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

مقاله پژوهشی
(Original Article)

دوره هشتم، شماره چهارم، مهر ـ آبان ۹۳
صفحه ۱ الی ۵

تأثیر ضداضطرابی ال – کارنیتین در موش‌های صحرایی نر بالغ

زهرا ساسانی‌نژاد[۱]، مریم عیدی[۲*]، رضا قهرمانی[۳]، زینب احمری‌نژاد[۴]، علی رضایی گالش‌پل[۵]، فاطمه رسولیان[۴]، علی ایلچی‌زاده کاوگانی[۶]، مرضیه حاجی‌زاده[۴]

چکیده

زمینه و هدف: اثر مفید ال – کارنیتین برای درمان بیماری‌های عصبی در مطالعات مختلف بررسی شده است. مطالعه حاضر با هدف تأثیر مکمل ال – کارنیتین بر رفتار اضطرابی در موش‌های صحرایی نر بالغ توسط ماز مرتفع + شکل انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، گروه‌های مورد آزمایش به سه گروه شامل گروه سالم، سالین و تجربی تقسیم شدند. ال – کارنیتین در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی تیمار شد و گروه کنترل سالین، سالین را به‌عنوان حلال دریافت کردند. داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Dunnett تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه بعد از ۳۰ دقیقه، پاسخ ضداضطرابی دارو توسط ماز مرتفع + شکل بررسی شد. تیمار ال – کارنیتین، زمان سپری شدن در بازوهای باز، تعداد ورود به بازوهای باز و بسته یا فعالیت حرکتی OAE% را افزایش و OAT% را کاهش داد ($p<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج این پژوهش دلالت بر اثر ضداضطرابی ال – کارنیتین در موش‌های صحرایی دارد.

کلید واژه‌ها: کارنیتین؛ اضطراب؛ ماز مرتفع + شکل؛ موش صحرایی نر.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

**Sasaninejad Z, Eidi M, Ghahramani R, Ahmarinejad Z, Rezaei Galeshpol A, Rasoulian F, Ilchizadeh Kavgani A, Hajizadeh M.
Anxiolytic effect of L-carnitine in adult male rats.
Qom Univ Med Sci J 2014;8(4):1-5. [Full Text in Persian]**

[۱]دانشجوی کارشناس سلولی مولکولی (گرایش ژنتیک)، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[۲]دانشیار فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین - پیشوا، ورامین، ایران.

[۳]کارشناس سلولی مولکولی (گرایش ژنتیک)، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین - پیشوا، ورامین، ایران.

[۴]دانشجوی کارشناس سلولی مولکولی، انجمن زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین - پیشوا، ورامین، ایران.

[۵]دانشجوی کارشناس ارشد علوم جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات، تهران، ایران.

[۶]کارشناس ژنتیک، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول مکاتبات:
مریم عیدی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ورامین - پیشوا، ورامین، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:
maryameidi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۵/۷

تاریخ پذیرش: ۹۲/۸/۸

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

کارنیتین‌ها به‌طور وسیعی در طبیعت توزیع شده‌اند. کارنیتین آزاد (۳ - هیدروکسی - ۴ - N - تری‌متیل آمینو بوتیریک اسید) توسط دانشمندان روسی برای اولین بار از عضله گاو در سال ۱۹۰۵ جدا شد که تنها ال- ایزومر (ال – کارنیتین) فعال زیستی است (۱). در سال ۱۹۵۵، Fritz به این نتیجه رسید که ال – کارنیتین، متابولیسم لیپید را تسریع کرده، بنابراین دارای نقش اساسی در بتا - اکسیداسیون اسیدهای چرب بلند زنجیره میتوکندریایی برای تولید انرژی سلولی می‌باشد (۲،۱). علاوه بر این، کارنیتین غشای سلولی را در مقابل آسیب القاشده توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت می‌کند (۳). در انسانها کارنیتین جزء ضروری غذا نبوده و بدن قادر به سنتز آن است. این ترکیبات از رژیم غذایی جذب شده و در کبد و کلیه بیوسنتز می‌شوند و به‌عنوان یک حامل، اسیدهای چرب آزاد بلند زنجیره را از عرض غشای میتوکندری برای اکسیداسیون انتقال می‌دهند، اگرچه افرادی‌که رژیم غذایی گیاه‌خواری دارند به‌طور مؤثری دارای میانگین غلظت پلاسمایی کارنیتین کمتری نسبت به افراد همه‌چیزخوار هستند (۴). در سال ۱۹۸۵، کارنیتین توسط کنفرانس بین‌المللی تغذیه در شیکاگو به‌عنوان ماده غذایی چند عملکردی در بدن معرفی شد (۵). ال – کارنیتین به‌عنوان یک ترکیب ضروری برای ادامه حیات هم از راه خوراکی وارد بدن می‌شود و هم توانایی سنتز آن در بدن وجود دارد. وظیفه ال – کارنیتین، تسهیل انتقال اسیدهای چرب با زنجیره بلند (بیش از ۱۰ کربن) به داخل میتوکندری عضلات است که منبع اصلی تولید انرژی عضلات اسکلتی و میوکارد در حالت استراحت و فعالیت خفیف تا متوسط بوده و برای عملکرد قلب و عضلات ضروری است (۶). استیل - ال – کارنیتین دارای کارنیتین و استیل است که هر دو خواص نوروبیولوژیک دارند. در سیستم عصبی مرکزی، استیل - ال – کارنیتین متابولیسم فسفولیپید و انرژی مغز، فعالیت فاکتورها و نوروهورمون‌های نوروتروفیک، مورفولوژی سیناپس و نوروترانسمیترهای متعددی را تعدیل می‌کند (۷). همچنین تحقیقات نشان داده‌اند استیل - ال – کارنیتین دارای اثرات مفیدی در درمان افسردگی است (۸)، ولی تاکنون اثر ال – کارنیتین بر استرس و اضطراب مورد بررسی قرار نگرفته است. لذا در پژوهش حاضر اثر کارنیتین بر رفتار اضطراب در موش‌های صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با استفاده از ماز مرتفع + شکل بررسی شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۴۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم و در ۶ گروه استفاده شد. تعداد حیوانات در هرگروه ۸ سر رت بود. حیوانات به آب و غذا دسترسی داشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. هر حیوان یک بار مورد استفاده قرار گرفت. داروی ال – کارنیتین تارتارات از شرکت سیگما خریداری و در سالین حل شد. از ال – کارنیتین در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی استفاده گردید. حجم تزریق ۰/۵ میلی‌لیتر بود.

گروه‌های مورد آزمایش به سه گروه شامل: گروه سالم (گروهی که هیچ تیماری را دریافت نکردند)، گروه سالین (سالین را به‌عنوان حلال ال – کارنیتین دریافت کردند)، و گروه‌های تجربی (ال – کارنیتین را در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند) تقسیم شدند. [تست رفتاری مورد استفاده براساس روش Pellow می‌باشد (۹). تست ماز مرتفع + شکل (Elevated plus maze, EPM) از جنس پلاکسی گلاس و دارای دو بازوی باز و دو بازوی بسته به ترتیب با طول و عرض ۵۰ و ۱۰ سانتی‌متر است. همچنین فضایی مربع شکل به اندازه ۱۰×۱۰ سانتی‌متر، محل اتصال دو بازو می‌باشد. این مجموعه روی پایه‌ای به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار دارد].

۳۰ دقیقه پس از تزریق درون صفاقی ال – کارنیتین، رفتار شبه‌اضطرابی به کمک ماز مرتفع بررسی شد. حیوانات به مدت ۳۰۰ ثانیه در ماز قرار داشته و اجازه داشتند آزادانه در بازوهای باز و بسته حرکت کنند. در این مدت، زمان حضور حیوانات در بازوی باز، تعداد دفعات ورود به بازوهای باز و بسته، به‌عنوان ملاک فعالیت حرکتی حیوانات، همچنین درصد زمان سپری‌شده در بازوی باز (Open Arm Time, %OAT %) و درصد ورود به بازوی باز (Open Arm Enteries, %OAE %)، به‌عنوان عوامل استاندارد ارزیابی اضطراب بدین صورت محاسبه گردید:

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

%OAT: زمان اولین ورود به بازوی باز تقسیم بر زمان اولین ورود به کل بازوها × ۱۰۰

%OAE: دفعات ورود به بازوی باز تقسیم بر کل دفعات ورود به بازوها×۱۰۰

داده‌ها به‌وسیله نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه و تعقیبی Dunnett تجزیه و تحلیل شدند. همچنین نمودارها توسط نرم‌افزار Excel رسم شدند. سطح معنی‌داری، p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تزریق درون صفاقی ال – کارنیتین در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش معنی‌دار زمان سپری شدن حیوانات در بازوها (p<۰/۰۱)، تعداد دفعات ورود به بازوهای باز و بسته یا فعالیت حرکتی (p<۰/۰۱)، %OAE (p<۰/۰۱) و کاهش معنی‌دار %OAT (p<۰/۰۰۱) شد (جدول).

جدول: اثر تزریق درون صفاقی ال – کارنیتین در غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ٤ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر زمان حضور حیوانات در بازوی باز، فعالیت حرکتی، %OAE و %OAT در ماز + شکل مرتفع در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

پارامترهای اضطراب	گروه‌ها					
	غلظت کارنیتین (میلی‌گرم بر کیلوگرم)					
	سالم	سالین	۰/۵	۱	۲	٤
زمان حضور در بازوی باز	۱۷/۸۳±۶	۱۱/۸۳±۸	۲۵/۵±۴	۱۷/۳۳±۱۱	۲۴/۵±۵	۴۹/۳۳±۴**
فعالیت حرکتی	۵/۳۳±۰/۸۴	۴/۶۷±۱/۱۵	۱۱/۵±۰/۸۹**	۱۰±۲/۱۵*	۱۰/۸۳±۱/۳*	۸/۳۳±۰/۳
درصد ورود به بازوهای باز	۱۰/۲۳±۵/۲	۱۲/۵±۵/۶	۲۷/۴±۱/۲۷	۳۸/۰۵±۶/۶**	۳۶/۹۵±۶/۱**	۳۷/۵۳±۱/۳۶**
درصد زمان سپری‌شده در بازوی باز	۰/۷۴±۰/۱۳	۰/۸۹±۰/۰۱	۰/۳۱±۰/۰۹**	۰/۳۱±۰/۰۸***	۰/۱۲۴±۰/۰۷***	۰/۱۴۷±۰/۰۸***

**p<۰/۰۱، ***p<۰/۰۰۱ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه سالین.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار درون صفاقی ال – کارنیتین موجب افزایش زمان سپری‌شده در بازوهای باز ماز مرتفع + شکل در موش‌های صحرایی نر می‌شود. همچنین فعالیت حرکتی حیوانات تیمارشده در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد. از سوی دیگر، تیمار ال – کارنیتین موجب افزایش OAE و کاهش OAT در مقایسه با گروه کنترل می‌گردد. کارنیتین‌ها در اکثریت سلول‌های پستانداران، در تعادل هومئوستازی موجود زنده نقش دارند و تیمار آنها اثرات جانبی ناچیزی دارد (۱۰). استیل - ال – کارنیتین دارای کارنیتین و استیل است که هر دو دارای خواص نوروبیولوژیک هستند. مدارکی در مورد تأثیر ال – کارنیتین بر اضطراب وجود ندارد. هر چند مدارکی موجود است که نشان می‌دهد تیمار ال – کارنیتین دارای اثرات مفیدی روی شناخت و عملکرد عصبی در بیماران مبتلا به اختلالات تورولوژیک است. غلظت‌های فارماکولوژیک استیل - ال – کارنیتین، سرعت پیشرفت بیماری را در بیماران آلزایمری کاهش می‌دهد (۱۱).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند ال – کارنیتین در تعداد معدودی از بیماران موجب بهبود علائم مرتبط با بیماری پارکینسون (۱۲)، بیماران مسن با جنون ملایم (۱۶-۱۳) و کمبودهای شناختی در الکلیسم مزمن (۱۷) می‌شود. پروپیونیل - ال – کارنیتین و استیل - ال – کارنیتین برای درمان بیماری‌های مرتبط با پیری مانند آلزایمر اثبات شده است، که علت آن فعالیت آنتی‌اکسیدانی آنها در افزایش چرخه کربس می‌باشد (۲۱-۱۸). کمبود اولیه کارنیتین با علائمی مانند ضعف عضلات، هیپوتونی، کاردیومیوپاتی، انسفالوپاتی و میوپاتی ذخیره لیپید در ارتباط است (۲۳،۲۲). مکانیسم عمل استیل - ال – کارنیتین در افسردگی احتمالاً با دخالت بر متابولیسم لیپید و غشای سلول همراه است، درحالی‌که سایر فعالیت‌های فارماکولوژیکی آن در درمان افسردگی با تأثیر بر انتقال گابا (۲۴) و تعدیل سروتونرژیک می‌باشد (۲۵). اثرات حفاظت عصبی کارنیتین‌ها در شرایط مختلف؛ استرس متابولیک گزارش شده است (۲۶)، درحالی‌که کمبود ال – کارنیتین احتمالاً اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد بلند زنجیره و استفاده از کربوهیدرات‌ها را تخریب می‌کند (۲۷)،

همچنین ال – کارنیتین مانع آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو می‌شود (۲۸). تیمار ال – کارنیتین فعالیت گلوتاتیون را افزایش و مانع پراکسیداسیون لیپید در رت‌های مسن می‌گردد (۲۹). اثرات حفاظت عصبی استیل ال – کارنیتین احتمالاً از طریق تضعیف نفوذپذیری غشای میتوکندری و باز شدن منافذ انتقالی غشای آن صورت می‌گیرد. میتوکندری‌ها آپوپتوز را از طریق آزاد شدن سیتوکروم C به داخل سیتوزول از راه منافذ انتقالی غشای میتوکندری کنترل می‌کنند. در نتیجه، تیمار استیل ال – کارنیتین احتمالاً فعال شدن آبشار کاسپاز را کاهش داده و منتهی به مهار آپوپتوز می‌شود (۳۰). بتا – اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد زنجیره بلند با دخالت تشکیل استرهای اسید چرب زنجیره بلند CoA و انتقال آنها به داخل میتوکندری صورت می‌گیرد. اعمال محافظتی ال – کارنیتین به وسیله تولید انرژی در میتوکندری و از طریق تغییر ویسکوزیته غشای سلول انجام می‌شود (۳۱). تیمار استیل ال – کارنیتین به‌طور مؤثری جلوی حذف بخش DNA میتوکندریایی را می‌گیرد که در نتیجه بیان NDII و COXI را کد می‌کند. ممانعت از کاهش بیان NDII و COXI، عملکرد زنجیره تنفسی را افزایش داده و تولید انرژی را بهبود می‌بخشد (۳۱).

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه، تیمار درون صفاقی ال – کارنیتین موجب بروز اثر ضداضطرابی در موش‌های صحرایی با استفاده از ماز + شکل می‌شود که احتمالاً مکانیسم اثر آن با تأثیر بر سیستم عصبی و افزایش انرژی است و موجب کاهش سطح اضطراب می‌گردد.

References:

1. Kerner J, Hoppel C. Generic disorders of carnitine metabolism and their nutritional management. Annu Rev Nutr 1998;18:179-206.

2. Bremer J. Carnitine-metabolism and functions. Physiol Rev 1983 Oct; 63(4):1420-80.

3. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? Am Heart J 1992 Jun; 123(6):1726-7.

4. Rebouche CJ, Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. Ann Rev Nutr 1986;6:41-66.

5. Engle AG, Rebouche CJ. Carnitine metabolism and inborn errors. J Inher Metab Dis 1984;7(Suppl 1):38-43.

6. Bohmer T, Johansen L. Carnitine-binding related suppressed oxygen uptake by spermatozoa. Arch Androl 1978 Sep; 1(4):321-4.

7. Pettegrew JW, Levine J, McClure RJ. Acetyl-carnitine physical-chemical, metabolic, and therapeutic properties: Relevance for its mode of action in Alzheimer's disease and geriatric depression. Mol Psychiatry 2000 Nov; 5(6):616-32.

8. Gecele MG, Francesetti A, Merluzzi A. Acetyl-Lcarnitine in aged subjects with major depression: Clinical efficacy and effects on the circadian rhythm of cortisol. Dementia 1991;2(6):333-337.

9. Bueno CH, Zangrossi H Jr, 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 2005 Nov; 38(11):1697-701.

10. Furlong JH. Acetyl-L-carnitine metabolism and applications in clinical practice. Alternat Med Rev 1996;1:85-92.

11. Spagnolia A, Lucca U, Menasce G. Long-term acetyl-L-camitine treatment in Alzheimer's disease. Neurology 1991 Nov; 41(11):1726-32.

12. Puca FM, Genco S, Specchio LM. Clinical pharmacodynamics of acetyl-L-camitine in patients with Parkinson's disease. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(1-2):139-43.

13. Passeri M, Cucinotta D, Bonaii PA, Iannuccelli M, Pametti L, Senin U. Acetyl-L-carnitine in the treatment of mildly demented elderly patients. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(1-2):75-9.

14. Hermann WM, Dietrich B, Hiersemenzel R. Pharmaco-electroencephalographic and clinical effects of the cholinergic substance acetyl-L-camitine in patients with organic brain syndrome. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(1-2):81-4.

15. Guamaschelli C, Fugazza G, Pistarini C. Pathological brain aging: Evaluation of the efficacy of a pharmacological aid. Drugs Exp Clin Res 1988;14(11):715-8.

16. Sinforiani E, Iannuccelli M, Mauri M. Neuropsychological changes in demented patients treated with acetyl-L-carnitine. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(1-2):69-74.

17. Tempesta E, Troncon R, Janiri L. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of cognitive deficit in chronic alcoholism. Int J Clin Pharmacol Res 1990;10(1-2):101-7.

18. Brevetti G, Perna S, Sabba C. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: Double blind, placebo controlled, dose titration, multicenter study. J Am Coll Cardiol 1995 Nov 15;26(6):1411-6.

19. Bonavita E. Study of efficacy and tolerability of acetylL-carnitine in senile brain. Int J Pharm Ther Toxicol 1986;24:511-16.

20. Furlong JH. Acetyl-L-carnitine metabolism and applications in clinical practice. Altern Med Rev 1996;1(2):85-92.

21. Cucinotta D, Passeri M, Ventura S. Multicenter clinical placebo-controlled study with acetyl-L-carnitine (LAC) in the treatment of mildly demented elderly patients. Drug Dev Res 1988;14(3-4):213-6.

22. Scholte HR, Pereira RR, de Jonge PC. Primary carnitine deficiency. J Clin Chem Clin Biochem 1990 May; 28(5): 351-7.

23. Breningtall GN. Carnitine deficiency syndromes. Pediatr Neurol 1990;6(2):75-81.

24. Bahring R, Standhardt H, Martelli EA, Grantyn R. GABA-activated chloride currents of postnatal mouse retinal ganglion cells are blocked by acetylcholine and acetylcarnitine: How specific are ion channels in immature neurons? Eur J Neurosci 1994;6(7):1089-99.

25. Tempesta E, Janiri L, Pirrongelli C. Stereospecific effect of acetyl carnitine on spontaneous activity of brainstem neurones and their responses to acetyl choline and serotonin. Neuropharmacology 1985 Jan; 24(1):43-50.

26. Virmani A, Binienda Z. Role of carnitine esters in brain neuropathology. Mol Aspects Med 2004;25(5-6):533-49.

27. Schulz H. Regulation of fatty acid oxidation in heart. J Nutr 1994 Feb; 124(2):165-71.

28. Binienda Z, Virmani A. The mitochondriotropic effects of L-carnitine and its esters in the central nervous system. Curr Med Chem 2003;3(4):275-282.

29. Rani PJ, Panneerselvam C. Protective efficacy of L-carnitine on acetylcholinesterase activity in aged rat brain. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001 Mar; 56(3):B140-1.

30. Wieckowski MR, Brdiczka D, Wojtczak L, 2000. Long-chain fatty acids promote opening of the reconstituted mitochondrial permeability transition pore. FEBS Lett 2000 Nov 3;484(2):61-4.

31. Binienda Z, Johnson JR, Tyler-Hashemi AA, Rountree RL, Sapienza PP, Ali SF, Kim CS. Protective effect of L-carnitine in the neurotoxicity induced by the mitochondrial inhibitor 3-nitropropionic acid (3- NPA). Ann N Y Acad Sci 1999;890:173-8.