جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان / بهار ۱۳۸۷ / دوره ۱۰ / شماره ۱ (پی‌درپی ۲۵) / صفحات ۵ تا ۱۱

تحقیقی

نقش سیستم نیتریک اکساید در تاثیر کورتیکوسترون بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی

دکتر علی رشیدی پور [۱] ، دکتر عباسعلی وفایی* [۲] ، احسان حسامی [۳] ، دکتر عباسعلی طاهریان [۴]

۱- استاد فیزیولوژی، بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان. ۲- دانشیار فیزیولوژی، بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان. ۳- پزشک عمومی، بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

۴- پزشک عمومی و مربی فیزیولوژی، بخش و مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سمنان.

چکیده

زمینه و هدف : *شواهد زیادی نشان می‌دهند که فعالیت گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی موجب تعدیل رفتارهای اضطرابی شده و احتمالاً این اثرات به وسیله سیستم نیتریک‌اکساید واسطه‌گری می‌شود. هدف این مطالعه بررسی تعامل سیستم نیتریک اکساید و گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتارهای اضطرابی در موش کوچک آزمایشگاهی در مدل ماز به‌علاوه‌ای مرتفع بود.*

روش بررسی: *این پژوهش تجربی روی ۸۰ سر موش سوری نر نژاد آلبینو با میانگین وزنی ۳۰ -۲۵ گرم در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان طی سال ۱۳۸۶ انجام شد. برای ارزیابی اضطراب از ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع استاندارد استفاده شد. شاخص‌های ارزیابی شامل مدت زمان گذرانده شده در بازوی باز و تعداد ورود به آن در مدت ۵ دقیقه بود. حیوانات یک ساعت قبل از ارزیابی اضطراب، L-Name (۳۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن) به عنوان مهارگر یا L-Arginine (۵۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن) به عنوان پیش‌ساز سیستم نیتریک اکساید و یا سالین و ۳۰ دقیقه قبل از ارزیابی کورتیکوسترون (۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلو گرم وزن) یا وهیکل به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت می‌نمودند.*

یافته‌ها : *نتایج این مطالعه نشان داد که کورتیکوسترون در دوزهای ۱و ۲/۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم به‌طور معنی‌داری اضطراب را کاهش داده است ($P<۰/۰۵$). همچنین تزریق L-Name اثر ضداضطرابی کورتیکوسترون را به طور معنی‌داری تقویت نمود ($P<۰/۰۵$). در حالی که تزریق L-Arginine اثر آن را به طور معنی‌داری مهار نمود ($P<۰/۰۵$).*

نتیجه‌گیری: *یافته‌های این مطالعه نشان داد که کورتیکوسترون اثر ضداضطرابی داشته و این اثر احتمالاً با مهار تولید NO تقویت و با افزایش تولید آن مهار می‌شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که بین گلوکوکورتیکوئیدها و سیستم نیتریک اکساید در کنترل رفتارهای اضطرابی تعامل وجود دارد.*

کلید واژه‌ها: *اضطراب ، کورتیکوسترون ، نیتریک اکساید ، ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع، موش سوری نر*

---

*نویسنده مسؤول : دکتر عباسعلی وفایی ، پست الکترونیکی : aavaf43@yahoo.com

نشانی : دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سمنان ، مرکز تحقیقات فیزیولوژی ، تلفن : ۰۲۳۱-۳۳۳۲۰۸۰ ، نمابر : ۳۳۳۱۵۵۱

وصول مقاله : ۸۶/۴/۲۳ ، اصلاح نهایی : ۸۶/۱۱/۲۰ ، پذیرش مقاله : ۸۶/۱۲/۶

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقدمه

اضطراب یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی محسوب شده و شیوع آن در طول زندگی زنان ۳۰/۵ درصد و در مردان ۱۹/۲ درصد گزارش شده است (۱). از دیدگاه فیزیولوژیک، اضطراب و استرس واکنش‌های پیچیده‌ای در ارگانیسم هستند که به‌دنبال آبشاری از حوادث بیوشیمی و آندوکرین به‌وسیلهٔ استرسورها در نتیجهٔ رفتارهای کوتاه‌مدت و بلندمدت شروع می‌شوند (۲). تغییر سطح هورمون‌های درون‌ریز در خون، به‌ویژه گلوکوکورتیکوئیدها و استروئیدهای تخمدانی احتمالاً از عوامل مرتبط با اضطراب است (۳). امروزه تغییرات رفتار، خلق و سطح اضطراب متعاقب وقایع بیولوژیک مانند بلوغ، حاملگی، یائسگی و در طول یک سیکل ماهیانه، پدیده‌ای کاملاً شناخته شده است که مربوط به تغییر غلظت هورمون‌های استروئیدی در خون می‌باشد. تغییرات سطح هورمون‌های تخمدانی در طول یک سیکل ماهیانه، تأثیر معنی‌داری بر سطح اضطراب می‌گذارد. به عنوان مثال تجویز استرادیول به موش‌هایی که تخمدان‌های آنها خارج شده بود، اضطراب را افزایش داده و برعکس تجویز پروژسترون اضطراب را کاهش می‌دهد (۴).

وقتی انسان یا حیوان در معرض استرس قرار گیرد، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غده فوق‌کلیوی فعال شده و در پاسخ به محرک‌های استرس‌زا، موجب ترشح گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول در انسان‌ها وکورتیکوسترون در جوندگان) از غدد آدرنال می‌شود. گلوکوکورتیکوئیدها بسیار لیپوفیلیک بوده و فوراً وارد مغز می‌شوند ومستقیماً به گیرنده‌های خود در داخل سلول متصل شده و اثرات خود را اعمال می‌کنند (۵). همچنین نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهد که گلوکوکورتیکوئیدها قادرند رفتارهای اضطرابی را تعدیل کنند. وقتی به دنبال نارسایی غدد فوق‌کلیه یک سری علایم عصبی از جمله تغییرات شخصیتی، افزایش تحریک‌پذیری، اضطراب و ناتوانی در تمرکز ظاهر می‌شود، با تجویز گلوکوکورتیکوئیدها، این علایم معکوس می‌شوند (۶). در این خصوص چندین شاهد محکم وجود دارند که نشان می‌دهند کورتیکوستروئیدها در تعدیل اضطراب نقش دارند. اولاً در بیش از ۵۰درصد از افراد شناخته شده با بیماری کوشینگ (که غلظت کورتیزول خون آنها بالا است)، نشانه‌هایی از افسردگی و اضطراب دیده می‌شود. ثانیاً بروز رفتارهای اضطرابی با بی‌نظمی محورHPA ارتباط نزدیک دارد (۷). ثالثاً افرادی که برای التهاب و یا سایر اختلالات به‌صورت طولانی مدت با گلوکوکورتیکوئید درمان می‌شوند، تغییراتی را در خلق نشان می‌دهند که شامل اضطراب و افسردگی می‌باشد (۸).

نیتریک اکساید (NO) به عنوان یک ماده میانجی در بسیاری از عملکردهای سیستم عصبی از جمله سطح اضطراب نقش دارد. مطالعات اخیر وجود آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز (NOS) را در مناطق درگیر با رفتارهای اضطرابی، مانند هیپوتالاموس، آمیگدال و هیپوکامپ نشان داده است. سیستم NO در بعضی از اثرات استرس و گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتار، نقش واسطه‌ای دارد. به طوری که مهار این آنزیم و کاهش تولید نیتریک اکساید موجب کاهش سطح اضطراب و تحریک آن یا افزایش تولید آن سبب افزایش سطح اضطراب در مدل‌های تجربی شده است (۴). شواهد قبلی نشان داده‌اند که برخی از اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتار و پاسخ‌های فیزیولوژیک ناشی از فعال نمودن سیستم NO مغز است (۹). برای مثال نشان داده شده که NO نقش مهمی در اثرات کورتیکوسترون بر تکثیر سلول‌ها در هیپوکامپ و اثرات استرس در موجود زنده دارد (۱۰) و یا اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر رفتارهای حرکتی ناشی از فعال نمودن سیستم NO مغز است (۹).

همچنین شواهد اخیر نشان داده که بیان mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و میزان فعالیت آن می‌تواند به وسیله هورمون‌های استروئیدی تنظیم شود و استروئیدها موجب افزایش بیان این آنزیم و تولید نیتریک اکساید می‌شود. بنابراین به‌نظر می‌رسد که احتمالاً بخشی از اثر هورمون‌های استروئیدی با واسطه رهایش نیتریک اکساید اعمال شود (۱۱و۱۲) و براین‌اساس احتمال نقش نیتریک اکساید در وساطت اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر واکنش‌های اضطرابی تقویت می‌شود.

این مطالعه به منظور بررسی نقش سیستم نیتریک اکساید در تاثیر کورتیکوسترون بر اضطراب در موش کوچک آزمایشگاهی صورت پذیرفت.

روش بررسی

حیوانات

این تحقیق تجربی روی ۸۰ سر موش سوری (آلبینو) در

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم طی سال ۱۳۸۶ در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی سمنان انجام شد. حیوانات در قفس‌های ۵تایی با سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد و میزان آب و غذای کافی نگهداری شدند. کار بر روی حیوانات برابر با پروتکل بین‌المللی و تاییدیه دانشگاه علوم پزشکی سمنان و مرکز تحقیقات فیزیولوژی انجام شد.

داروها

کورتیکوسترون ابتدا در اتانول ۹۶درصد حل و با سالین رقیق شد تا میزان الکل آن به ۲درصد تقلیل یابد (حلال دارو) و سپس با دوزهای ۱ و ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن ۳۰دقیقه قبل از بررسی اضطراب تزریق شد. همچنین ابتدا پودر خالص L-Name و ال‌آرژنین در سالین حل گردید و سپس L-Name (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) وال‌آرژنین (۵۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کورتیکوسترون به صورت داخل صفاقی تزریق شد. همه داروها از شرکت سیگما کشور آلمان تهیه و دوز آنها برمبنای منابع قبلی تعیین شد و برای تزریق در همه موارد حجم یکسان بود (۶).

دستگاه ارزیابی سطح اضطراب

برای ارزیابی اضطراب از دستگاهی به نام ماز به‌علاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus-maze) که مدل استاندارد برای ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است، استفاده شد. این دستگاه از چوب ساخته شده و شامل دو بازوی باز (هر یک ۵×۵۰ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک ۴۰×۵×۵۰ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۵×۵ سانتی‌متر) است و حدود ۵۰ سانتی‌متر از کف اطاق بالاتر قرار می‌گیرد. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیرشرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد (۴و۱۳و۱۴).

روش آزمایش

در روز آزمایش ابتدا داروهای مورد نظر در فواصل زمانی مشخص به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. سپس هر موش به‌طور جداگانه، ۵ دقیقه قبل از آزمایش به اطاق کار منتقل گردید و در جعبه‌ای با دیواره‌های مشکی به ابعاد ۴۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت تا فعالیت جستجوگرانه (Explorative activity) حیوان افزایش یابد. آنگاه به مدت ۵دقیقه در ماز به‌علاوه‌ای مرتفع (قسمت کفه و رو به بازوی بسته) قرار داده شد و شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب از طریق مشاهده آنها بررسی و فعالیت‌های جستجوگرانه ثبت شد.

افزایش ورود به بازوهای باز و افزایش مدت سپری شده در بازوی باز شاخص کاهش اضطراب در موش تلقی شد. همچنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌دار سطح اضطراب بدین صورت بود که اگر همزمان هر دو شاخص (تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان سپری‌شده در بازوی باز) در یک راستا کاهش و یا افزایش می‌یافت و یا حداقل یکی از آنها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل می‌داشت، به عنوان تغییر معنی‌دار سطح اضطراب تلقی می‌شد.

گروه‌های آزمایشی

موش‌های آزمایشگاهی به‌صورت تصادفی در گروه‌های آزمایشی زیر (۱۰تایی) قرار گرفتند:

۱ - گروه سالین + حامل دارو

۲ - گروه سالین + کورتیکوسترون (۱ mg/kg)

۳ - گروه سالین + کورتیکوسترون (۲/۵ mg/kg)

۴- گروه سالین + کورتیکوسترون (۵ mg/kg)

۵ - گروه L-Name (۳۰mg/kg) + حامل دارو

۶ - گروه ال آرژنین (۵۰mg/kg) + حامل دارو

۷- گروه L-Name (۳۰mg/kg) + کورتیکوسترون (۲/۵ میلی‌گرم) به عنوان بهترین دوز

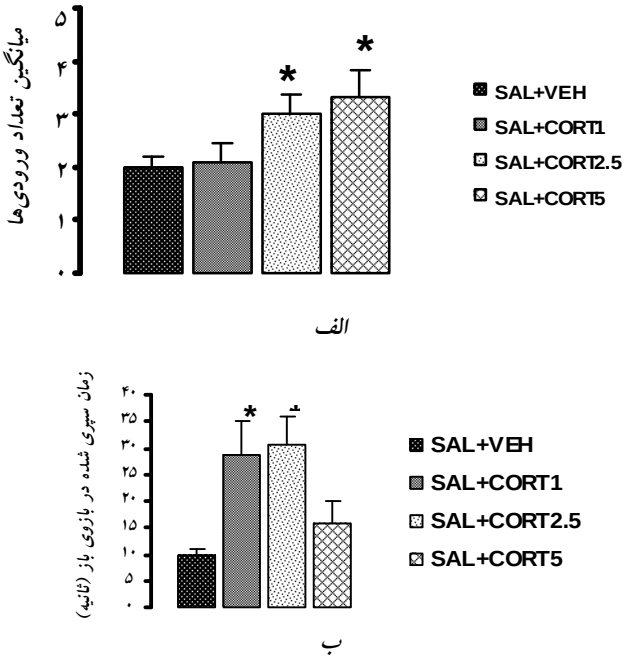
۸- گروه ال‌آرژنین (۵۰mg/kg) + کورتیکوسترون (۲/۵ میلی‌گرم)

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری GB-STAT-5 دسته‌بندی شدند. برای بررسی آماری داده‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از تست توکی استفاده شد و $P<0/05$ به عنوان ملاک معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد. ضمناً داده‌ها به فرم شاخص‌های میانگین±خطای استاندارد از میانگین در نمودارهای مربوطه گزارش گردید.

یافته‌ها

شکل ۱ اثرات دوزهای مختلف کورتیکوسترون را بر رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان می‌دهد. همان‌گونه که در شکل ۱-الف مشاهده می‌شود، بررسی تعداد ورود به بازوی باز حاکی

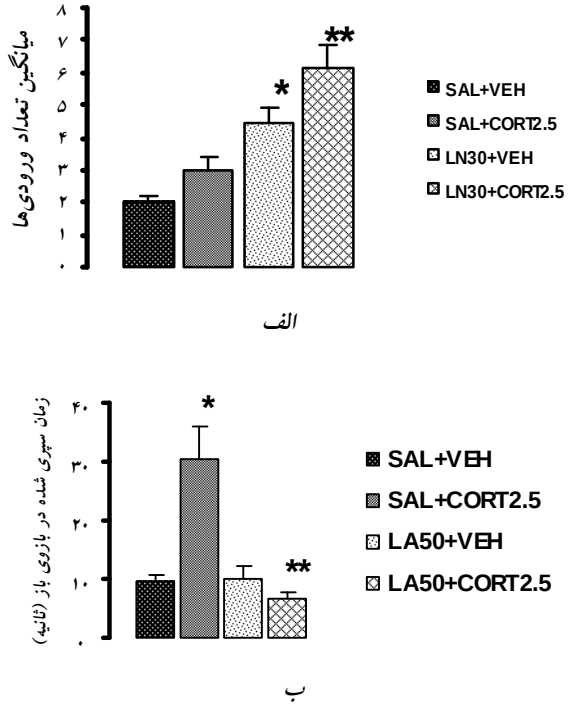
از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مختلف می‌باشد (P=۰/۵۳ و F۳/۴۰=۳/۲۵) و در گروه‌هایی که دوز ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورتیکوسترون را دریافت کرده‌اند، به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است (P<۰/۰۵) (شکل ۱-الف). ولی در دوز۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. همچنین بررسی زمان گذرانده شده در بازوی باز نیز نتایج مشابهی را نشان داد (P=۰/۰۰۲ و F۳/۴۰=۵/۵۶) و در گروه ۱ و ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (شکل ۱ ب). با توجه به این که دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هم زمان گذرانده شده در بازوی باز و هم تعداد ورود به بازوی باز را افزایش داد، در ادامهٔ آزمایش‌ها، تعامل این دوز به عنوان بهترین دوز با سیستم NO بررسی شد.



شکل ۱ : اثر تزریق کورتیکوسترون با دوزهای متفاوت بر رفتارهای شبه اضطرابی
الف) میانگین تعداد ورودی‌ها به بازوی باز
ب) میانگین زمان سپری شده در بازوی باز
** (P<۰/۰۱) در مقایسه با گروه کنترل*

اثر مهار سیستم NO بر اثرات ضد اضطرابی کورتیکوسترون

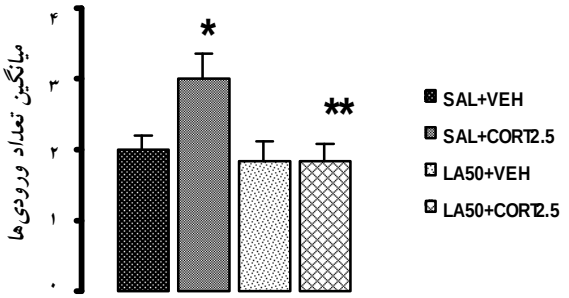
شکل ۲ تعامل L-Name (به عنوان مهارگر NO) و کورتیکوسترون را بر رفتارهای اضطرابی نشان می‌دهد. بررسی تعداد ورود به بازوی باز حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد (P<۰/۰۰۰۱ و F۳/۳۴=۱۹/۱۶). L-Name به تنهایی اثر ضداضطرابی داشت، به‌گونه‌ای که تفاوت بین گروه L-Name با گروه کنترل معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). از طرف دیگر L-Name اثر ضداضطرابی کورتیکوسترون را تقویت نموده است. به‌گونه‌ای که تفاوت بین گروهی که L-Name و کورتیکوسترون را با هم دریافت نموده‌اند، با گروهی که کورتیکوسترون را به تنهایی دریافت نموده، معنی‌دار است. همچنین تفاوت بین گروه L-Name و کورتیکوسترون و L-Name با حامل هم معنی‌دار می‌باشد (P<۰/۰۵) (شکل ۲-الف). در این مورد زمان گذرانده شده در بازوی باز هم نتایج مشابهی را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۰۱ و F۳/۳۴=۲۵/۸). تجزیه و تحلیل بعدی با تست توکی نشان داد که L-Name به تنهایی زمان گذرانده شده در بازوی باز را نسبت به گروه کنترل افزایش داده است (P<۰/۰۵) ضمناً اثر ضداضطرابی کورتیکوسترون را تقویت نموده است. به‌گونه‌ای که تفاوت با گروه L-Name با کورتیکوسترون، گروه کورتیکوسترون با حامل معنی‌دار است (P<۰/۰۵) (شکل ۲- ب).



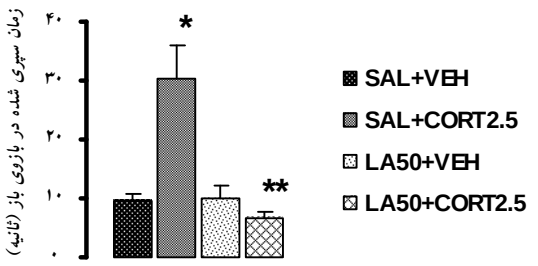
شکل ۲ : اثر L-Name را بر تاثیرات ضداضطرابی کورتیکوسترون
الف) میانگین تعداد ورودی‌ها به بازوی باز
ب) میانگین زمان سپری شده در بازوی باز
**P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل*
*** P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل و SAL+CORT*

اثر L-Arginine بر اثرات ضد اضطرابی کورتیکوسترون

شکل ۳ تعامل L-Arginine (به عنوان پیش‌ساز NO) و کورتیکوسترون را بر رفتارهای شبه‌اضطرابی نشان می‌دهد. بررسی تعداد ورود به بازوی باز حاکی از تفاوت معنادار بین گروه‌هاست (P=۰/۰۱ و F۳/۳۹=۳/۹۷) و L-Arginine به تنهایی اثری بر تعداد ورود به بازوی باز را نداشته است (شکل ۳-الف)، ولی اثر ضداضطرابی کورتیکوسترون را مهار نموده است. به‌طوری که تعداد ورود به بازوی باز در گروه L-Arginine و کورتیکوسترون به میزان معنی‌داری از گروه کورتیکوسترون به تنهایی کمتر است (P<۰/۰۱). همچنین زمان گذرانده شده در بازوی باز حاکی از تفاوت معنی‌دار بین گروه‌هاست (F=۳/۳۹=۱۳/۹۸ ، P<۰/۰۰۰۱) و L-Arginine به تنهایی اثری بر زمان گذرانده شده در بازوی باز را نسبت به گروه کنترل نداشته است، ولی اثر ضداضطرابی کورتیکوسترون را مهار نموده است. به طوری که تفاوت بین گروه L-Arginine و کورتیکوسترون به میزان معنی‌داری (P<۰/۰۵) کمتر از کورتیکوسترون به تنهایی است (شکل ۳- ب).



الف



ب

شکل ۳ : اثر L-Arginine بر تاثیرات ضداضطرابی کورتیکوسترون
الف) میانگین تعداد ورودی‌ها به بازوی باز
ب) میانگین زمان سپری شده در بازوی باز
**P<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل*
***P<۰/۰۱ در مقایسه با SAL+CORT*

نتایج بالا نشان می‌دهد که کورتیکوسترون از طریق کاهش تولید NO (در دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن موش) باعث کاهش رفتارهای اضطرابی می‌شود. به‌گونه‌ای که مهار تولید NO این اثر را تقویت و افزایش تولید NO این اثر را مهار می‌کند.

بحث

یافته‌ها در قسمت اول نشان داد که کورتیکوسترون به‌طور وابسته به دوز موجب تعدیل رفتارهای اضطرابی می‌گردد که این با مطالعه قبلی ما که نشان داد، دگزامتازون به عنوان یک آگونیست گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی موجب تعدیل رفتارهای اضطرابی می‌شود (۱۵) و نیز با یافته‌های برخی از مطالعات قبلی که طی آنها تزریق استروئیدها موجب تعدیل واکنش‌های اضطرابی شده بود (۴)، هم‌خوانی دارد. از طرفی نتایج نشان داد که کورتیکوسترون در دوز متوسط بهترین اثر را دارد که با نتایج مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد (۵). آنها نشان دادند که احتمالاً دلایل وابسته به دوز بودن کورتیکوسترون ناشی از اشباع کامل گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی و یا عدم اشباع مطلوب آنها می‌باشد. بنابراین اثرات آنها به فرم U وارونه دیده می‌شود، به طوری که در دوزهای پایین و بالا بی‌اثر است. در حالی که در دوز میانی اثر معنی‌داری بر واکنش‌های رفتاری و اضطراب دارند (۵). ضمناً در مطالعات قبلی دیده شده که گلوکوکورتیکوئیدها و استرس هردو موجب تعدیل بیان گیرنده سروتونین می‌شوند و به خوبی مشخص شده که بیان این گیرنده به وسیله استروئیدهای آدرنال در هیپوکمپ یا نواحی دیگر مغزی مهار می‌شود (۱۶). بنابراین در مطالعه حاضر هم احتمالاً یکی از مکانیسم‌ها این است که کورتیکوسترون موجب تعدیل میزان سروتونین شده و از این طریق می‌تواند موجب تعدیل رفتارهای اضطرابی گردد. از طرفی در مطالعات جدید وجود گیرنده‌های غشایی برای گلوکوکورتیکوئیدها شناخته شده است و این گیرنده‌ها با فعال کردن آنزیم‌های غشایی منجر به بروز اثرات سریع یا غیرژنتیکی گلوکوکورتیکوئیدها می‌شوند (۱۷). در مطالعه حاضر کورتیکوسترون به عنوان آگونیست گلوکوکورتیکوئیدها ۳۰ دقیقه قبل از آزمون به حیوانات تزریق می‌شد که این زمان برای بروز اثرات از طریق تنظیم بیان ژن بسیار کوتاه است. بنابراین احتمال دارد که اثرات

کورتیکوسترون بر اضطراب ناشی از تغییر فعالیت گیرنده‌های غشایی گلوکوکورتیکوئیدها باشد که در این صورت احتمال اثر متقابل آن با سیستم‌های نروترانسمیتری بر اضطراب تقویت می‌شود (۶و۱۷).

همچنین یافته‌ها در قسمت دوم نشان داد که احتمالاً اثرات کورتیکوسترون بر اضطراب از طریق تعدیل فعالیت سیستم نیتریک اکسید انجام می‌شود. به‌گونه‌ای که مهار تولید نیتریک اکسید این اثر را تقویت و افزایش تولید آن، این اثر را تضعیف می‌کند. این یافته با برخی نتایج قبلی هم‌خوانی دارد (۱۸). در مطالعه‌ای نقش نیتریک اکسید در تعدیل استرس بر اضطراب مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که تزریق ال-آرژنین قبل از ایجاد استرس موجب کاهش اضطراب شد و از طرفی تزریق L-Name با دوز ۵۰ میلی‌گرم موجب افزایش شد. درحالی که با دوز ۱۰ میلی‌گرم موجب کاهش رفتارهای اضطرابی گردید و این فرض مطرح شد که نیتریک اکسید موجب تعدیل سازگاری حیوان نسبت به اثرات استرس می‌شود (۱۸). از آنجا که همراه با استرس افزایش غلظت گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیکوسترون) دیده می‌شود، این یافته خود می‌تواند نشان‌دهنده اثرات متقابل بین سیستم نیتریک اکسید و گلوکوکورتیکوئیدها بر اضطراب باشد. البته مطالعات قبلی نشان داده که استرس و گلوکوکورتیکوئیدها با دوز بالا موجب افزایش اضطراب می‌شوند (۱۵).

همچنین در مطالعات دیگری دیده شد که تزریق L-Name موجب افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون و CRH می‌شود (۱۹) و یا کورتیکوسترون از طریق افزایش تشکیل نیتریک اکسید موجب تعدیل تکثیر نورون‌های عصبی در ناحیه شکنج دندانه‌دار در هیپوکمپ می‌شود و در جای دیگر دیده شده که اثرات تعدیلی نیتریک اکسید بر نروژنیزیس در هیپوکمپ ممکن است، به دنبال کاهش سطح پلاسمایی کورتیکوسترون باشد که همراه با جریان کاهشی گلوکوکورتیکوئیدها در شکنج دندانه‌دار هیپوکمپ دیده می‌شود (۲۰). از طرفی نتایج تحقیقات نشان داده که با افزایش تولید نیتریک اکساید میزان اضطراب افزایش و با مهار تولید آن به دنبال تزریق L-Name به طور وابسته به دوز میزان اضطراب تعدیل (افزایش یا کاهش) می‌شود (۴). در این مطالعه ما مشاهده کردیم که مهار تولید NO از طریق تزریق L-Name که فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز را مهار می‌کند، سبب تقویت اثرات ضداضطرابی کورتیکوسترون می‌شود. به عبارت دیگر احتمالاً موجب تعدیل سطح کورتیکوسترون می‌شود و از این طریق اثر ضداضطرابی آن اعمال می‌شود (۹و۱۰). بر تایید این نکته در مطالعه‌ای نشان داده شد که برداشتن غدد فوق کلیوی (که منجر به حذف گلوکوکورتیکوئیدها می‌شود)، فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز افزایش می‌یابد. در حالی که تزریق گلوکوکورتیکوئیدها نیز منجر به افزایش فعالیت آنزیم فوق می‌شود (۲۱). بنابراین، احتمالاً اثرات گلوکوکورتیکوئیدها بر آنزیم فوق و از این رو، تولید NO به غلظت گلوکوکورتیکوئیدها بستگی دارد. یا در مطالعات دیگر دیده شده که بیان mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتاز و میزان فعالیت آن می‌تواند توسط هورمون‌های استروئیدی تنظیم شود (۱۱) و در کنار این احتمالاً بخشی از اثر هورمون‌های استروئیدی با واسطه رهایش نیتریک اکساید اعمال می‌شود (۱۴-۱۲) که می‌تواند نقطه قوتی براین احتمال باشد که سیستم نیتریک اکسید از این طریق موجب تعدیل اثرات کورتیکوسترون بر رفتارهای اضطرابی شده است.

نهایتاً مطالعات جدید نشان می‌دهد که تغییر فعالیت نیتریک اکساید سنتاز با مکانیسم اثر تعدیلی هورمون‌های استروئیدی و استرس بر سیستم‌های نروترانسمیتری دیگر مغز به‌ویژه سروتونین صورت می‌گیرد. ضمناً از آنجا که یکی از نروترانسمیترهای مداخله‌گر در اثرات کورتیکوسترون بر اضطراب، سروتونین است، لذا احتمال می‌رود که سیستم نیتریک اکسید در این بین اثرات کورتیکوسترون را بر سیستم سروتونرژیک واسطه‌گری نماید (۲۲) و از این طریق موجب تعدیل اثرات آن بر رفتارهای اضطرابی گردد. البته برای تعیین دیگر عوامل و سیستم‌های نروترانسمیتری درگیر مطالعات بیشتری لازم است که برای شناخت آن یک‌سری آزمایشات تکمیلی در آزمایشگاه ما در حال انجام است.

نتیجه‌گیری

به طورکلی یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت طبیعی گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی برای تعدیل واکنش‌های اضطرابی ضروری است. ضمناً اثرات ضداضطرابی

کورتیکوسترون از طریق تعدیل فعالیت سیستم NO انجام می‌شود، به‌گونه‌ای که مهار تولید NO این اثر را تقویت و افزایش تولید آن این اثر را تضعیف می‌کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه برای اخذ درجه دکترای پزشکی بود. از کلیه همکاران مرکز تحقیقات فیزیولوژی به خصوص آقایان صادقی و علی محمدی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه‌ای با ما داشتند، تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید.

References

1) Kaplan HJ, Sadok BJ. Synapsis of psychiatry. Philadelphia. Lippincott: Williams & Wilkins. 1998; pp: 582-628.

2) Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 11:22-7.

3) Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE. The alpha(2a)-adrenergic receptor plays a protective role in mouse behavioral models of depression and anxiety. *J Neurosci.* 2001; 21(13):4875-82.

4) Sofiaabadi M, Sadeghipour HR, Shabanzadeh AR, Zarrindast MR, Dehpour AR. Possible involvement of nitric oxide (NO) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones. *Koomesh J Semnan Univ Med Sci.* 2001; 2(3-4):79-86. [Persian]

5) Roozendaal B, McGaugh JL. Glucocorticoid Receptor Agonist and Antagonist Administration into the Basolateral but Not Central Amygdala Modulates Memory Storage. *Neurobiology of Learning and Memory.* 1997; 67(2): 176-179.

6) Gulati K, Ray A, Masood A, Vijayan VK. Involvement of nitric oxide (NO) in the regulation of stress susceptibility and adaptation in rats. *Indian J Exp Biol.* 2006; 44(10): 809-15.

7) Eser D, Romeo E, Baghai TC, di Michele F, Schüle C, Pasini A, et al. Neuroactive steroids as modulators of depression and anxiety. *Neuroscience.* 2006; 138(3):1041-8.

8) Korte SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev.* 2001; 25(2):117-42.

9) Suzuki H. New insight from the interplay between nitric oxide and glucocorticoids. *Crit Care Med.* 2004; 32(11):2362-3.

10) Pinnock SB, Balendra R, Chan M, Hunt LT, Turner-Stokes T, Herbert J. Interactions between nitric oxide and corticosterone in the regulation of progenitor cell proliferation in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32(2):493-504.

11) Anagnostaras SG, Craske MG, Fanselow MS. Anxiety: at the intersection of genes and experience. *Nat Neurosci.* 1999; 2(9): 780-2.

12) Mora S, Dussaubat N, Díaz-Véliz G. Effects of the estrous cycle and ovarian hormones on behavioral indices of anxiety in female rats. *Psychoneuroendocrinology.* 1996; 21(7):609-20.

13) Yildiz F, Ulak G, Erden BF, Gacar N. Anxiolytic-like effects of 7-nitroindazole in the rat plus-maze test. *Pharmacol Biochem Behav.* 2000; 65(2):199-202.

14) Wiley JL, Cristello AF, Balster RL. Effects of site-selective NMDA receptor antagonists in an elevated plus-maze model of anxiety in mice. *Eur J Pharmacol.* 1995; 294(1):101-7.

15) Vafaei AA, Miladi-Gorgi H, Taherian AA, Rashidy-Pour A. Effect of Dexamethasone on anxiety related behavior in mice. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2006,7(4):79-86. [Persian]

16) Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry.* 2005; 20 Suppl 3: S302-6.

17) Evans SJ, Murray TF, Moore FL. Partial purification and biochemical characterization of a membrane glucocorticoid receptor from an amphibian brain. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000; 72(5):209-21.

18) Masood A, Banerjee B, Vijayan VK, Ray A. Modulation of stress-induced neurobehavioral changes by nitric oxide in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003;458(1-2):135-9.

19) Bilbo SD, Hotchkiss AK, Chiavegatto S, Nelson RJ. Blunted stress responses in delayed type hypersensitivity in mice lacking the neuronal isoform of nitric oxide synthase. *J Neuroimmunol.* 2003; 140(1-2):41-8.

20) Pinnock SB, Balendra R, Chan M, Hunt LT, Turner-Stokes T, Herbert J. Interactions between nitric oxide and corticosterone in the regulation of progenitor cell proliferation in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32(2):493-504.

21) Tsuchiya T, Kishimoto J, Koyama J, Ozawa T. Modulatory effect of L-NAME, a specific nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, on stress-induced changes in plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) and corticosterone levels in rats: physiological significance of stress-induced NOS activation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Res.* 1997;776(1-2):68-74.

22) Masood A, Banerji B, Vijayan VK, Ray A. Pharmacological and biochemical studies on the possible role of nitric oxide in stress adaptation in rats. *Eur J Pharmacol.* 2004;493(1-3):111-5.