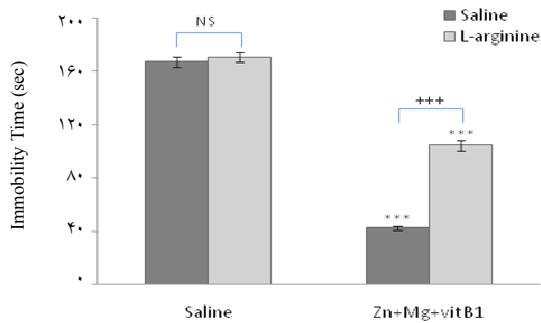
نمودار ۲: زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری پنج گروه از موش‌ها

مدت زمان بی‌حرکتی طی چهار دقیقه محاسبه شد. هر ستون نشان‌دهنده  $Mean \pm S.E.M$  می‌باشد (n=10 در هر گروه). نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون توکی تحلیل شدند. Zn: روی، Mg: منیزیم، B1: تیامین  
\*\*\* در مقایسه با گروه پروژسترون ( $p < 0.001$ )

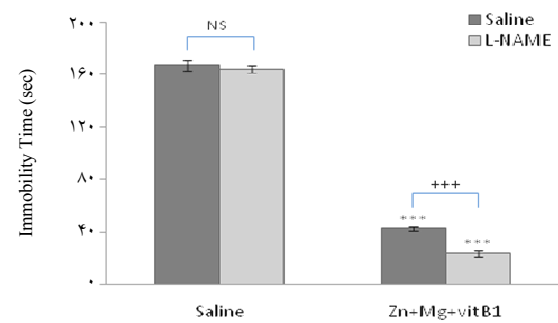


نمودار ۱: فعالیت حرکتی خودبه‌خودی پنج گروه از موش‌ها

فعالیت حرکتی موش‌ها به مدت پنج دقیقه محاسبه شد. هر ستون نشان‌دهنده  $Mean \pm SD$  می‌باشد (n=10 در هر گروه). نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون توکی تحلیل شدند. Zn: روی، Mg: منیزیم، B1: تیامین  
\*\*\* در مقایسه با گروه پروژسترون ( $p < 0.001$ )



نمودار ۴: تاثیر تجویز حاد L-arginine بر اثر ضد افسردگی روی + منیزیم + تیامین در مقایسه با گروه کنترل در تست شنای اجباری در موش ( $p < 0.001$ )  
زمان بی‌حرکتی به مدت چهار دقیقه مورد محاسبه قرار گرفت. نتایج به صورت  $Mean \pm SD$  گزارش شده‌اند (n=10 در هر گروه). نتایج با استفاده از آزمون t-test تحلیل شدند.  
\*\*\*، NS: Non significant در مقایسه با گروه دریافت‌کننده Saline ( $p < 0.001$ )  
+++ در مقایسه با گروه کنترل ( $p < 0.001$ )



نمودار ۳: تاثیر تجویز حاد L-NAME بر اثر ضد افسردگی روی + منیزیم + تیامین در مقایسه با گروه کنترل در تست شنای اجباری در موش ( $p < 0.001$ )  
زمان بی‌حرکتی به مدت چهار دقیقه مورد محاسبه قرار گرفت. نتایج به صورت  $Mean \pm SD$  گزارش شده‌اند (n=10 در هر گروه). نتایج با استفاده از آزمون t-test تحلیل شدند.  
NS: Non significant، \*\*\* در مقایسه با گروه دریافت‌کننده Saline ( $p < 0.001$ )  
+++ در مقایسه با گروه کنترل ( $p < 0.001$ )

## بحث

زمان بی‌حرکتی در گروهی است که روی، منیزیم و تیامین را با هم دریافت کردند که می‌تواند نشان دهنده اثر سینرژیست آنها بر هم باشد. نتایج ما منطبق با نتایج سایر مطالعاتی است که نشان می‌دهد روی زمان بی‌حرکتی را در FST کاهش می‌دهد.<sup>۱۹،۳۲</sup> نشان داده شده که غلظت روی سرم در بیماران افسرده کمتر از افراد سالم است و بین غلظت روی سرم و شدت علائم افسردگی رابطه معنی‌داری وجود دارد.<sup>۳۳،۳۴</sup> از طرفی مکمل روی می‌تواند اثر داروهای ضد افسردگی را تقویت کند.<sup>۱۱</sup> روی یک تعدیل‌کننده مهم رسپتورها و کانال‌ها در سیستم عصبی است. برای مثال، روی رسپتورهای N-Metil D-آسپاراتات (NMDA)، گاما آمینوبوتیریک اسید نوع (GABA-A) و

بر اساس تعدادی از مطالعات، در روز سوم بعد از زایمان علائم افسردگی ظاهر می‌شوند.<sup>۳۱،۳۵</sup> ما نیز در این مطالعه نشان دادیم که سه روز بعد از قطع مصرف پروژسترون، تجویز ترکیبات روی، منیزیم و تیامین همراه با هم دارای اثرات ضد افسردگی در Forced Swimming Test (FST) یکی از پرکاربردترین تست‌های ارزیابی افسردگی‌ها در جوندگان است.<sup>۲۶</sup> جوندگان وقتی مجبور شوند در سیلندری شنا کنند که قادر به فرار از آن نیستند، پس از یک دوره فعالیت شدید بی‌حرکت می‌شوند که منعکس‌کننده رفتارهای مبین‌ناامیدی است.<sup>۲۹</sup> همان‌طور که ملاحظه می‌کنید، بیشترین کاهش

به‌طور معنی‌داری موجب افزایش زمان بی‌حرکتی موش‌های دریافت‌کننده روی + منیزیم + تیامین در FST می‌شود و بر عکس L-NAME که مهار کننده نیتریک اکساید است زمان بی‌حرکتی را در این گروه کم می‌کند. این نتایج می‌تواند بیان‌کننده درگیری نیتریک اکساید نورونی در اثرات ضد افسردگی روی، منیزیم و تیامین در FST باشد. در بیماران افسرده در پلاسما میزان نیترات که محصول نهایی متابولیسم نیتریک اکساید است بیش از افراد سالم است و میزان تولید نیتریک اکساید در این بیماران بالا می‌رود. از طرف دیگر مهارکننده‌های نیتریک اکساید سنتاز اثرات ضد افسردگی را در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند.<sup>۲۸</sup> در راستای نتایج ما در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده که تجویز حاد روی موجب مهار رسپتورهای NMDA و سنتز نیتریک اکساید سنتاز می‌شود و منیزیم نیز از طریق مهار همین آنزیم اثرات ضد افسردگی خود را اعمال می‌کند.<sup>۱۵،۲۰</sup> افسردگی پس از زایمان یک خطر جدی برای مادر، کودک و در نهایت کل خانواده به‌شمار می‌رود. بر اساس این آزمایش عناصر کمیاب مثل روی و منیزیم و همچنین ویتامین‌ها مثل تیامین می‌توانند از طریق سیستم نیتروژیک در بهبود علائم افسردگی پس از زایمان موثر باشند. از آنجایی‌که عوارض داروهای ضد افسردگی بالاست این عناصر می‌توانند به‌عنوان یک ماده مکمل جایگزین مناسبی برای این داروها در دوره حساس و شیرین پس از زایمان باشند. البته پیشنهاد می‌شود که در مطالعات دیگر تجویز خوراکی این عناصر و همچنین دیگر عناصر و ویتامین‌ها مورد بررسی قرار گیرند.

نیتریک اکساید سنتاز (NOS) را که هدف داروهای ضد افسردگی هستند مهار می‌کند. در حالی‌که فعالیت کانال‌های AMPA را افزایش می‌دهند.<sup>۱۱،۱۹،۳۶</sup> منیزیم نیز اثرات ضد افسردگی دارد و فعالیت کانال‌های NMDA توسط این یون در مسیر وابسته به ولتاژ محدود می‌شود.<sup>۱۶،۳۷</sup> منیزیم مهار کننده طبیعی کانال‌های کلسیمی است. در واقع کلسیم نورون‌ها را تحریک می‌کند، در حالی‌که منیزیم آن‌ها را آرام می‌کند که تمامی این وقایع در پاتوفیزیولوژی افسردگی دخیل هستند.<sup>۳۸،۳۹</sup> در مدل‌های حیوانی دچار کمبود تیامین، موش‌های سوری افزایش میزان بی‌حرکتی را در FST نشان می‌دهند. از طرفی آنتاگونیست‌های رسپتورهای NMDA موجب حفاظت از بخش‌هایی از مغز می‌شوند که نسبت به کمبود تیامین آسیب‌پذیرتر هستند.<sup>۱۸</sup> در ارزیابی سیستم حرکتی، در تمامی گروه‌هایی که روی نیز همراه سایر عناصر تجویز شده، کاهش در فعالیت حرکتی مشاهده می‌شود. این در حالی است که در گروه روی به‌همراه تیامین کاهش بی‌حرکتی مشاهده نمی‌شود، شاید به‌این خاطر که تیامین این اثر روی را کاهش می‌دهد. اما وقتی منیزیم نیز به این گروه اضافه می‌شود اثر تیامین را خنثی می‌کند و باعث می‌شود روی اثر خود را در کاهش فعالیت حرکتی اعمال کند. در این مطالعه ما اثر تجویز هم‌زمان L-NAME و L-arginine را همراه با ترکیب گروه روی + منیزیم + تیامین، که در مرحله قبلی آزمایش پس از تجزیه و تحلیل آماری کمترین میزان زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه پروژسترون داشتند، سنجیدیم و به این نتیجه رسیدیم که L-arginine به‌عنوان پیش‌ساز نیتریک اکساید

## References

1. Reid V, Meadows-Oliver M. Postpartum depression in adolescent mothers: an integrative review of the literature. *J Pediatr Health Care* 2007;21(5):289-98.
2. Green AD, Barr AM, Galea LA. Role of estradiol withdrawal in 'anhedonic' sucrose consumption: a model of postpartum depression. *Physiol Behav* 2009;97(2):259-65.
3. Klainin P, Arthur DG. Postpartum depression in Asian cultures: a literature review. *Int J Nurs Stud* 2009;46(10):1355-73.
4. Spinelli MG. Maternal infanticide associated with mental illness: prevention and the promise of saved lives. *Am J Psychiatry* 2004;161(9):1548-57.
5. Beckley EH, Finn DA. Inhibition of progesterone metabolism mimics the effect of progesterone withdrawal on forced swim test immobility. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;87(4):412-9.
6. Zonana J, Gorman JM. The neurobiology of postpartum depression. *CNS Spectr* 2005;10(10):792-9, 805.
7. Spinelli MG. Neuroendocrine effects on mood. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6(2):109-15.
8. Szewczyk B, Poleszak E, Wlaż P, Wróbel A, Blicharska E, Cichy A, et al. The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(2):323-9.
9. Cardoso CC, Lobato KR, Binfaré RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos AR, et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(2):235-42.
10. Krezel A, Hao Q, Maret W. The zinc/thiolate redox biochemistry of metallothionein and the control of zinc ion fluctuations in cell signaling. *Arch Biochem Biophys* 2007;463(2):188-200.
11. Cieślak K, Klenk-Majewska B, Danilczuk Z, Wróbel A, Łupina T, Ossowska G. Influence of zinc supplementation on imipramine effect in a chronic unpredictable stress (CUS) model in rats. *Pharmacol Rep* 2007;59(1):46-52.
12. Wójcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E, et al. Antepartum/postpartum depressive

- symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacol Rep* 2006;58(4):571-6.
13. Loyke HF. Effects of elements in human blood pressure control. *Biol Trace Elem Res* 2002;85(3):193-209.
  14. Imada Y, Yoshioka S, Ueda T, Katayama S, Kuno Y, Kawahara R. Relationships between serum magnesium levels and clinical background factors in patients with mood disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56(5):509-14.
  15. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006;67(2):362-70.
  16. Singewald N, Sinner C, Hetzenauer A, Sartori SB, Murck H. Magnesium-deficient diet alters depression- and anxiety-related behavior in mice: influence of desipramine and Hypericum perforatum extract. *Neuropharmacology* 2004;47(8):1189-97.
  17. Nakagawasai O, Yamadera F, Iwasaki K, Asao T, Tan-No K, Nijima F, et al. Preventive effect of kami-untan-to on performance in the forced swimming test in thiamine-deficient mice: Relationship to functions of catecholaminergic neurons. *Behav Brain Res* 2007;177(2):315-21.
  18. Nakagawasai O, Murata A, Arai Y, Ohba A, Wakui K, Mitazaki S, et al. Enhanced head-twitch response to 5-HT-related agonists in thiamine-deficient mice. *J Neural Transm* 2007;114(8):1003-10.
  19. Rosa AO, Lin J, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. *Behav Brain Res* 2003;144(1-2):87-93.
  20. Lobato KR, Binfaré RW, Budni J, Rosa AO, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of the adenosine A1 and A2A receptors in the antidepressant-like effect of zinc in the forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(4):994-9.
  21. Paul IA. Antidepressant activity and calcium signaling cascades. *Hum Psychopharmacol* 2001;16(1):71-80.
  22. Pearlstein T. Perinatal depression: treatment options and dilemmas. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33(4):302-18.
  23. Bhatia SC, Bhatia SK. Depression in women: diagnostic and treatment considerations. *Am Fam Physician* 1999;60(1):225-34, 239-40.
  24. Dennis CL, Chung-Lee L. Postpartum depression help-seeking barriers and maternal treatment preferences: a qualitative systematic review. *Birth* 2006;33(4):323-31.
  25. Kaster MP, Ferreira PK, Santos AR, Rodrigues AL. Effects of potassium channel inhibitors in the forced swimming test: possible involvement of L-arginine-nitric oxide-soluble guanylate cyclase pathway. *Behav Brain Res* 2005;165(2):204-9.
  26. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977;229(2):327-36.
  27. Nakagawasai O, Tadano T, Hozumi S, Taniguchi R, Tan-No K, Esashi A, et al. Characteristics of depressive behavior induced by feeding thiamine-deficient diet in mice. *Life Sci* 2001;69(10):1181-91.
  28. Ghasemi M, Montaser-Kouhsari L, Shafaroodi H, Nezami BG, Ebrahimi F, Dehpour AR. NMDA receptor/nitregic system blockage augments antidepressant-like effects of paroxetine in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;206(2):325-33.
  29. Ghasemi M, Sadeghipour H, Mosleh A, Sadeghipour HR, Mani AR, Dehpour AR. Nitric oxide involvement in the antidepressant-like effects of acute lithium administration in the mouse forced swimming test. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(5):323-32.
  30. Ghasemi M, Sadeghipour H, Poorheidari G, Dehpour AR. A role for nitregic system in the antidepressant-like effects of chronic lithium treatment in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res* 2009;200(1):76-82.
  31. Stoffel EC, Craft RM. Ovarian hormone withdrawal-induced "depression" in female rats. *Physiol Behav* 2004;83(3):505-13.
  32. Krocza B, Branski P, Palucha A, Pilc A, Nowak G. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. *Brain Res Bull* 2001;55:297-300.
  33. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Res Bull* 2003;61(2):159-64.
  34. Takeda A, Tamano H, Kan F, Itoh H, Oku N. Anxiety-like behavior of young rats after 2-week zinc deprivation. *Behav Brain Res* 2007;177(1):1-6.
  35. Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;34(3):137-48.
  36. Frederickson CJ, Koh JY, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(6):449-62.
  37. Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, Wlaż P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2004;78(1):7-12.
  38. Nahar Z, Azad MA, Rahman MA, Rahman MA, Bari W, Islam SN, et al. Comparative analysis of serum manganese, zinc, calcium, copper and magnesium level in panic disorder patients. *Biol Trace Elem Res* 2010;133(3):284-90.
  39. Fujimori K, Ishida T, Yamada J, Sato A. The effect of magnesium sulfate on the behavioral activities of fetal goats. *Obstet Gynecol* 2004;103(1):137-42.

## The role of nitrenergic system in antidepressant effects of acute administration of zinc, magnesium and thiamine on progesterone induced postpartum depression in mice

Received: April 21, 2010 Accepted: July 21, 2010

### Abstract

Sara Nikseresht MSc.<sup>1</sup>  
Sahabeh Etebary MSc.<sup>2</sup>  
Hamid Reza Sadeghipour  
Roodsari PhD.<sup>1\*</sup>  
Mohamad Reza Zarrindast  
PhD.<sup>3</sup>  
Seyed Morteza Karimian PhD.<sup>1</sup>  
Fatemeh Nabavi Zadeh PhD.<sup>1</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

2- Department of Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

3- Department of Neuroscience, School of Advanced Medical Technologies, Tehran University of Medical Sciences

Tehran, Iran

**Background:** Postpartum depression is a mood disorder that has harmful effects on mothers, infants, family and relationships. Acute decrease of progesterone after delivery has been proposed as a cause for postpartum depression. This hormone can affect neurotransmitters' function. Zinc (Zn) and magnesium (Mg) as trace elements exert their antidepressant effects through neurotransmitter pathways. On the other hand, thiamin (Vit B1) deficiency leads to depression in animal models. The aim of this study was to evaluate effects of combination of zinc, magnesium and thiamine on postpartum depression and role of nitrenergic system.

**Methods:** One hundred ten female mice in five groups were used. Postpartum depression was conducted using progesterone injections. Combinations of Zinc chloride, magnesium chloride and thiamine HCL were administered 30 minutes before open field and forced swimming test (FST). In order to investigate role of nitrenergic system, L-arginine and LNAME were administered.

**Results:** All treatment groups spent less immobility time than the control group ( $p < 0.05$ ). Combined administration of Zn+ Mg+ Vit B1 caused the most reduction in immobility time. Administration of L-NAME in Zn+ Mg+ Vit B1 group caused reduction in immobility time while administration of L-arginine caused increase in immobility time in the same group.

**Conclusion:** Zinc, magnesium and thiamine can improve depressive symptoms by nitrenergic pathway. These elements as supplement compounds could be alternatives for antidepressants in postpartum period.

**Keywords:** Nitrenergic system, zinc, magnesium, thiamine, postpartum depression.

\* Corresponding author: Dept. of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
Tel: +98-21-66419484  
email: sadeghipour@tums.ac.ir