

Effect of zinc chloride on anxiety and depressive behaviors gonadectomized peri-pubertal male rats

اثر روی کلراید بر رفتارهای اضطرابی و افسردگی موش‌های صحرایی نر گنادکتومی شده در دوره قبل از بلوغ

Pooran Ghahramani^{1*}, Hooman Eshagh Harooni²,
Seyed Raza Fatemi Tabatabaei³,
Ahmad Ali Moazedi⁴

1. M. A., Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
 2. Assistant Professor, Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
 3. Associate Professor, Department of Physiology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
 4. Professor, Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
- (Received: Jul. 28, 2017 - Accepted: Dec. 29, 2018)

پوران قهرمانی^{۱*}، هومن اسحق هارونی^۲،
سید رضا فاطمی طباطبایی^۳، احمدعلی معاضدی^۴

۱. کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
 ۲. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
 ۳. دانشیار، گروه علوم پایه، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
 ۴. استاد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
- (تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۴ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۰/۸)

Abstract

Anxiety is a common disease in the society. About 500 million people worldwide suffer from this disorder. 85% of people with depression also have anxiety. According to anxiolytic effects of different zinc chloride in male and female rats is Castration post- pubertal, this was investigated, the effect of zinc chloride on anxiety and depressive behaviors of rats, in gonadectomized peri-pubertal. In this experiment, fifty male rats were gonadectomized at postnatal day 21-22 and at puberty were divided into Six groups, control, sham (saline), gonadectomized (saline) and the gonadectomized groups receiving Zinc chloride 5, 10 and 20 mg/kg. Then on postnatal day 75, different doses of zinc chloride (5, 10 and 20 mg/kg; IP) were administered 30 min before the elevated plus maze and forced swimming test. The results showed in gonadectomized group (saline) anxiety did not reach to a significant criterion. Zinc chloride (20 mg/kg) significantly increase the time spent in the open arms in gonadectomized (20 mg/kg) group compared to the gonadectomized group ($p < 0.05$). Castration significantly increase the total immobility time in gonadectomized rats compared to the sham group ($p < 0.01$). Different amounts of zinc chloride had no effect on depression. The results of this study, the anxiety associated with depression and antidepressant properties of the zinc chloride denies.

Keywords: Anxiety behavior, Gonadectomized, Immature rat, zinc chloride.

چکیده

اضطراب یک بیماری رایج در جامعه می‌باشد. حدود ۵۰۰ میلیون نفر از مردم جهان از این اختلال رنج می‌برند. ۸۵ درصد افرادی که دچار افسردگی می‌باشند، دارای اضطراب نیز هستند. با توجه به اثر ضد اضطرابی متفاوت روی کلراید در موش‌های نر و ماده گنادکتومی شده بعد از بلوغ، این تحقیق به بررسی اثر روی کلراید بر اضطراب و افسردگی در موش‌های بالغ گنادکتومی شده قبل از بلوغ پرداخته است. در این آزمایش ۵۰ سر موش صحرایی نر در روز ۲۱-۲۲ پس از تولد گنادکتومی شدند و در زمان بلوغ به شش گروه کنترل، گروه شاهد (سالین)، گروه گنادکتومی (سالین) و گروه‌های گنادکتومی ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم روی کلراید تقسیم شدند. در روز ۷۵ پس از تولد، نیم ساعت قبل از تست اضطراب (دستگاه ماز به‌علاوه مرتفع) و تست افسردگی (آزمون شنای اجباری) روی کلراید با دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. نتایج نشان داد که گروه گنادکتومی دریافت‌کننده سالین اضطراب به سطح معنی‌داری نرسید. گروه دریافت‌کننده روی کلراید ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم افزایش معنی‌داری در درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به گروه گنادکتومی نشان داد ($p < 0.05$). گنادکتومی از نظر زمان بی‌حرکی کل افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p < 0.01$). تزریق روی کلراید در مقادیر مختلف تأثیری در بهبود افسردگی نداشت. نتایج این مطالعه، همراه بودن اضطراب با افسردگی و همچنین خاصیت ضد افسردگی روی کلراید را رد می‌کند.

واژه‌های کلیدی: رفتار اضطراب، روی کلراید، گنادکتومی، موش نابالغ.

مقدمه

اختلالات افسردگی و اضطراب شایع‌ترین اختلالات روانی هستند که به‌عنوان یک تجربه هیجانی منفی تعریف شده و با تغییرات بیوشیمیایی، شناختی، رفتاری و روانی همراه هستند (McHenry et al., 2014; Saki et al., 2014). مطالعات نشان می‌دهد که در میان مشکلات رفتاری، اضطراب بالاترین فراوانی را دارد (Saki et al., 2014). این اختلالات به‌طور متفاوت در میان هر دو جنس مشاهده می‌شود (Chen et al., 2014)، و میزان ابتلا به اختلالات افسردگی و اضطراب در مردان حدوداً نصف زنان است (Pigott, 2003). سازمان بهداشت جهانی تخمین می‌زند که بیش از ۱۲۰ میلیون نفر از مردم جهان از افسردگی رنج می‌برند (Dording et al., 2002). در حال حاضر تحقیقات بر روی انسان و حیوان هنوز درک روشنی از مکانیزم‌های عصبی اساسی علل افسردگی و اضطراب را ارائه نداده است (McHenry et al., 2014). سطح تستوسترون درون‌زا رابطه معکوسی با شدت افسردگی و اضطراب دارد (Hodosy et al., 2012). روی یک عنصر ضروری برای صدها آنزیم و پروتئین‌های دیگر در ارگانسیم‌هاست و بعد از آهن بیشترین فراوانی را در بدن دارد (Ghotbeddin et al., 2008; Nowak, 2015; Takeda, 2000). تحقیقات قبلی نشان داده شده که کمبود روی و گنادکتومی می‌تواند باعث افزایش اضطراب شود (Kayedi Bakhtiari et al., 2014). همچنین بسیاری از مطالعات بالینی کاهش غلظت روی خون (سرم، پلاسما) را در بیماران افسرده نشان می‌دهند (Siwek et al., 2013). Navabi (2011) و Torabi et al. (2013) نشان دادند که روی باعث کاهش اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌گردد. با توجه به اینکه در مطالعات قبلی اثر روی کلراید بر رفتار اضطرابی موش‌های بالغ گنادکتومی و اواریکتومی شده بررسی گردید و ارتباط هورمون‌های جنسی با اضطراب و نیز اثرات متفاوت

روی کلراید در موش‌های نر و ماده را نشان داد (Mousavi, 2015; Navabi, 2011; Kayedi et al., 2014). مطالعه حاضر به بررسی اثر تزریق روی کلراید بر اضطراب و افسردگی در موش‌های صحرایی نر بالغ گنادکتومی شده قبل از بلوغ پرداخته است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از تعداد ۱۵ سر موش صحرایی ماده و ۵ سر موش صحرایی نر با وزن تقریبی 225 ± 25 gr استفاده گردید. موش‌ها از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی اهواز تهیه و در قفس‌های پلکسی‌گلاس تحت شرایط کنترل شده آزمایشگاهی با دمای ثابت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد مجهز به سیستم ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، همراه با تهویه مناسب در همان مرکز نگهداری شدند. در طول مدت نگهداری و آزمایش، حیوانات بدون محدودیت به آب لوله کشی شهر و غذای مخصوص فشرده (پلت) دسترسی داشتند. هر ۳ سر موش ماده به همراه یک موش نر در یک قفس قرار گرفتند. موش‌های نر، بیش از دو دوره سیکل استروس (۱۴ روز) در کنار موش‌های ماده قرار گرفته و سپس از موش‌های ماده جدا شدند. موش‌های ماده در روز ۱۷ پس از جفت‌اندازی به قفس‌های انفرادی انتقال داده شدند. زاده‌ها در روز ۲۱ به دنیا آمدند. در ۲۱-۲۲ روز پس از تولد زاده‌ها از مادر جدا و برای جراحی به آزمایشگاه منتقل شدند. مخلوطی از کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) به عنوان داروی بی‌هوشی ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم به ازنم موش تزریق گردید. بعد از بی‌هوشی کامل، محل جراحی با بتادین ضد عفونی شد. سپس در قسمت شکمی یک سانتی متر بالاتر از آلت تناسلی برشی افقی زده، بیضه‌ها از محل مورد نظر خارج گردید و محل جراحی با نخ بخیه دوخته شد. در آخر کار هم مجدداً محل جراحی با بتادین

می‌گردید تا آثار به‌جا مانده از هر حیوان در آزمون حیوان بعدی تداخلی ایجاد نکند. قبل از انجام تست به منظور افزایش رفتارهای اکتشافی حیوان، هر موش به مدت ۵ دقیقه در جعبه چوبی با ابعاد ۵۰×۵۰ سانتی‌متر قرار می‌گرفت. معیارهای مورد سنجش در آزمون اضطراب درصد ورود به بازوی باز (OAE) و درصد زمان حضور در بازوی باز (OAT) بودند.

$$\%OAT^1 =$$

$$100 \times \frac{\text{مدت زمان حضور در بازوی بسته} + \text{مدت زمان حضور در بازوی باز}}{\text{مدت زمان حضور در بازوی باز}}$$

$$\%OAE^2 =$$

$$100 \times \frac{\text{تعداد ورود به بازوی بسته} + \text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}$$

تمام حیوانات در فاصله زمانی ۹ صبح تا ۲ ظهر مورد تست اضطراب قرار گرفتند و شرایط محیط آزمون برای آن‌ها یکسان فراهم گردید. بعد از این که تمامی حیوانات هر گروه (منظور زاده‌های که به سن ۷۵ روزگی رسیده بودند) مورد سنجش تست اضطراب قرار می‌گرفتند، بلافاصله مرحله آموزش تست افسردگی شروع می‌شد.

سنجش افسردگی

آزمون شنای اجباری برای سنجش میزان افسردگی حیوان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در ابتدا موش‌ها به صورت انفرادی، به مدت ۱۵ دقیقه در یک مخزن استوانه‌ای (جنس پلی وینیل کلراید) به ابعاد ۲۰×۴۰ سانتی‌متر حاوی آب تمیز به عمق ۲۵ سانتی‌متر و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند (آموزش). ۲۴ ساعت بعد به مدت ۵ دقیقه مورد آزمایش قرار گرفتند و زمانی که حیوان برای اولین بار بدون حرکت می‌ماند، تأخیر در توقف اولیه و مجموع زمان‌های

ضد عفونی گردید. بعد از بهبودی کامل، آن‌ها علامت‌گذاری شدند و به خانه حیوانات منتقل و تا ۷۵ روزگی از آن‌ها نگهداری شد. در زمان بلوغ به گروه‌های شش‌تایی زیر که در هر گروه (n= ۸) بود، تقسیم شدند:

گروه کنترل: حیوانات این گروه دست نخورده باقی ماندند. گروه شاهد: در سن ۲۱-۲۲ روزگی جراحی شدند ولی گنادکتومی نشدند. این گروه با حلال روی کلراید (سالین) تیمار شدند. گروه گنادکتومی: در سن ۲۱-۲۲ روزگی جراحی و گنادکتومی شدند. این گروه با حلال روی کلراید (سالین) تیمار شدند. گروه‌های گنادکتومی ۵، ۱۰ و ۲۰: در سن ۲۱-۲۲ روزگی جراحی و گنادکتومی شدند. این گروه‌ها به ترتیب با ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم روی کلراید تیمار شدند. تمامی تیمارها به صورت تزریق درون‌صفاقی نیم ساعت قبل از آزمون انجام شد (Kayedi Bakhtiari et al., 2014).

سپس آزمون اضطراب با استفاده از ماز به علاوه مرتفع (ساخت شرکت برج صنعت) و آزمون افسردگی به روش شنای اجباری (ساخت شرکت برج صنعت) گرفته شد. لازم به ذکر است که موش‌های هر گروه از زاده‌های مادران مختلف انتخاب شدند.

سنجش اضطراب

دستگاه ماز به علاوه مرتفع به عنوان یک مدل غیر شرطی جهت تولید و سنجش اضطراب در جوندگان محسوب می‌گردد. اجزای تشکیل‌دهنده این دستگاه شامل دو بازوی باز و دو بازوی بسته مقابل هم می‌باشند. در ابتدای آزمون هر حیوان به گونه‌ای درون دستگاه قرار داده می‌شد که سر آن به طرف بازوی بسته قرار داشته باشد و سپس به حیوان اجازه داده می‌شد به مدت ۵ دقیقه در دستگاه گردش کند. جهت جلوگیری از یادگیری هر حیوان تنها یک بار تست می‌گردید (Boulton & Baker, 1991). پس از هر آزمون، دستگاه توسط پنبه و الکل تمیز و خشک

اضطراب، گروه کنترل با گروه شاهد و گروه گنادکتومی شده مقایسه شد. گروه شاهد با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری در درصد زمان حضور در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز نشان نداد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که داروی بی‌هوشی و جراحی و همچنین تزریق سالین اثر معنی‌داری بر میزان اضطراب نداشته است. همچنین بین گروه گنادکتومی با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری در درصد زمان حضور در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز مشاهده نشد (شکل ۱). با توجه به شکل ۱ گنادکتومی قبل از بلوغ در موش‌های صحرایی رفتار اضطراب را در زمان بلوغ افزایش نداد.

اثر روی کلراید بر رفتار اضطراب گروه‌های گنادکتومی شده

با توجه به شکل ۲ بین چهار گروه گنادکتومی شده افزایش معنی‌داری در درصد زمان حضور در بازوی باز بین گروه دریافت‌کننده روی کلراید ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم با گروه گنادکتومی مشاهده می‌گردد ($p < 0.05$). در صورتی که تغییرات معنی‌داری در درصد تعداد ورود به بازوی باز بین گروه گنادکتومی با سایر گروه‌های دریافت‌کننده روی کلراید مشاهده نگردید.

بی‌حرکی یا زمان بی‌حرکی کل، به‌عنوان شاخص‌های رفتارهای افسردگی ثبت شد. هرچه میزان تأخیر در توقف اولیه کمتر و زمان بی‌حرکی کل بیشتر باشد نشان‌دهنده افزایش افسردگی می‌باشد و برعکس. پس از شنا باید حیوان را از آب خارج کرده و به مدت ۱۵ دقیقه زیر لامپ خشک کرد (Spiacci *et al.*, 2008).

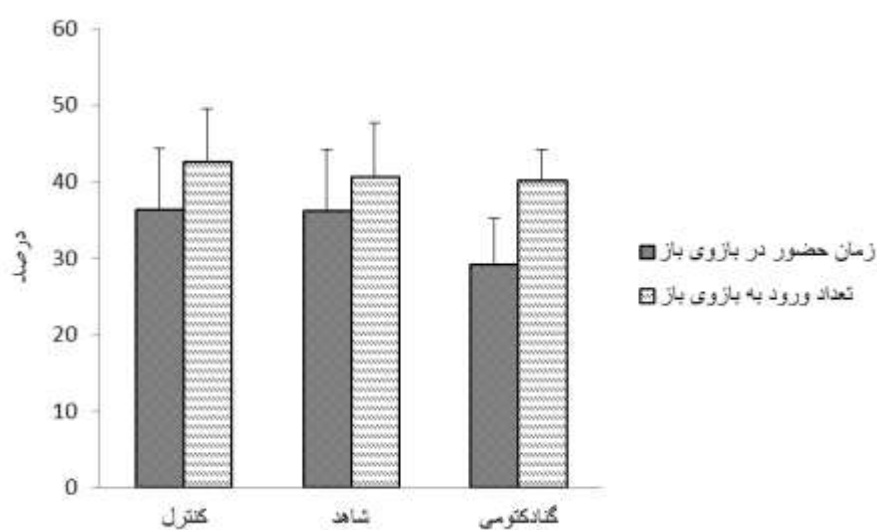
روش آماری

داده‌های حاصل با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ به روش آنالیز واریانس یک‌طرفه مورد بررسی قرار گرفتند. آزمون LSD-Post Hoc جهت تشخیص معنی‌داری بین گروه‌های چندتایی و آزمون t -مستقل جهت بررسی بین گروه‌های دوتایی مورد استفاده قرار گرفتند. در تمام آزمایش‌ها سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. نمودارها بر اساس میانگین \pm خطای انحراف از معیار و با استفاده از نرم‌افزار اکسل رسم گردیدند.

نتایج

اثر گنادکتومی بر رفتار اضطراب

در ابتدا برای بررسی تأثیر گنادکتومی بر روی رفتار



شکل ۱. میانگین \pm خطای انحراف شاخص‌های اضطرابی گروه کنترل، شاهد و گنادکتومی

روی کلراید در مقادیر مختلف استفاده کرده بودند با گروه گنادکتومی از نظر تأخیر در توقف اولیه و زمان بی‌حرکی کل اختلاف معنی‌داری نشان نداد. این نشان می‌دهد که مقادیر مختلف روی کلراید هیچ تأثیری بر بهبود افسردگی نداشته است.

بحث و نتیجه‌گیری

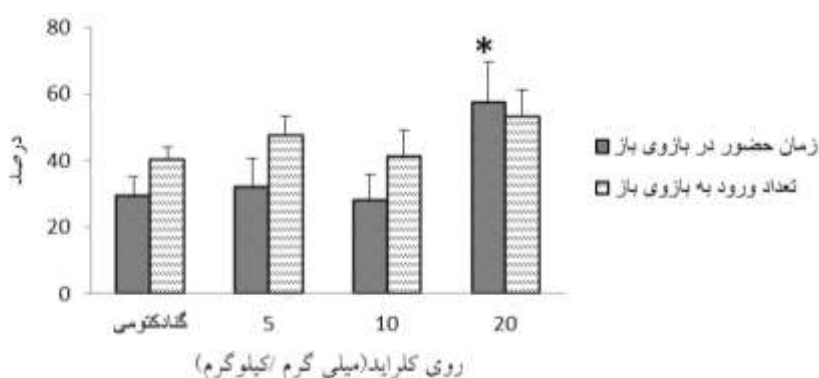
در این پژوهش اثر گنادکتومی قبل از بلوغ بر روی رفتارهای اضطرابی و افسردگی مطالعه شده است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که گنادکتومی بعد از بلوغ اضطراب را افزایش می‌دهد. به‌طوری‌که Khakpai (2014) نشان داد گنادکتومی درصد زمان حضور در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز را در ماز به‌علاوه مرتفع کاهش می‌دهد.

اثر گنادکتومی بر رفتار افسردگی

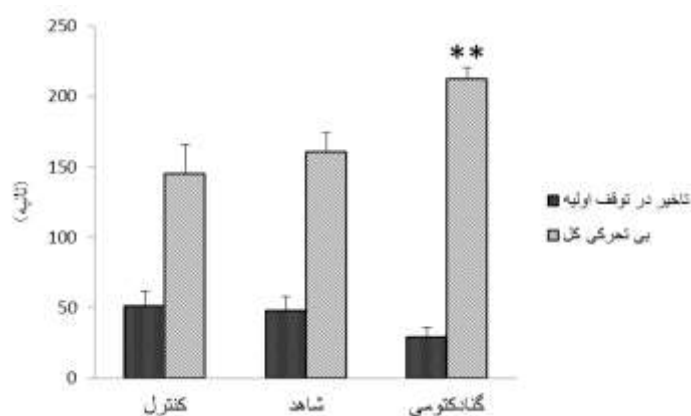
با توجه به شکل ۳ گروه کنترل از نظر تأخیر در توقف اولیه و زمان بی‌حرکی کل نسبت به گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نشان نداد، اما گروه گنادکتومی از نظر زمان بی‌حرکی کل افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان داد ($p < 0.01$)، که نشان‌دهنده افسردگی موش‌های صحرایی گنادکتومی شده قبل از بلوغ است. بین گروه‌های ذکر شده از نظر تأخیر در توقف اولیه اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد.

اثر روی کلراید بر رفتار افسردگی گروه‌های گنادکتومی شده

مقایسه آماری بین چهار گروه از حیوانات نری که



شکل ۲. میانگین \pm خطای انحراف اثر روی کلراید بر شاخص‌های اضطراب در گروه‌های دریافت‌کننده (۵، ۱۰، ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم روی کلراید) با گروه گنادکتومی (*: $p < 0.05$)



شکل ۳. میانگین \pm خطای انحراف شاخص‌های افسردگی گروه کنترل، شاهد و گروه گنادکتومی. (الف) تأخیر در توقف اولیه، (ب) بی‌حرکی کل (**: $p < 0.01$)

حضورگندها تغییر کند. در این مطالعه تزریق درون صفاقی روی کلراید در دوز ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم سبب ایجاد رفتارهای شجاعانه در موش‌ها می‌شد به طوری که خود را از بازوهای باز ماز به علاوه مرتفع به پایین پرتاب می‌کردند. این یافته‌ها به این معنی است که روی کلراید توانسته برخلاف نتایج موش‌های صحرایی گنادکتومی شده بعد از بلوغ اثر ضد اضطرابی خود را نشان دهد. گلوتامات یک نوروترانسمیتر تحریکی است که نقش مهمی در رفتارهای اضطرابی بازی می‌کند و افزایش آن سبب افزایش اضطراب می‌گردد. مهار گیرنده گلوتاماتی (NMDA) اثرات ضد اضطرابی ایجاد می‌کند (Palomares-Castill *et al.*, 2012). روی فعالیت گیرنده NMDA را با دو مکانیسم مهار می‌کند، ۱- انسداد کانال وابسته به ولتاژ و ۲- انسداد غیروابسته به ولتاژ (Mocchegiani *et al.*, 2005). مقادیر کم روی، قسمت خارجی کانال گیرنده NMDA را به صورت مستقل از ولتاژ و مقادیر بالای روی جایگاه وابسته به ولتاژ گیرنده NMDA را مهار می‌کند (Nakashima & Dyck, 2009). احتمالاً اثر ضد اضطرابی بالاترین مقدار روی کلراید در موش‌های گنادکتومی شده قبل از بلوغ به کاهش گلوتامات و مهار جایگاه وابسته به ولتاژ گیرنده NMDA برمی‌گردد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند موش‌هایی که در رژیم غذایی‌شان کمبود روی وجود دارد رفتار افسردگی را طی تست شنای اجباری از خود نشان می‌دهند (Whittle *et al.*, 2009). همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که گنادکتومی موجب افزایش مدت زمان بی‌حرکی کل می‌شود. یعنی گنادکتومی باعث ایجاد افسردگی در موش‌های صحرایی گنادکتومی شده قبل از بلوغ می‌گردد و نشان می‌دهد که در این مطالعه اضطراب با افسردگی همراه نیست. در هر دو مطالعات بالینی و پیش‌کلینیکی اثر

در این راستا مطالعات دیگری نیز گزارش کرده که اخته کردن موش‌های صحرایی بزرگسال باعث کاهش زمان سپری شده در بازوهای باز ماز به علاوه مرتفع می‌گردد (McDermott *et al.*, 2012). این یافته‌ها نشان می‌دهد که گنادکتومی باعث بروز پاسخ‌های شبه اضطراب‌زایی در ماز به علاوه مرتفع می‌شود. برخلاف نتایج مشاهده شده در گنادکتومی شده‌های بعد از بلوغ، نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان داد که گنادکتومی قبل از بلوغ رفتار اضطراب را افزایش نمی‌دهد. به نظر می‌رسد که گنادکتومی قبل از بلوغ در موش‌های صحرایی نر روند افزایش اضطراب را کندتر پیش می‌برد، یا عدم زمینه‌سازی به وسیله تستوسترون به دلیل برداشته شدن بیضه‌ها قبل از بلوغ باعث تأثیر متفاوتی شده است. در تأیید این نتایج (Brown *et al.*, 2015) نشان دادند که موش‌های صحرایی نر اخته شده قبل از بلوغ نسبت به نرهای اخته شده بعد از بلوغ زمان بیشتری را در بازوی باز ماز به علاوه مرتفع و قسمت روشن جعبه تاریک روشن سپری می‌کنند. به نظر می‌رسد حذف هورمون‌های بیضه‌ای طی دوره قبل از بلوغ، پاسخ‌های شبه اضطرابی نرها را در زندگی بعد از بلوغ کاهش دهد (Morris *et al.*, 2013). Torabi *et al.* (2013) و Navabi (2011) گزارش کردند که تزریق ترکیبات روی (اکسید روی، روی کلراید) به موش‌های صحرایی نر بالغ و سالم، سبب کاهش رفتارهای اضطرابی و افسردگی شده است. در ادامه Kayedi Bakhtiari *et al.* (2014) نشان دادند که گنادکتومی سبب افزایش میزان اضطراب در موش‌های صحرایی نر بالغ می‌گردد. تزریق روی کلراید میزان اضطراب را در موش‌های گنادکتومی شده به شدت افزایش داد اما تزریق داخل صفاقی روی کلراید به موش‌های نر سالم، باعث کاهش اضطراب شد. بنظر می‌رسد نقش روی کلراید در روند اضطراب می‌تواند متناسب با حضور یا عدم

داده‌های بیوشیمیایی و رفتاری بوده است (Rosa *et al.*, 2014; Vergnano *et al.*, 2003). برخلاف گزارشات قبلی که بیان کردند روی موجب کاهش رفتار افسردگی می‌شود، در این آزمایش مقادیر مختلف روی کلراید هیچ تأثیری بر افسردگی حیوانات نداشت.

در مجموع می‌توان گفت که در موش‌های صحرایی نر گنادکتومی‌شده قبل از بلوغ رفتار اضطراب با افسردگی همراه نیست. تزریق درون صفاقی روی کلراید با اینکه در گنادکتومی‌شده‌های بعد از بلوغ اضطراب را به شدت افزایش می‌دهد، اما در گنادکتومی‌شده‌های قبل از بلوغ حیوانات را شجاع‌تر و جسورتر می‌کند و از طرفی روی کلراید تأثیری در بهبود افسردگی حیوانات نداشت. با این حال علت بی‌اثر بودن روی کلراید در بهبود علائم افسردگی در موش‌های صحرایی گنادکتومی‌شده قبل از بلوغ برای ما روشن نیست و نیاز به بررسی بیشتری دارد.

سپاسگزاری

از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت تأمین منابع مالی و همچنین از اساتید گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز که در اجرای این تحقیق حمایت و همکاری فرمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

- Boulton, A.; Baker, G.; (1991). *Neuromethods Animal Models in Psychiatry* Human Press Clifton. New Jersey, USA; 199-223.
- Brown, GR.; Kulbarsh, KD.; Spencer, KA.; Duval, C.; (2015). Peri-pubertal exposure to testicular hormones organizes response to novel environments and social behaviour in adult male rats. *Hormones and behavior*; 73: 135-141.
- Chen, CV.; Brummet, JL.; Lonstein, JS.; Jordan, CL.; Breedlove, SM.; (2014). New knockout model confirms a role for androgen receptors in regulating anxiety-like behaviors and HPA response in mice. *Hormones and behavior*; 65(3): 211-218.
- Doboszewska, U.; Sowa-Kućma, M.; Młyniec, K.; Pochwat, B.; Hołuj, M.; Ostachowicz, B.; ... & Szewczyk, B.; (2015). Zinc deficiency in rats is associated with up-regulation of hippocampal NMDA receptor. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 56: 254-263.
- Dording, CM.; Mischoulon, D.; Petersen, TJ.; Kornbluh, R.; Gordon, J.;

ضد افسردگی روی نشان داده شده است. همچنین فعالیت ضد افسردگی روی (کاهش زمان بی‌حرکتی) در هر دو تست شنای اجباری جوندگان و آزمون تعلیق دم در چندین آزمایش مشاهده گردیده است. علاوه بر این، روی باعث افزایش اثر ضد افسردگی داروهای ضد افسردگی در آزمون شنای اجباری و آزمون تعلیق دم و استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی می‌شود (Nowak, 2015; Szewczyk, 2013; Szewczyk *et al.*, 2011). داده‌های تجربی جوندگان نیز رابطه کمبود روی با افسردگی را نشان می‌دهد. اثرات کمبود روی منجر به رفتارهای شبه افسردگی شامل افزایش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری و در آزمون تعلیق دم می‌شود. کمبود روی که اخیراً به‌عنوان یک مدل حیوانی افسردگی پیشنهاد شده، باعث تغییرات در گیرنده‌ها و مسیرهای انتقال سیگنال پس‌سیناپسی می‌شود، که شبیه تغییرات شناسایی‌شده در افسردگی انسان است (Nowak, 2015). داده‌ها نشان می‌دهد که رفتارهای شبه‌افسردگی ناشی از کمبود روی با تغییرات در مسیرهای سیگنالینگ گیرنده‌های NMDA مرتبط است (Doboszewska *et al.*, 2015). نخستین و واضح‌ترین پیشنهاد برای مکانیسم ضدافسردگی روی به آنتاگونیسم کمپلکس گیرنده گلوتامات NMDA اشاره دارد، که مبنای بر

- Nierenberg, AA.; ... & Fava, M.; (2002). The pharmacologic management of SSRI-induced side effects: a survey of psychiatrists. *Annals of Clinical Psychiatry*; 14(3): 143-147.
- Ghotbeddin, Z.; Moazedi, AA.; Parham, Gh.; (2008). Comparison the effect of different doses of Zinc Supplementation on motor activity in young male rats. *Iranian Journal of Biology*; 21(3): 543-548.
- Hodosy, J.; Zelmanová, D.; Majzúnová, M.; Filová, B.; Malinová, M.; Ostatníková, D.; Celec, P.; (2012). The anxiolytic effect of testosterone in the rat is mediated via the androgen receptor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 102(2): 191-195.
- Kayedi Bakhtiari, N.; Eshagh Harooni, H.; Moazedi, AA.; Mohammadi, M.; (2014). Effect of zinc chloride on anxiety and its interaction with the androgenic system in adult male rats. *Physiology and Pharmacology*; 18 (2): 249-258.
- Khakpai, F.; (2014). The effect of opiodergic system and testosterone on anxiety behavior in gonadectomized rats. *Behavioural brain research*; 263: 9-15.
- McDermott, CM.; Liu, D.; Schrader, LA.; (2012). Role of gonadal hormones in anxiety and fear memory formation and inhibition in male mice. *Physiology & behavior*; 105(5): 1168-1174.
- McHenry, J.; Carrier, N.; Hull, E.; Kabbaj, M.; (2014). Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Frontiers in neuroendocrinology*; 35(1): 42-57.
- Mocchegiani, E.; Bertoni-Freddari, C.; Marcellini, F.; Malavolta, M.; (2005). Brain, aging and neurodegeneration: role of zinc ion availability. *Progress in neurobiology*; 75(6): 367-390.
- Morris, JS.; Weil, ZM.; Nelson, RJ.; (2013). Sexual experience and testosterone during adolescence alter adult neuronal morphology and behavior. *Hormones and Behavior*; 64(3): 454-460.
- Mousavi M. The effect of zinc chloride on the anxiety in ovariectomized female mice. [dissertation] Ahvaz, Shahid Chamran University of Ahvaz; 2015.
- Nakashima, AS.; Dyck, RH.; (2009). Zinc and cortical plasticity. *Brain research reviews*; 59(2): 347-373.
- Navabi P. Effect of zinc supplementation and its interaction with dexamethasone on anxiety and depression in adult male rats. [dissertation] Ahvaz, Shahid Chamran University of Ahvaz; 2011.
- Nowak, G.; (2015). Zinc, future mono/ adjunctive therapy for depression: mechanisms of antidepressant action. *Pharmacological Reports*; 67(3): 659-662.
- Palomares-Castillo, E.; Hernández-Pérez, OR.; Pérez-Carrera, D.; Crespo-Ramírez, M.; Fuxe, K.; de la Mora, MP.; (2012). The intercalated paracapsular islands as a module for integration of signals regulating anxiety in the amygdala. *Brain research*; 1476: 211-234.
- Pigott, TA.; (2003). Anxiety disorders in women. *Psychiatric Clinics of North America*; 26(3): 621-672.
- Rosa, AO.; Lin, J.; Calixto, JB.; Santos, ARS.; Rodrigues, ALS.; (2003). Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. *Behavioural brain research*; 144(1): 87-93.
- Saki, K.; Bahmani, M.; Rafieian-Kopaei, M.; (2014). The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian Pacific journal of tropical medicine*; 7: S34-S42.
- Siwek, M.; Szewczyk, B.; Dudek, D.; Styczeń, K.; Sowa-Kućma, M.; Młyniec, K.; ... & Nowak, G.; (2013). Zinc as a marker of affective disorders. *Pharmacological Reports*; 65(6): 1512-1518.
- Spiacci, A.; Kanamaru, F.; Guimaraes, FS.; Oliveira, RMW.; (2008). Nitric

- oxide-mediated anxiolytic-like and antidepressant-like effects in animal models of anxiety and depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*; 88(3): 247-255.
- Szewczyk, B.; (2013). Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Frontiers in aging neuroscience*; 5(33.10): 3389.
- Szewczyk, B.; Kubera, M.; Nowak, G.; (2011). The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*; 35(3): 693-701.
- Takeda, A.; (2000). Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain research reviews*; 34(3): 137-148.
- Torabi, M.; Kesmati, M.; Harooni, HE.; Varzi, HN.; (2013). Effects of nano and conventional Zinc Oxide on anxiety-like behavior in male rats. *Indian journal of pharmacology*; 45(5): 508.
- Vergnano, AM.; Rebola, N.; Savtchenko, LP.; Pinheiro, PS.; Casado, M.; Kieffer, BL.; ... & Paoletti, P.; (2014). Zinc dynamics and action at excitatory synapses. *Neuron*; 82(5): 1101-1114.
- Whittle, N.; Lubec, G.; Singewald, N.; (2009). Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. *Amino acids*; 36(1): 147-158.