Effect of Lithium Chloride on Serum Levels of BDNF, TNF-α, and Wet Weight of Brain in an Animal Model of Depression

Marzieh Moghadas[1, 2], Mohammad Amin Edalatmanesh[1, 2*], Mahmoud Hosseini[3]

[1] Department of Physiology, College of Sciences, Fars Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

[2] Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

[3] Neurocognitive Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

Article Info:

Received: 23 Sep 2014 *Accepted*: 1 Nov 2014

ABSTRACT

Introduction: Pathophysiology of depression is a controversial issue. Hippocampal lesions could lead into depression as well as to changing the levels of several cytokines, including brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α). The present study was aimed to investigate the mechanism of depression induced by trimethyltin (TMT) intoxication and to study the effect chronic administration of lithium chloride (Li) on depression in this animal model. ***Materials and Methods:*** The animals were divided into TMT+Li20, TMT+Li40, TMT+ Li80 and TMT+Salin groups, which were received 8 mg/kg TMT and 20, 40 or 80 mg/kg of Li or saline, respectively, for fourteen days. In order to define the depression level, the immobility time of the rats was measured in the forced swim test (FST), and tail suspension test (TST). Then, the serum level of TNF-α, BDNF and wet weight of the brains were measured. ***Results:*** The immobility time in FST and TST was longer in the rats who received TMT, whereas the rats receiving Li showed a significantly less immobility compared to the TMT+Saline group. In addition, Li administration increased the serum level of BDNF and wet weight of the brains and decreased the TNF-α level compared to the TMT+Saline group. ***Conclusion:*** The decrease in BDNF or the increase in inflammation factors (especially TNF-α) occurred in accompany by depression symptoms in TMT intoxication model. On the other hand, chronic administration of Li may modulate the cytokines and amelioration of behavioral symptoms.

Key words:

1. Trimethyltin Compounds
2. Lithium
3. Depression
4. Brain-Derived Neurotrophic Factor

*** *Corresponding Author:*** Mohammad Amin Edalatmanesh

E-mail: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

اثر لیتیوم کلراید بر سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز، فاکتور نکروزدهندهٔ توموری آلفا و وزن مرطوب مغز در مدل حیوانی افسردگی

مرضیه مقدس[۱،۲]، محمد امین عدالت منش[۱،۲*]، محمود حسینی[۳]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران.
[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.
[۳] مرکز تحقیقات علوم شناختی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۱ مهر ۱۳۹۳
تاریخ پذیرش: ۱۰ آبان ۱۳۹۳

چکیده

مقدمه: پاتوفیزیولوژی افسردگی یک موضوع چالش برانگیز است. ضایعات هیپوکامپ می‌توانند باعث ایجاد افسردگی شوند و نیز تغییراتی را در سطوح چندین سایتوکین از جمله فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF) و فاکتور نکروزدهندهٔ توموری آلفا (TNF-α) ایجاد کنند. هدف از انجام مطالعهٔ حاضر بررسی مکانیسم افسردگی القاء شده توسط مسمومیت با تری متیل تین (TMT) و مطالعهٔ اثر تجویز مزمن لیتیوم کلراید (Li) بر روی افسردگی در این مدل حیوانی است. **مواد و روش‌ها:** حیوانات به گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40، TMT+Li80 و TMT+ Saline تقسیم شدند که ۸ میلی گرم/کیلوگرم TMT و به ترتیب ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم لیتیوم کلراید یا سالین را به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. به منظور سنجش میزان افسردگی، مدت زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری (FST) و آزمون معلق ماندن دم (TST) اندازه‌گیری شد. سپس سطح سرمی TNF-α، BDNF و وزن مرطوب مغز اندازه‌گیری شد. **یافته‌ها:** مدت زمان بی‌حرکتی در FST و TST در موش‌های صحرایی که TMT دریافت کرده بودند طولانی‌تر بود، در حالی‌که موش‌های صحرایی دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید بی‌حرکتی معنی‌دار کمتری را نسبت به گروه TMT+Saline نشان دادند. به علاوه تجویز لیتیوم کلراید سطح سرمی BDNF و وزن مرطوب مغزها را افزایش داد و سطح TNF-α را در مقایسه با گروه TMT+Saline کاهش داد. **نتیجه گیری:** کاهش BDNF یا افزایش فاکتورهای التهابی (به ویژه TNF-α) همراه با علایم افسردگی در مدل مسمومیت با تری متیل تین رخ داد. از طرف دیگر، تجویز مزمن Li ممکن است سایتوکاین‌ها را تعدیل کند و علایم رفتاری را بهبود بخشد.

کلید واژه‌ها:
۱. ترکیبات تری متیل تین
۲. لیتیوم
۳. افسردگی
۴. عامل نوروتروفیک مشتق شده از مغز

* **نویسنده مسئول:** محمد امین عدالت منش
آدرس الکترونیکی: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

مقدمه

روشن ساختن اساس نوروبیولوژیکی افسردگی یکی از مهمترین چالش‌ها برای جامعهٔ امروز است. ناهمگنی افسردگی نشان می‌دهد که چند سوبسترای عصبی و مکانیسم مختلف در سبب شناسی[1] آن دخیل هستند. توسعهٔ درمان‌های جدید احتمالاً با شناسایی مکانیسم‌های سبب شناسی یا پاتوفیزیولوژی افسردگی ظهور می‌یابند. هیپوکامپ، یکی از چند ساختار لیمبیکی است که به طور گسترده در افراد مبتلا به افسردگی بررسی شده است. بررسی‌های MRI[2] همواره کاهش حجم هیپوکامپ را در افراد مبتلا به افسردگی عود کننده، نسبت به گروه‌های کنترل هماهنگ شدهٔ سنی و جنسی به اثبات رسانده‌اند. گذشته از این، فراوانی دوره‌های افسرده ساز و مدتی که افسردگی درمان نشده می‌ماند با کاهش هر چه بیشتر حجم هیپوکامپ همراه است (۱).

شواهد پایه‌ای و کلینیکی نشان می‌دهند که افسردگی علاوه بر کاهش حجم هیپوکامپ، با تغییرات ساختاری و نوروشیمیایی مختلفی که در سطوح نوروتروفین‌ها به ویژه BDNF[3] و همچنین سایتوکین‌ها از جمله فاکتور نکروز دهندهٔ توموری آلفا (TNF-α)[4] رخ می‌دهد، وابسته است (۲).

مطالعات متعددی منجر به سازماندهی فرضیهٔ نوروتروفیک افسردگی شده‌اند که سطوح کاهش یافتهٔ فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز را در بروز علایم افسردگی شرح می‌دهند (۳، ۴). نوروتروفین‌ها فاکتورهای رشدی هستند که نقش‌های حیاتی در تشکیل و انعطاف پذیری شبکه‌های عصبی دارند (۵). خانوادهٔ نوروتروفین‌ها (NTs)[5] شامل پروتئین‌های شبیه به هم مانند NGF[6]، BDNF، NT-3[7] و NT-4[8] است که هر کدام به گیرنده‌های تیروزین کیناز (Trks)[9] باند می‌شوند (۵).

در مراحل آغازین بیماری آلزایمر، اختلالات شناختی غالباً با ناپایداری‌های خلقی و نشانه‌های افسردگی همراه است (۶) و شیوع آلزایمر در افرادی که سابقهٔ افسردگی شدید[10] را داشته‌اند، بیشتر است (۷). اطلاعات مختلف به فرضیهٔ نقص BDNF به عنوان پلی بین بیماری آلزایمر و افسردگی شدید اشاره دارند (۸). در حقیقت رسوب پروتئین بتا آمیلوئید در بیماران آلزایمری با تغییراتی در محتوای BDNF سرم خون و نواحی قشری همراه بوده است.

علاوه بر تغییرات سطوح نوروتروفینی در اختلال افسردگی، بیمارانی که از اختلال افسردگی رنج می‌برند سطوح افزایش یافته‌ای از سایتوکین‌های پیش التهابی مثل TNF-α را دارند که مؤید ارتباط بین بیماری‌های افسردگی و فعالیت پاسخ‌های التهابی است. علاوه بر این، اختلالات افسردگی هم راستا با فعالیت سایتوکین‌های التهابی محیطی در چندین نوع از شرایط پاتولوژیک مانند عفونت‌های ویروسی، آرتریت روماتوئید، سرطان و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[11] دیده شده‌اند (۹).

تری متیل تین کلراید (TMT)[12] ترکیبی است که در پلی وینیل کلراید (PVC)[13] و محصولات سیلیکونی مانند ظروف آشپزخانه، بسته بندی‌های مختلف مواد غذایی و آفت کش‌ها وجود دارد (۱۰). همچنین TMT در سیستم آب خانگی و آب آشامیدنی، محیط‌های آبی و دریایی نیز دیده شده است (۱۰). مسمومیت با تری متیل تین سبب ایجاد اختلالات رفتاری -شناختی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی شده است (۱۱، ۱۲). عوارض نوروتوکسیک این ترکیب در انسان باعث ایجاد سندرم لیمبیک مخچه می‌گردد که با اختلال حافظه، گیجی، صرع، وز وز کردن گوش، فراموشی، بی خوابی و افسردگی همراه است (۱۳). در موش‌ها و موش‌های صحرایی، TMT سبب القاء ضایعاتی در سیستم عصبی مرکزی و بروز اختلالات رفتاری می‌گردد (۱۴).

بیش از ۵ دهه است که مطالعات پیش کلینیکی عملکرد لیتیوم را بر شماری از سطوح شامل سطوح بیوشیمیایی (تعیین اهداف مستقیم یا مسیرهای پیام رسانی[14] ثانویه)، فیزیولوژی و اثرات رفتاری این دارو بررسی نموده‌اند. هر چند هنوز هم نمی‌توان به طور قاطع از اثرات درمانی لیتیوم سخن گفت. با پیشرفت روش‌ها، نشانه‌های قدرتمندی مبنی بر تأثیر تجویز لیتیوم بر رفتارهای مشخص، روشن شده است. امروزه عملکردهای رفتاری لیتیوم کمتر از عملکردهای بیوشیمیایی آن مورد توجه قرار گرفته است (۱۵). اثرات کلینیکی کامل داروهای سایکوتروپیک[15] مانند لیتیوم، تنها به دنبال تجویز مزمن آن دیده شده است که نشان دهندهٔ عملکردهای طولانی مدت این مسیرهای پیام رسانی است و سبب تغییراتی در ساختار و ارتباطات نورونی یا گلیاها طی تیمار مزمن می‌گردند. تغییراتی که لیتیوم در مسیرهای پیام رسانی اعمال می‌کند، بر بیان ژن‌ها و پروتئین‌ها تأثیر می‌گذارد که منجر به تغییرات طولانی مدت بر پلاستیسیتهٔ نورونی می‌گردد. این اثرات لیتیوم بر پیام رسان‌های سلولی با اثر آن بر پلاستیسیته و فیزیولوژی سلولی که می‌تواند بر رفتار تأثیر بگذارد، وابسته است (۱۶).

نقص در انعطاف پذیری سلولی و سیناپسی در بسیاری از اختلالات روانی دیده می‌شود. لیتیوم دارای اثرات حفاظت عصبی[16] است و این امر از فرضیهٔ دخالت تعدیل کننده‌های خلق در انعطاف پذیری سلولی و عصبی به عنوان راه کاری در درمان، حمایت می‌کند و می‌تواند نویدی برای تکوین داروهای جدید در آیندهٔ اختلالات تحلیل برندهٔ عصبی باشد (۱۷). از این رو تحقیق حاضر به بررسی اثرات حفاظت عصبی و نوروتروفیک لیتیوم کلراید بر اساس مداخله در مدل مسمومیت با تری متیل تین و همچنین تأثیر آن بر کاهش سطوح سایتوکین‌ها و افزایش نوروتروفین‌ها به عنوان مکانیسم‌هایی در بهبود علایم افسردگی می‌پردازد.

[1] Etiology
[2] Magnetic resonance imaging (MRI)
[3] Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
[4] Tumor necrosis factor alpha (TNFα)
[5] Neurotrophins (NTs)
[6] Nerve growth factor (NGF)
[7] Neurotrophin-3 (NT-3)
[8] Neurotrophin-4 (NT-4)
[9] Tyrosine kinase receptors (Trks)
[10] Major depression
[11] Neurodegenerative disorders
[12] Trimethyltin Chloride (TMT)
[13] Polyvinyl Chloride (PVC)
[14] Signaling pathway
[15] Psychotropic
[16] Neuroprotective

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی، با میانگین وزنی ۱۰ ± ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط استاندارد دمایی (۲C° ± ۲۵) و رطوبت (۱۰ ± ۵۰) و چرخهٔ روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. کلیهٔ مراحل کار با حیوانات، طبق قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با نظارت کمیتهٔ اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. حیوانات در ۵ گروه به تفکیک زیر تقسیم شدند: ۱. گروه سالم: در حیوانات این گروه هیچ نوع مادهای تزریق نشده و به منظور بررسی با سایر گروه‌های مورد مطالعه، مورد استفاده قرار گرفت. ۲. گروه (TMT+Salin): حیوانات این گروه دوز ۸ میلی گرم/کیلوگرم تری متیل تین (TMT, Fluka) را به صورت درون صفاقی دریافت نمودند و سپس حلال لیتیوم کلراید یعنی نرمال سالین را به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. ۳. گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40 و TMT+Li80، این گروه‌ها پس از دریافت تری متیل تین، به مدت ۱۴ روز دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم/کیلوگرم از لیتیوم کلراید را دریافت نمودند.

آزمون شناکردن اجباری

این آزمون بازتاب دهندهٔ یک مرحله از یأس رفتاری در افسردگی می‌باشد. در این آزمون حیوانات در استوانه‌ای به ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر و قطر ۱۸ سانتی‌متر که ۳۰ سانتی‌متر از آن با آب ۲۲درجهٔ سانتی‌گراد پر شده است، قرار داده شدند. حیوانات پس از کسب تجربهٔ شنا کردن اجباری در آب به مدت ۱۵ دقیقه در روز اول، ۲۴ ساعت بعد به مدت ۵ دقیقه مورد آزمایش شنا کردن اجباری قرار گرفتند. دورهٔ عدم تحرک حیوان، مدت زمان شنا کردن، مدت زمانی که حیوان در زیر آب قرار دارد و مدت زمانی که صرف بالا رفتن از دیواره می‌کند -به گونه‌ای که دو دست حیوان روی دیواره قرار داشته باشد -بر حسب ثانیه اندازه گیری شد. عدم تحرک برای حداقل ۲ ثانیه یا آن دسته از حرکاتی که الزاماً برای نگهداری بینی بالای آب انجام می‌شود، به عنوان بی حرکتی در نظر گرفته شد (۱۸).

آزمون معلق ماندن

این آزمون، به منظور بررسی اعتبار مدل ایجاد شده و سنجش میزان افسردگی در موش‌های صحرایی گروه‌های مختلف صورت گرفت. طی این آزمون حیوان در محفظه‌ای به شکل مکعب مربع با اضلاعی به طول ۲۵ سانتی‌متر از دم آویزان شد، به طوری‌که دو دست حیوان روی کف ماز قرار داشت (۱۹). دم حیوان به کمک نوار چسب پلاستیکی نرم به قلابی که درست در مرکز این محفظه قرار دارد بسته شد. بدیهی است، هیچ نوع آسیبی مثل زخم یا جراحت در این آزمون و با این وضعیت به حیوان وارد نشد. مدت زمان کل باقی ماندن حیوان در این محفظه ۶ دقیقه می‌باشد. مدت زمان عدم تحرک حیوان به وسیلهٔ آزمایشگر ثبت گردید.

آزمون‌های بیوشیمیایی

جهت تهیهٔ نمونهٔ سرم خون، حیوانات با تزریق درون صفاقی مخلوطی از دو داروی کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از بیهوشی، قفسهٔ سینه را از محل زائدهٔ گزیفوئید استخوان جناغ و با برش دیافراگم شکافته، سپس به طور مستقیم میزان ۲ سی سی خون از طریق قلب گرفته شد. پس از سانتریفیوژ با دور ۴۰۰۰ و به مدت ۵ دقیقه، از نمونهٔ سرم‌های آماده شده در سنجش میزان نوروتروفین‌های BDNF و TNF-α استفاده شد. سنجش مقدار سرمی BDNF و TNF-α به روش الایزا انجام گردید.

سنجش وزن مرطوب مغز

پس از پایان مطالعات رفتاری و به دنبال پرفیوژن از طریق قلب به مدت ۱۵ دقیقه با استفاده از فرمالین ۱۰ درصد سر حیوان را جدا کرده و با دقت، مغز خارج شد. بلافاصله کل مغز با ترازوی دیجیتالی حساس (سنجش تا ده هزارم گرم) توزین گردید.

آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۲۲ انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد نظر از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید. از نظر آماری مقادیر $P<۰/۰۵$، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

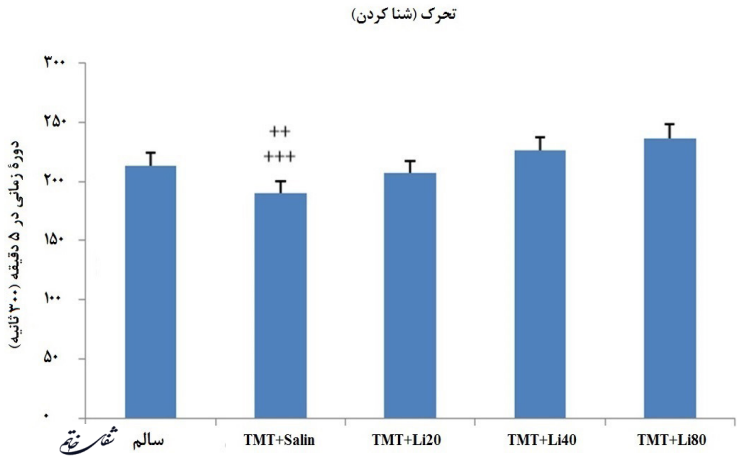
یافته‌ها

آزمون شنای اجباری

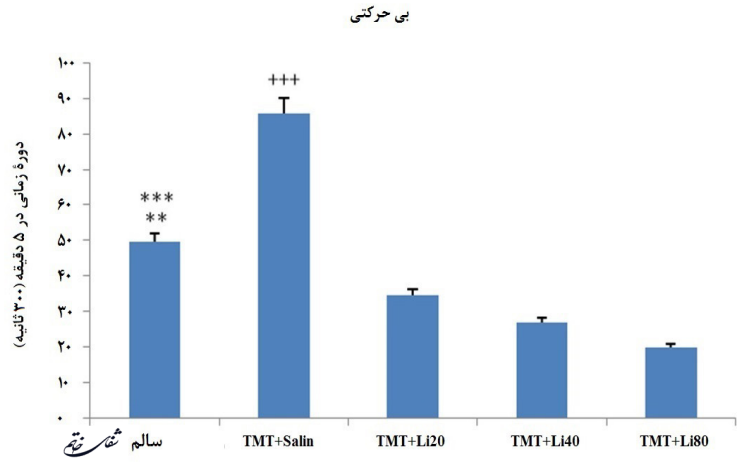
نتایج نشان دادند که گروه TMT+Salin (۱۳ ± ۱۹۰/۵ ثانیه)، اختلاف معنی‌داری در مدت زمان شنا کردن نسبت به گروه سالم (۲۱ ± ۲۱۳/۲ ثانیه) نشان نمی‌دهند (نمودار ۱). مدت زمان شنا کردن در گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید نسبت به گروه TMT+Salin افزایش یافته است و این افزایش در گروه‌های TMT+Li40 (۲۲ ± ۲۲۶ ثانیه) و TMT+Li80 (۱۸ ± ۲۳۶/۳ ثانیه) معنی‌دار است ($P<۰/۰۱$)-($F(۴، ۴۹)=۱۴/۱۲۶$)-(نمودار ۱).

تیمار با تری متیل تین به طور قابل توجهی مدت زمان بی حرکتی را در گروه TMT+Salin (۵/۳ ± ۸۵/۹ ثانیه)، نسبت به گروه سالم (۴/۲ ± ۴۲/۶ ثانیه) افزایش داده است ($P<۰/۰۰۱$)-($F(۴، ۴۹)=۱۷/۹۶۰$)-(نمودار ۲). از طرفی بین گروه TMT+Li40 (۲/۳ ± ۲۶/۸ ثانیه) با گروه سالم در سطح $P<۰/۰۱$ اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($F(۴، ۴۹)=۷/۱۰۲$)-(نمودار ۲). همچنین گروه TMT+Li80 (۳/۴ ± ۱۹/۹ ثانیه) نیز با گروه سالم در مدت زمان بی حرکتی اختلاف معنی‌دار مشاهده می‌گردد ($P<۰/۰۰۱$)-($F(۴، ۴۹)=۱۱۳/۱۰۶$)-(نمودار ۲). در حیوانات تیمار شده با لیتیوم کلراید به طور قابل توجهی مدت زمان بی حرکتی و در نتیجه سطح افسردگی کاهش یافته است. به گونه‌ای که تمامی گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید با گروه TMT+Salin اختلاف معنی‌دار دارند ($P<۰/۰۰۱$)-($F(۴، ۴۹)=۱۳۴/۰۱۹$)-(نمودار ۲).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]



نمودار ۱- مقایسهٔ میانگین مدت زمان تحرک (شنا کردن) طی آزمون شنای اجباری. مسمومیت با TMT سبب کاهش مدت زمان تحرک گردید، در حالی‌که تیمار با لیتیوم کلراید میزان تحرک را افزایش داد. نمودار فوق مقایسهٔ گروه TMT+Li40 با گروه TMT+Salin ($^{++}P<0/01$) و مقایسهٔ TMT+Li80 با گروه TMT+Salin ($^{+++}P<0/001$) نشان می‌دهد.



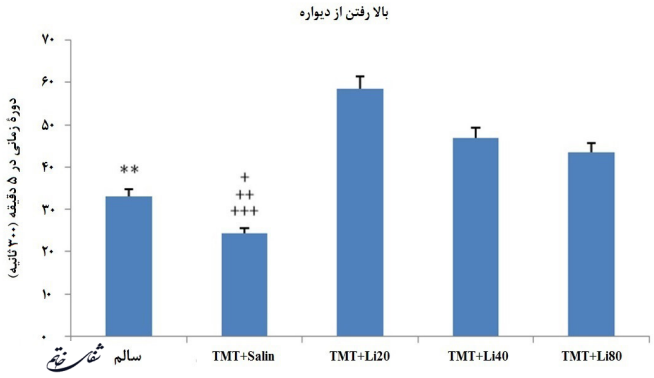
نمودار ۲- مقایسهٔ میانگین مدت زمان بی حرکتی (شنا نکردن) طی آزمون شنای اجباری. به دنبال مسمومیت با TMT مدت زمان بی حرکتی افزایش یافت و تیمار با دوزهای متفاوت لیتیوم کلراید کاهش قابل ملاحظه‌ای در میزان بی حرکتی ایجاد نمود. در نمودار فوق مقایسهٔ گروه TMT+Li40 با گروه سالم ($^{**}P<0/01$)، مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li80 و گروه TMT+Salin با گروه سالم ($^{***}P<0/001$) و مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40 و TMT+Li80 با گروه TMT+Salin ($^{+++}P<0/001$) مشاهده می‌گردد.

مدت زمان بالا رفتن از دیواره نیز در گروه TMT+Salin (۳/۱ ± ۲۴/۳ ثانیه) کمتر از گروه سالم (۴/۷ ± ۳۳ ثانیه) می‌باشد. هرچند، این اختلاف معنی‌دار نیست (نمودار ۳). همچنین بین گروه TMT+Li20 (۲/۱ ± ۵۴/۸ ثانیه) با گروه سالم اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P<0/01$)-($F(۴، ۴۹)=۲۱/۷۲۷$)-(نمودار ۳). تیمار با لیتیوم کلراید در هر سه دوز مختلف ۲۰ (۲/۱ ± ۵۴/۸ ثانیه)، ۴۰ (۳/۸ ± ۴۶/۹ ثانیه) و ۸۰ (۴/۶ ± ۴۳/۴ ثانیه) میلی گرم/کیلوگرم باعث افزایش معنی‌داری در مدت زمان بالا رفتن از دیواره، نسبت به گروه TMT+Salin شده است ($P<0/05$)-($F(۴، ۴۹)=۱۰/۴۸۸$)-(نمودار ۳). در شاخص مدت زمان شیرجه زدن در آب، تفاوت معنی‌داری بین گروه سالم (۰/۲ ± ۶ ثانیه) و سایر گروه‌ها مشاهده شد ($P<0/001$)-($F(۴، ۴۹)=۸۸/۱۵۷$)-(نمودار ۴).

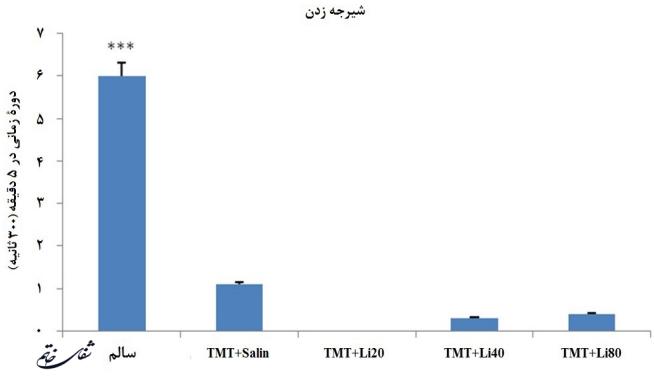
آزمون معلق ماندن

مطالعهٔ آنالیز واریانس یکطرفه وجود اختلاف کاملاً معنی‌داری را بین گروه‌های TMT+Salin و سالم در مدت زمان بی حرکتی طی آزمون معلق ماندن نشان داد. در این آزمون مدت زمان بی حرکتی حیوان در گروه TMT+Salin (۲۱ ± ۲۵۲/۸ ثانیه) به مراتب بیشتر از گروه سالم (۱۷ ± ۱۶۳/۸ ثانیه) می‌باشد ($P<0/001$)-($F(۴، ۴۹)=۲۷/۱۵۲$)-(نمودار ۵). همچنین بین گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید (گروه TMT+Li20: ۱۸ ± ۱۹۶/۸ ثانیه، گروه TMT+Li40: ۲۳ ± ۲۱۲/۵ ثانیه و گروه TMT+Li80: ۱۳ ± ۱۹۰/۸ ثانیه) با گروه سالم اختلاف معنی‌دار در میانگین مدت زمان بی حرکتی دیده می‌شود ($P<0/001$)-($F(۴، ۴۹)=۲۳/۱۵۸$)-(نمودار ۵).

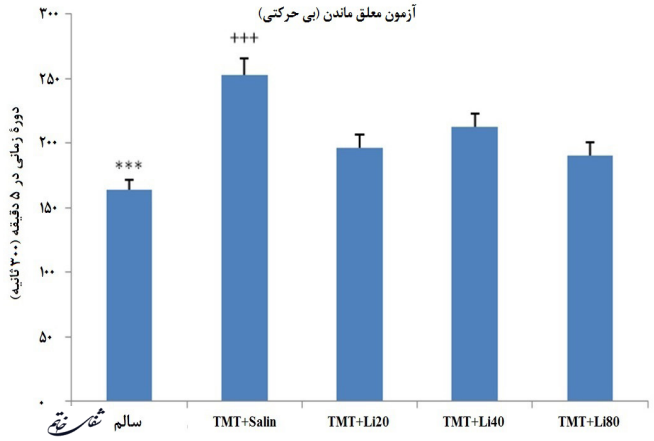
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]



نمودار ۳- مقایسهٔ میانگین مدت زمان بالا رفتن از دیواره طی آزمون شنای اجباری. تیمار با لیتیوم کلراید مدت زمان بالا رفتن از دیواره را به طور معنی‌داری نسبت به گروه TMT+Salin افزایش داد. در این نمودار مقایسهٔ گروه TMT+Li20 با گروه سالم (**$P<0/01$)، مقایسهٔ گروه TMT+Li20 با گروه TMT+Salin (+++$P<0/001$)، مقایسهٔ گروه TMT+Li40 با گروه TMT+Salin (++$P<0/01$) و مقایسهٔ گروه TMT+Li80 با گروه TMT+Salin (+$P<0/05$) دیده می‌شود.



نمودار ۴- مقایسهٔ میانگین مدت زمان شیرجه زدن در آب طی آزمون شنای اجباری. مدت زمان شیرجه زدن در تمامی گروه‌های تیمار با لیتیوم کلراید و نرمال سالین به طور معنی‌داری کاهش یافت. نمودار فوق نشانگر مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40، TMT+Li80 و TMT+Salin با گروه سالم (***$P<0/001$) می‌باشد.

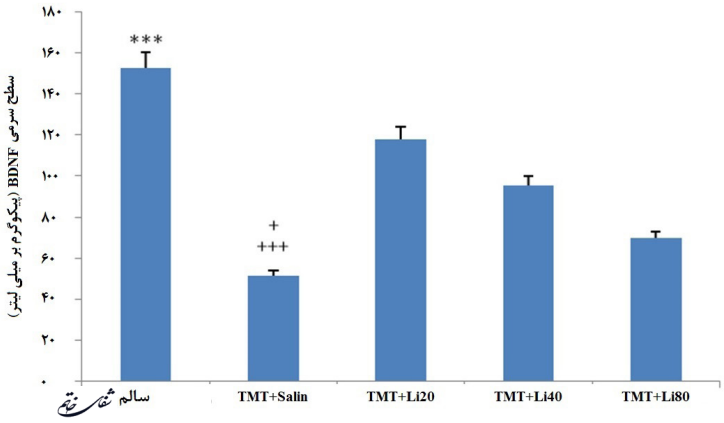


نمودار ۵- مقایسهٔ میانگین مدت زمان بی حرکتی طی آزمون معلق ماندن. به دنبال مسمومیت با TMT مدت زمان بی حرکتی افزایش یافت و تیمار با لیتیوم کلراید توانست میزان بی حرکتی را به طور قابل توجهی کاهش دهد. نمودار فوق بیان کنندهٔ مقایسهٔ گروه سالم با TMT+Salin (***$P<0/001$) و مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40 و TMT+Li80 با گروه TMT+Salin (+++$P<0/001$) می‌باشد.

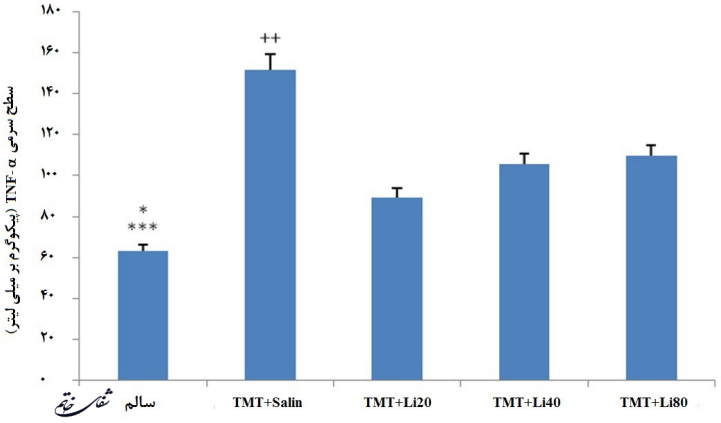
آزمون‌های بیوشیمیایی

نتایج حاصل از مقایسهٔ میانگین سطح سرمی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز نشان داد که مسمومیت با تری متیل تین سبب کاهش معنی‌داری در سطح سرمی این نوروتروفین می‌گردد. به گونه‌ای که میزان BDNF در سرم گروه TMT+Salin (۷/۸ ± ۵۱/۵ پیکوگرم/میلی‌لیتر) به میزان قابل توجهی کمتر از گروه سالم (۱۱ ± ۱۵۲/۷۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر) می‌باشد ($P<0/001$)-($F(۴، ۴۹)=۶۲/۶۱۱$)-(نمودار ۶).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]



نمودار ۶- مقایسهٔ میانگین سطح بیان سرمی BDNF. مسمومیت با TMT سبب کاهش بیان سرمی BDNF در گروه TMT+Salin نسبت به گروه سالم گردید و تیمار با لیتیوم کلراید، سطح بیان سرمی این فاکتور را به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه TMT+Salin افزایش داد. در نمودار فوق $P<۰/۰۰۱$ +++ مقایسهٔ گروه سالم با گروه TMT+Salin، $P<۰/۰۰۱$ *** مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40 و TMT+Li80 با گروه سالم می‌باشد. همچنین $P<۰/۰۵$ * مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li40 و TMT+Li80 با گروه TMT+Salin است.



نمودار ۷- مقایسهٔ میانگین سطح بیان سرمی TNF-α. به دنبال تجویز TMT سطح بیان سرمی TNF-αدر گروهTMT+Salin افزایش قابل ملاحظه‌ای یافت. هر چند تیمار با دوزهای متفاوت لیتیوم کلراید سطح این بیان فاکتورها را به طور محسوسی کاهش داد. در نمودار درج شده $P<۰/۰۰۱$ *** و $P<۰/۰۵$ * مقایسهٔ گروه سالم به ترتیب با گروه TMT+Salin و گروه TMT+Li80 است. $P<۰/۰۱$ ++ نیز بیانگر مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20 با TMT+Salin می‌باشد.

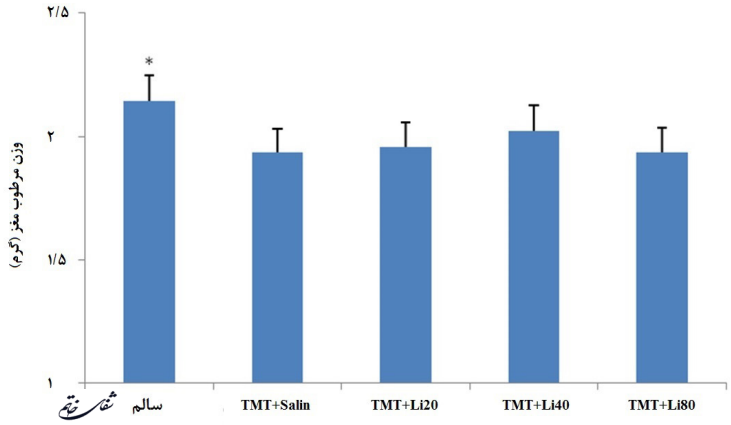
این در حالی است که تیمار با لیتیوم کلراید سبب افزایش قابل توجهی (گروه TMT+Li20: ۱۷ ± ۱۱۸/۱۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر، گروه TMT+Li40: ۱۳ ± ۹۵/۲۲ پیکوگرم/میلی‌لیتر، گروه TMT+Li80: ۱۵ ± ۶۹/۵۸ پیکوگرم/میلی‌لیتر) در سطح سرمی BDNF نسبت به گروه TMT+Salin گردید ($P<۰/۰۵$)-(F(۴، ۴۹)=۱۱/۷۳۲)-(نمودار ۶). همچنین علی رغم افزایش قابل توجه سطح BDNF در گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید نسبت به گروه TMT+Salin میزان BDNF در این گروه‌ها کماکان با گروه سالم دارای اختلاف معنی‌داری است ($P<۰/۰۰۱$)-(F(۴، ۴۹)=۳۵/۳۹۵)-(نمودار ۶).

از طرفی، مسمومیت با تری متیل تین باعث افزایش معنی‌داری در بیان سطح سرمی TNF-α در گروه TMT+Salin (۲۴ ± ۱۵۱/۶۲ پیکوگرم/میلی‌لیتر) نسبت به گروه سالم شده است ($P<۰/۰۰۱$)-(F(۴، ۴۹)=۳۵/۶۴۳)-(نمودار ۷). همچنین بین گروه TMT+-Li80 (۱۵ ± ۱۰۹/۶۲ پیکوگرم/میلی‌لیتر) و گروه سالم اختلاف معنی‌دار دیده می‌شود ($P<۰/۰۵$)-(F(۴، ۴۹)=۹/۷۲۴)-(نمودار ۷). تیمار با لیتیوم کلراید باعث کاهش سطح سرمی TNF-α در گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید گردیده است و تنها گروه TMT+Li20 (۸/۹ ± ۸۹/۴۶ پیکوگرم/میلی‌لیتر) با گروه TMT+Salin اختلاف معنی‌دار دارد ($P<۰/۰۱$)-(F(۴، ۴۹)=۱۱/۰۷۶)-(نمودار ۷).

سنجش وزن مرطوب مغز

نتایج نشان می‌دهند تیمار با تری متیل تین سبب کاهش وزن مرطوب مغز در موش‌های صحرایی مورد مطالعه شده است و گروه TMT+Salin (۰/۲۵ ± ۱/۹۳۵ گرم) با گروه سالم (۰/۳۱ ± ۲/۱۴۱ گرم) در سطح $P<۰/۰۵$ اختلاف معنی‌دار دارند (F(۴، ۴۹)=۶/۱۳۰)-(نمودار ۸). همچنین بین گروه‌های TMT+Li20 (۰/۱۷ ± ۱/۹۵۸ گرم) و TMT+Li80 (۰/۱۵ ± ۱/۹۳۷ گرم) نیز با گروه سالم اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($P<۰/۰۵$)-(F(۴، ۴۹)=۵/۹۷۰)-(نمودار ۸).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]



نمودار ۸- مقایسهٔ میانگین تغییرات وزن مرطوب مغز به دنبال تیمار با لیتیوم کلراید در گروه‌های مختلف. مسمومیت با TMT سبب کاهش وزن مرطوب مغز در گروه‌های مورد مطالعه گردید. در این نمودار $P<0/05$ * مقایسهٔ گروه‌های TMT+Li20، TMT+Li80 و TMT+Salin با گروه سالم است.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه آزمایشگاهی اثرات تجویز تری متیل تین و فرایند تحلیل عصبی آن، در ارتباط با اختلالات خلقی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مسمومیت با تری متیل تین سبب القای افسردگی و کاهش سطح سرمی BDNF، کاهش وزن کلی مغز و افزایش سایتوکین پیش التهابی TNF-α می‌گردد. از طرفی تیمار مزمن با لیتیوم کلراید توانسته است شدت بروز رفتارهای شبه افسردگی را در موش‌های صحرایی مورد مطالعه کاهش دهد و نه تنها وزن کلی مغز در این حیوانات نسبت به گروه TMT+Salin افزایش یافته است بلکه سطح سرمی BDNF و TNF-α نیز تعدیل شده است.

اگرچه بسیاری از مطالعات به اثرات سمیت عصبی و عملکردهای رفتاری مرتبط با این ترکیب پرداخته‌اند (۲۱، ۲۰) و از طرفی، نشانه‌های مسمومیت ناشی از تری متیل تین در مطالعات انسانی با علایمی همچون گیجی، وز وز کردن گوش، فراموشی، صرع، بی خوابی و افسردگی همراه بوده است (۲۲)، با این حال، در این مطالعات مکانیزم پاتولوژیک دقیق این نوع مسمومیت و نشانه‌های رفتاری مرتبط با آن مشخص نشده است.

هر چند مطالعات آزمایشگاهی به بررسی اثرات تجویز تری متیل تین بر بروز رفتارهای شبه افسردگی اشاره‌ای نکرده‌اند، اما این مطالعات نشان داده‌اند که به دنبال مسمومیت با تری متیل تین و به دلیل مرگ انتخابی نورون‌ها در سیستم لیمبیک و به ویژه هیپوکامپ، فرایند حافظه و یادگیری دچار اختلال می‌شود (۲۴، ۲۳). بر همین اساس و به دلیل پاتوژنز مشترک این اختلالات و همراهی آن‌ها با اختلالات خلقی، بروز رفتارهای شبه افسردگی و اضطراب در این مدل محتمل به نظر می‌رسد.

مطالعاتی که در مورد تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین انجام شده، نشان داده‌اند که مسمومیت با تری متیل تین احتمالاً سبب کاهش بیان BDNF در نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی و از جمله هیپوکامپ می‌گردد (۲۵). در یکی از مطالعات، Casalbore و همکارانش نشان داده‌اند که به دنبال تیمار با تری متیل تین در شرایط In vitro، سلول‌های بنیادی عصبی نشانه‌هایی از آسیب سلولی را به همراه افزایش کلسیم درون سلولی و فعالیت کاسپاز[17] نشان داده‌اند (۲۶)، در حالی‌که سلول‌های بنیادی که با روش‌های مهندسی ژنتیک طراحی شده‌اند تا میزان بیان BDNF در آن‌ها افزایش یابند، نسبت به تری متیل تین حساسیت کمتری از خود نشان می‌دهند که این امر از طریق فعالسازی مسیرهای پیام رسانی MAPK[18] و PI3K/AKT[19] صورت می‌گیرد و در مجموع نشان می‌دهد که افزایش بیان BDNF سبب ممانعت از مرگ سلولی ناشی از تری متیل تین می‌گردد (۲۶).

از آنجایی که سطح بیان خونی BDNF، سطوح مغزی آن را منعکس می‌سازد (۲۷) و وجود همبستگی مثبت بین سطوح هیپوکامپی و پلاسمایی BDNF در مطالعه‌ای که بر روی نمونه‌های موش صحرایی، خوکچه و موش انجام شده، دیده شده است (۲۷) می‌توان گفت که در مدل مورد مطالعهٔ ما احتمالاً علت بروز رفتارهای شبه افسردگی، آسیب هیپوکامپ و کاهش محتوای نوروتروفینی آن به ویژه BDNF است که در سطح خونی در حیوانات تیمار شده با تری متیل تین تظاهر پیدا کرده است و احتمال کاهش سطح BDNF هیپوکامپی در نمونه‌های مورد مطالعهٔ ما نیز وجود دارد.

سمیت تری متیل تین با فعالیت میکروگلیالی وابسته است (۳۰-۲۸). شواهدی مبنی بر فعالیت میکروگلیالی و تنظیم افزایشی سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر TNF-α، IL6[20] و IL1α در هیپوکامپ جوندگان مسموم شده با تری متیل تین وجود دارد (۳۱، ۲۸)، همچنین در کشت سلول‌های هیپوکامپی جدا شده از ناحیهٔ ژیروس دندانه‌ای[21] بیان TNF-α و گیرندهٔ TNFR1[22] در حضور تری متیل تین افزایش یافته است (۳۲). این مولکول‌ها نقش تعدیل کننده‌ای در مراحل آغازین سمیت عصبی با واسطهٔ تری متیل تین دارند (۳۳).

[17] Caspase
[18] Mitogen-activated protein kinases (MAPK)
[19] Phosphoinositide 3-kinase/ Protein kinase B (PKB), also known as Akt
[20] Interleukin 6
[21] Dentate gyrus
[22] Tumor necrosis factor receptor 1 (TNFR1)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

به دنبال تیمار با تری متیل تین در موش‌های صحرایی مورد مطالعهٔ ما، سطح بیان سرمی TNF-α به طور چشمگیری افزایش یافت. این امر نشان دهندهٔ القاء التهاب عصبی ناشی از تری متیل تین نظیر آنچه در مطالعات دیگر (۱۴) دیده شده است، می‌باشد. با این که سنجش محتوای سرمی TNF-α پس از پایان آزمون‌های رفتاری و در پایان چهارمین هفته به دنبال تیمار با تری متیل تین صورت گرفت، کماکان سطح TNF-α در گروه TMT+Salin بیشتر از گروه سالم بود. این امر نشان دهندهٔ فعالیت دراز مدت میکروگلیالی در القاء التهاب عصبی و آزادسازی سایتوکین‌های پیش التهابی می‌باشد (۳۴).

مطالعات مختلف حاکی از افزایش سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی در افسردگی است. افزایش سطح سرمی TNF-α و IL-1 همزمان با بروز رفتارهای ناخوش گونه، خطر ابتلا به افسردگی شدید را تشدید می‌نماید. با این حال، درمان با ضد افسردگی‌ها می‌تواند سطح این سایتوکین‌ها را تا حد زیادی کاهش دهد (۳۵). تغییرات سایتوکینی ایجاد شده توسط استرس در پاتوژنز اختلالات روانی مانند افسردگی دیده شده است. طی مطالعه‌ای که توسط Himmerich و همکارانش انجام شده است، سطوح افزایش یافته‌ای از TNF-α، IL-4، IL-6 و IL-10 در جوندگان به دنبال استرس بی حرکتی یا شنای اجباری دیده شده است (۳۶). تغییر در سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی، مسیر پاتوژنیک مشترک بین استرس و تکوین افسردگی را نشان می‌دهد.

در مطالعات آزمایشگاهی دیگری نیز، بروز رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های صحرایی که با آزمون شنای اجباری سنجیده شده بودند، به همراه افزایش سطح TNF-α دیده شده است (۳۷). بنابراین با توجه به پاتولوژی مشابهی که بین مدل‌های حیوانی افسردگی که توسط استرس زاها القاء می‌شوند و تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین که هر دو سبب افزایش سایتوکین‌های التهابی به ویژه TNF-α می‌گردند. در این مطالعه به بررسی سطح سرمی TNF-α و همچنین جستجوی رفتارهای شبه افسردگی پرداخته شد و مشخص گردید که حیواناتی که با تری متیل تین مسموم شده‌اند، در طی آزمون شنای اجباری و معلق ماندن از دم، زمان بی حرکتی بیشتری را نشان می‌دهند و سطوح بالاتری از این سایتوکین پیش التهابی (TNF-α) را نسبت به گروه سالم در سرم خون خود دارند. در نتیجه می‌توان عنوان نمود که مسمومیت با تری متیل تین احتمالاً می‌تواند سبب معرفی مدل جدیدی از افسردگی گردد که با پاتوژنز تغییرات سیستم ایمنی نظیر افزایش سایتوکین‌های پیش التهابی قابل ارائه است و می‌توان از آن در جهت مطالعهٔ داروها یا ترکیباتی استفاده کرد که با کاهش سطوح سایتوکین‌های پیش التهابی درگیر در افسردگی یا اضطراب به عنوان ترکیباتی ضد افسردگی به کار می‌روند.

تجویز لیتیوم سبب افزایش بیان BDNF در مغز جوندگان به ویژه در هیپوکامپ و قشر پیشانی[23] می‌گردد. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که اثرات نوروتروفیک لیتیوم در نورون‌های قشری، نیازمند بیان BDNF می‌باشد (۳۸). لذا از آنجایی که تیمار با تری متیل تین سبب کاهش محتوای BDNF در مغز به ویژه هیپوکامپ می‌گردد و بیان گیرنده‌های BDNF و نیز مسیر پیام رسانی آن در پی مسمومیت با تری متیل تین کاهش می‌یابند، تجویز دراز مدت لیتیوم می‌تواند با مکانیزمی جبرانی، جلوی کاهش سطح BDNF را بگیرد و از این رو این حیوانات را از حوادث تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین و القاء اثرات رفتاری متعاقب آن نظیر افسردگی -مشابه آنچه در مطالعهٔ حاضر دیده شده است -مصون نگاه دارد.

لیتیوم کلراید به عنوان یک تعدیل کنندهٔ خلق، اثرات حفاظت عصبی در اختلالات مختلف بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی و نیز ترومایی مغز دارد. عملکرد نوروتروفیک و حفاظت عصبی لیتیوم کلراید می‌تواند نویدی برای تکوین داروهای جدید در آیندهٔ اختلالات بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی تلقی گردد (۱۸). هر چند لیتیوم کلراید دارای اثرات ضد افسردگی است اما نوع افسردگی و همراهی آن با بیماری‌های دیگر و نیز مدل آزمایشگاهی افسردگی در بیان مکانیزم اثرگذاری لیتیوم کلراید می‌تواند تفاوت‌هایی را ایجاد نماید. لیتیوم کلراید به دلیل اثرات سودمندی که در درمان آلزایمر دارد، احتمالاً افسردگی همراه با آلزایمر را از طریق درگیری مکانیزم‌های مشترک در پاتوژنز این دو اختلال بهبود می‌بخشد. با توجه به نقش لیتیوم کلراید در افزایش بیان BDNF و اثرات سودمند این نوروتروفین در بیماری آلزایمر و نیز افسردگی، شاید لیتیوم کلراید از طریق مکانیزم تعدیل این فاکتورهای نوروتروفیک بتواند گامی مفید جهت درمان بیماری‌های خلقی بردارد.

در مطالعهٔ حاضر، از آنجایی که تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین سبب کاهش سطح BDNF می‌گردد، اختلالات خلقی نظیر افسردگی نیز مشاهده گردید. تجویز طولانی مدت لیتیوم کلراید توانسته است سطح این اختلالات را در گروه‌های دریافت کنندهٔ لیتیوم کلراید طی آزمون‌های معلق ماندن از دم و شنای اجباری کاهش دهد. هر چند تا کنون هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با تغییر وزن مغز در مدل مسمومیت با تری متیل تین انجام نشده است، اما نتایج مطالعهٔ حاضر نشان می‌دهد که تحلیل عصبی وسیع صورت گرفته در نواحی مختلف مغزی به دنبال ارائهٔ تری متیل تین، احتمالاً عامل اصلی کاهش وزن مغز می‌باشد و تیمار با لیتیوم کلراید توانسته است از طریق مکانیسم‌های حفاظت کنندهٔ عصبی از این کاهش جلوگیری نماید.

بنابراین این احتمال وجود دارد که لیتیوم کلراید بتواند از طریق تعدیلات نوروتروفینی، اثرات ضد افسردگی خود را اعمال نماید. مسمومیت با تری متیل تین سبب تحلیل عصبی انتخابی در هیپوکامپ و تغییر در بروز رفتارهای مرتبط با این جزء از سیستم لیمبیک می‌گردد. کاهش سطح نوروتروفین‌ها به ویژه BDNF و افزایش سطح سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF-α از جملهٔ شرایط پاتوژنیک مشترک بیماری آلزایمر و اختلالات خلقی محسوب می‌شوند. با توجه به ضرورت بررسی اختلالات خلقی وابسته به بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی،

[23] Frontal cortex

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

مدل تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین می‌تواند نقشی کلیدی را در شناخت مکانیزم‌های درگیر در این اختلالات ایفاء نماید و مدل معتبری برای بررسی فرضیات افسردگی باشد، اما مکانیزم شناخته شدهٔ معتبری برای آن ارائه نشده است. هر چند مطالعهٔ حاضر سعی دارد تا به بررسی اثرات ضد افسردگی لیتیوم کلراید از طریق مکانیزم‌های دخیل در تعدیل نوروتروفین‌ها و سایتوکین‌های پیش التهابی بپردازد و سطح رفتارهای شبه افسردگی را به دنبال تجویز دراز مدت با لیتیوم کلراید در مدل تحلیل عصبی ناشی از تری متیل تین بررسی نماید، اما نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بابت حمایت مالی از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز تقدیر به عمل می‌آورند.

منابع

1. Spiegel D, Loewenstein RJ, Lewis-Fernández R, Sar V, Simeon D, Vermetten E, et al. Dissociative disorders in DSM-5. Depress Anxiety. 2011; 28: 824-52.

2. Jiang C, Salton SR. The role of neurotrophins in major depressive disorder. Transl Neurosci. 2013; 1: 46-58.

3. Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. Curr Opin Pharmacol. 2007; 7:18-21.

4. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stressrelated mood disorders. Biol Psychiatry. 2006; 59: 1116-27.

5. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. Ann Rev Biochem. 2003; 72: 609-42.

6. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. Curr Opin Neurol. 2002; 15: 445-50.

7. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75: 1662-6.

8. Tsai SJ. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? Med Hypotheses. 2003; 61: 110-3.

9. Kim YK, Na KS, Shin KH, Jung HY, Choi SH, Kim JB. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2007; 31: 1044-53.

10. Gomez FD, Apodaca P, Holloway LN, Pannell KH, Whalen MM. Effect of a series of triorganotins on the immune function of human natural killer cells. Environ Toxicol Pharmacol. 2007; 23: 18-24.

11. Hlinak Z, Krejci I, Hynie S, Klenerova V. Dipeptide "alaptide" prevented impairments in spontaneous behavior produced with trimethyltin in male rats. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29: 917-23.

12. Kim JK, Bae H, Kim MJ, Choi SJ, Cho HY, Hwang HJ, et al. Inhibitory effect of Poncirus trifoliate on acetylcholinesterase and attenuating activity against trimethyltin-induced learning and memory impairment. Biosci Biotechnol Biochem. 2009; 73: 1105-12.

13. Saary MJ, House RA. Preventable exposure to trimethyl tin chloride: a case report. Occup Med. 2002; 52: 227-30.

14. Reese BE, Davidson C, Billingsley ML, Yun J. Protein kinase C epsilon regulates tumor necrosis factor-alpha-induced stannin gene expression. J Pharmacol Exp Ther. 2005; 314: 61-9.

15. O'Donnell KC, Gould TD. The Behavioral Actions of Lithium in Rodent Models: Leads to Develop Novel Therapeutics. Neurosci Biobehav Rev. 2007; 31: 932-62.

16. Einat H, Manji HK. Cellular Plasticity Cascades: Genes-To-Behavior Pathways in Animal Models of Bipolar Disorder. Biol Psychiatry. 2006; 59: 1160-71.

17. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. Psychopharmacology (Berl). 2005; 177: 245-55.

18. Kastenberger I, Lutsch C, Herzog H, Schwarzer C. Influence of Sex and Genetic Background on Anxiety-Related and Stress-Induced Behaviour of Prodynorphin-Deficient Mice. PLoS One. 2012; 7: e34251.

19. Ma XC, Dang YH, Jia M, Ma R, Wang F, Wu J, et al. Long-Lasting Antidepressant Action of Ketamine, but Not Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibitor SB216763, in the Chronic Mild Stress Model of Mice. Plos One. 2013; 8: e56053.

20. Yan XB, Hou HL, Wu LM, Liu J, Zhou JN. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. Neuropharmacology. 2007; 53: 487-95.

21. Jung EY, Lee MS, Ahn CJ, Cho SH, Bae H, Shim I. The neuroprotective effect of gugijihwang-tang on trimethyltin-induced memory dysfunction in the rat. Evid Based Complement Alternat Med. 2013; 2013: 542081.

22. Geloso MC, Corvino V, Michetti F. Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. Neurochemistry Int. 2011;

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]

58: 729-38.

23. Mignini F, Nasuti C, Artico M, Giovannetti F, Fabrizi C, Fumagalli L, et al. Effects of trimethyltin on hippocampal dopaminergic markers and cognitive behaviour. Int J Immunopathol Pharmacol. 2012; 25: 1107-19.

24. Park HJ, Shim HS, Ahn YH, Kim KS, Park KJ, Choi WK, et al. Tremella fuciformis enhances the neurite outgrowth of PC12 cells and restores trimethyltin-induced impairment of memory in rats via activation of CREB transcription and cholinergic systems. Behav Brain Res. 2012; 229: 82-90.

25. Corvino V, Marchese E, Giannetti S, Lattanzi W, Bonvissuto D, Biamonte F, et al. The neuroprotective and neurogenic effects of neuropeptide Y administration in an animal model of hippocampal neurodegeneration and temporal lobe epilepsy induced by trimethyltin. J Neurochem. 2012; 122: 415-26.

26. Casalbore P, Barone I, Felsani A, D'Agnano I, Michetti F, Maira G, et al. Neural stem cells modified to express BDNF antagonize trimethyltin-induced neurotoxicity through PI3K/Akt and MAP kinase pathways. J Cell Physiol. 2010; 224: 710-21.

27. Klein AB, Williamson R, Santini MA, Clemmensen C, Ettrup A, Rios M, et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. Int J Neuropsychopharmacol. 2011; 14(3): 347-53.

28. Harry GJ1, Funk JA, Lefebvre d'Hellencourt C, McPherson CA, Aoyama M. The type 1 interleukin 1 receptor is not required for the death of murine hippocampal dentate granule cells and microglia activation. Brain Res. 2008; 1194: 8-20.

29. Huong NQ, Nakamura Y, Kuramoto N, Yoneyama M, Nagashima R, Shiba T, et al. Indomethacin ameliorates trimethyltin-induced neuronal damage in vivo by attenuating oxidative stress in the dentate gyrus of mice. Biol Pharm Bull. 2011; 34: 1856-63.

30. Pompili E, Fabrizi C, Nori SL, Panetta B, Geloso MC, Corvino V, et al. Protease-activated receptor-1 expression in rat microglia after trimethyltin treatment. J Histochem Cytochem. 2011; 59: 302-11.

31. Eskes C, Juillerat-Jeanneret L, Leuba G, Honegger P, Monnet-Tschudi F. Involvement of microglia-neuron interactions in the tumor necrosis factor-alpha release, microglial activation, and neurodegeneration induced by trimethyltin. J Neurosci Res. 2003; 71: 583-90.

32. Figiel I, Dzwonek K. TNF alpha and TNF receptor 1 expression in the mixed neuronal-glial cultures of hippocampal dentate gyrus exposed to glutamate or trimethyltin. Brain Res. 2007; 1131: 17-28.

33. Röhl C, Sievers J. Microglia is activated by astrocytes in trimethyltin intoxication. Toxicol Appl Pharm. 2005; 204: 36-45.

34. Gebicke-Haerter PJ. Microglia in neurodegeneration: molecular aspect. Microsc Res Tech. 2001; 54: 47-58.

35. Rushaniya AK, Rodrigo MV, Jing D, Husseini KM. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. Int J Neuropsychopharmacol. 2009; 12: 561-78.

36. Himmerich H, Fischer J, Bauer K, Kirkby KC, Sack U, Krügel U. Stress-induced cytokine changes in rats. Eur Cytokine Netw. 2013; 24(2): 97-103.

37. Krügel U, Fischer J, Radicke S, Sack U, Himmerich H. Antidepressant effects of TNF-α blockade in an animal model of depression. J Psychiatr Res. 2013; 47: 611-6.

38. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K, Christ L, Lu B, Chuang DM. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. Neuropharmacology. 2002; 43: 1173-9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2024-03-29]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.2.4.9]