Archive of SID

Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Role of the serotonergic system in the effects of Imipramine drug on depression and some the hippocampus oxidative stress factors in stress rats

Razieh Bayramlou*, Mehdi Mohammadzadeh, Farrin Babaei

Department of Biology, School of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
*Corresponding author; E-mail: rbayramloo@yahoo.com

Received: 22 December 2016; Accepted: 15 January 2017; First Published online: 9 July 2017
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 August;39(3):15-24

Abstract

Background: stress changes the behaviors due to variation in the central neurotransmitters, especially serotonin. Since, imipramine including effective drugs on brain serotonergic system, this study was aimed to evaluation the role of serotonergic system in behavior response to stress and depression.

Methods: This study was conducted on 30 male rats in Institute. Animals were randomly divided into five groups: controls, under immobilization stress, the Imipramine-treated (30mg/kg) group, the Cyproheptadine-treated (4mg/kg) group and the Imipramine+Cyproheptadine-treated group. Immobilization stress was induced in rats by limiting. At the end of treatment, the tail suspension test was used to assess the depression-like behavior, lipid peroxidation and catalase activity in the treated groups were studied.

Results: Immobilization stresses were significantly increased immobility time and lipid peroxidation, reduced catalase activity compared to the control groups. Administration of imipramine or cyproheptadine alone was more effective in reducing the immobility time compared to the coadministration of these drugs. Administrations of imipramine or cyproheptadine were non-significantly reduced lipid peroxidation. While administrations of imipramine were significantly increased catalase activity compared to the cyproheptadine groups. Administrations of imipramine or cyproheptadine drugs alone were more effective in reducing oxidative stress factors.

Conclusion: Immobilization stress caused like-depression behavior with the induction oxidative damage, but administration of imipramine or cyproheptadine to improve stress-induced like-depression behavior. According to these drugs, including drugs that affect the serotonergic system, thought to be, these drugs is exert their effects through the serotonergic receptors.

Keywords: Serotonergic System, Imipramine, Cyproheptadine, Oxidative Stress, Immobilization Stress.

How to cite this article: Bayramlou R, Mohammadzadeh M, Babaei F. [Role of the serotonergic system in the effects of Imipramine drug on depression and some the hippocampus oxidative stress factors in stress rats]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 April; 39(3):15-24. Persian.

© 2017 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

www.SID.ir

Archive of SID

مقاله پژوهشی

نقش سیستم سروتونرژیک در اثرات داروی ایمی‌پرامین بر افسردگی و برخی فاکتورهای استرس اکسیداتیو بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی نر مبتلا به استرس

راضیه بایراملو*، دکتر مهدی محمدزاده، دکتر فرین بابائی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
* نویسنده رابط؛ ایمیل: rbayramloo@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۲ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۰/۲۶ انتشار برخط: ۱۳۹۶/۴/۱۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. مرداد و شهریور ۱۳۹۶؛ ۳۹(۳): ۱۵-۲۴

چکیده

زمینه: استرس با تغییر در میزان نوروترنسمیترهای مرکزی بویژه سروتونین، سبب تغییرات رفتاری می‌گردد. از آنجاییکه ایمی‌پرامین از جمله داروهای موثر بر سیستم سروتونرژیک مغز می‌باشد، این مطالعه با هدف ارزیابی نقش سیستم سروتونرژیک در بروز پاسخ رفتاری استرس و افسردگی انجام شد.

روش کار: این مطالعه در آزمایشگاه حیوانی روی ۳۰ سر موش صحرایی نر در فاصله زمانی حدود ۱۲ ماه انجام گرفت. حیوانات بطور تصادفی به ۵ گروه: کنترل، تحت استرس بی‌حرکتی، تحت تیمار با ایمی‌پرامین (۳۰mg/kg)، تحت تیمار با سیپروهپتادین(۴mg/kg) و تحت تیمار با ایمی‌پرامین+ سیپروهپتادین تقسیم شدند. برای اعمال استرس بی‌حرکتی از محدودکننده استفاده شد. در پایان دوره تیمار، از آزمون معلق ماندن دم برای ارزیابی رفتار شبه‌افسردگی استفاده شد و میزان پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه‌های تحت تیمار بررسی شد.

یافته‌ها: استرس بی‌حرکتی سبب افزایش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی و پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه کنترل شد. تجویز ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین به تنهایی در مقایسه با تجویز همزمان این داروها در کاهش زمان بی‌حرکتی موثرتر بود. هم‌چنین تجویز ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین میزان پراکسیداسیون لیپیدی را به طور غیرمعنی‌دار کاهش داد. درحالیکه تجویز ایمی‌پرامین در مقایسه با سیپروهپتادین سبب افزایش معنی‌دار سطح فعالیت آنزیم کاتالاز شد. با این حال تجویز هر کدام از داروهای ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین به تنهایی تاثیر بیشتری بر کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو داشتند.

نتیجه‌گیری: استرس بی‌حرکتی با القای آسیب کسیداتیو سبب بروز رفتار شبه‌افسردگی گردید اما تجویز ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین رفتار شبه‌افسردگی ناشی از استرس را بهبود بخشید. با توجه به این که این داروها از جمله داروهای موثر بر سیستم سروتونرژیک می‌باشند تصور می‌شود، از طریق گیرنده‌های سروتونرژیک این اثرات خود را اعمال کرده باشند.

کلید واژه‌ها: سیستم سروتونرژیک، ایمی‌پرامین، سیپروهپتادین، استرس اکسیداتیو، استرس بی‌حرکتی

نحوه استناد به این مقاله: بایراملو ر، محمدزاده م، بابائی ف . نقش سیستم سروتونرژیک در اثرات داروی ایمی‌پرامین بر افسردگی و برخی فاکتورهای استرس اکسیداتیو بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی نر مبتلا به استرس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۳): ۱۵-۲۴

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

افسردگی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی است که با اختلالات عاطفی، شناختی و فیزیولوژیکی مشخص می‌شود. با توجه به این که عوامل استرس‌زای محیطی به صورت مزمن، باعث پیشرفت افسردگی می‌گردند از این رو مدل‌های جانوری تحت استرس برای کشف مکانیسم‌های بیولوژیکی این اختلال مورد استفاده قرار می‌گیرند. استرس مزمن بی‌حرکتی یک مدل از استرس مزمن در حیوانات است که سبب افزایش سطح اضطراب و افسردگی می‌گردد (۱). از سوی دیگر سروتونین به عنوان یک ناقل عصبی بیوژنیک بیشترین رابطه را با افسردگی دارد. به طوری که هر نوع اختلال در سنتز، متابولیسم یا بازجذب آن، منجر به بروز علائم بیماری‌هایی از قبیل اسکیزوفرنی، افسردگی، وسواس اجباری و اختلال در یادگیری می‌گردد (۲). سروتونین، در طول مواجهه جانوران با عوامل استرس‌زا، برای حفظ هومئوستاز فیزیولوژیکی و روانی ضروری است، اما اطلاعات نسبتا کمی در رابطه با تاثیر استرس مزمن بر متابولیسم سروتونین مغزی در دسترس است. با این حال اثرات استرس بی‌حرکتی بر روی سروتونین مغز مبهم است. تحقیقات نشان می‌دهند که استرس بی‌حرکتی غلظت سروتونین موجود در مغز موش صحرایی را ممکن است افزایش دهد یا بی‌تاثیر باشد و یا کاهش دهد (۳). سروتونین توسط طیف وسیعی از گیرنده‌های سروتونینی عمل پیام‌رسانی را انجام می‌دهد. گیرنده‌های سروتونینی بر اساس دودمان تکاملی به ۷ خانواده تقسیم می‌شوند و از HT1R۵ تا HT7R۵ نام‌گذاری می‌شوند. اگرچه اغلب گیرنده‌ها یک عضو دارند (HT4R۵، HT6R۵ و HT7R۵)، اما بقیه آن‌ها چندین عضو دارند: گیرنده HT1۵ شامل A۱، B۱، D۱، E۱ و F۱ می‌باشد؛ گیرنده HT2۵ شامل A–E۳ شامل HT3۵ گیرنده HT2A۲، 2B, C، گیرنده HT5۵ شامل A, 5B۵ می‌باشد که نقش گیرنده‌های سروتونرژیک HT1A۵ در افسردگی (به خصوص در مکانیسم عمل داروهای ضدافسردگی)، ثابت شده است (۴). مطالعات اخیر نیز نشان می‌دهند گیرنده‌های سروتونرژیک HT1A۵ در افسردگی، اضطراب، اسکیزوفرنی و خودکشی دخالت دارند (۵).

افسردگی علاوه بر تأثیرپذیری از تغییرات سطح نروترنسمیتر سروتونین تحت تأثیر فعالیت سیستم پرواکسیدان/آنتی‌اکسیدان نیز قرار دارد و باید به این نکته توجه نمود که افسردگی عمدتا با نقص دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است (۶). تحقیقات نشان داده‌اند که استرس‌ها، منجر به پدیده پراکسیداسیون لیپیدی می‌گردند که این واکنش در نتیجه تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد رخ می‌دهد. از جمله آثار بروز این واکنش صدمات ساختمانی و عملکردی به غشاهای سلولی می‌باشد. از طرفی نیز مغز به حضور رادیکال‌های آزاد بسیار حساس است، چرا که مقادیر بالایی از اسیدهای چرب غیراشباع که به آسانی پراکسید می‌گردند، در سلول‌های مغزی حضور دارند (۷). تحقیقات دیگر نیز نشان داده‌اند که در موش‌های تحت استرس بی‌حرکتی، پاسخ سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در هر بافت متفاوت است و پراکسیداسیون لیپیدی در بافت‌های پیرامونی، افزایش می‌یابد (۸). گزارش‌ها حاکی از آن است که استرس اکسیداتیو در مناطقی از مغز مانند قشر، هیپوکمپ، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه اثرات منفی دارد (۹)، در واقع بافت هیپوکمپ از جمله مناطق مغزی است که در دوره افسردگی دچار اختلال می‌شود (۱۰). بنابراین اغلب، داروهای تغییردهندهٔ غلظت سروتونین برای درمان افسردگی به کار می‌روند و اخیرا نیز اثرات پروتکتیو داروهای ضدافسردگی در برابر استرس اکسیداتیو گزارش شده است (۱۱). در این مطالعه از بین رژیم‌های دارویی رایج در درمان افسردگی که شامل مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، ضدافسرگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs) و مهارکننده‌های مونوآمینواکسیداز (MAOIs) می‌باشد از داروی ایمی‌پرامین برای ارزیابی رفتار شبه‌افسردگی در حیوانات مورد آزمایش استفاده گردید. ایمی‌پرامین از دسته دارویی ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای است که با مهار بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین در پایانه‌های عصبی موجب تقویت عمل این آمین‌ها در دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد (۱۲). گزارش‌هایی در مورد بهبود رفتار شبه‌افسردگی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مدل‌های جانوری افسرده‌ی تحت درمان با ایمی‌پرامین وجود دارد. مطالعات نشان می‌دهند که داروهای ضدافسردگی به طور قابل توجهی در بهبود افسردگی در جوندگان موثر هستند (۱۳). در مطالعات اخیر نشان داده شده است که تجویز خوراکی ایمی‌پرامین (۱۰ mg/kg)، سبب بهبود رفتار شبه‌افسردگی در موش‌های صحرایی افسرده می‌گردد (۱۴). در تحقیقات قبلی نیز، آخوندزاده و همکارانش در یک تحقیق اثر عصاره گیاه زعفران را با ایمی‌پرامین به عنوان یک داروی ضدافسردگی رایج در درمان افسردگی‌های خفیف تا متوسط مطالعه کردند. نتیجه این تحقیق نشان داد که ایمی‌پرامین علی‌رغم عوارض جانبی که دارد، علائم افسردگی را کاهش می‌دهد (۱۵). هم‌چنین در تحقیقی گزارش شده است که داروهای سیتالوپرام و ایمی‌پرامین موجب بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مغز می‌گردند. بنابراین عملکرد داروهای ضدافسردگی، تعدیل کننده هموستازی سلولی شامل سم‌زدایی اکسی رادیکال و هم‌چنین

www.SID.ir

Archive of SID

جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد می‌باشد (۱۱). از این رو با توجه به اهمیت تاثیر استرس در زندگی انسان و با توجه به این واقعیت که انواع استرس‌ها می‌توانند بر ساختار و عملکرد مغز تاثیر گذاشته و منجر به بروز اختلال افسردگی گردند، در مطالعه حاضر از ایمی‌پرامین به عنوان داروی ضدافسردگی استفاده شد. از سوی دیگر، با وجود اینکه اثرات ضدافسردگی داروی ایمی‌پرامین در مدل‌های جانوری و انسانی مورد بررسی و تایید قرار گرفته است، اما مطالعات اندکی در رابطه با مکانیسم عمل این دارو بر روی گیرنده‌های سروتونرژیک در دسترس است. لذا به منظور بررسی و تعیین دقیق اثرات این دارو بر روی گیرنده‌های سروتونرژیک، از سیپروهپتادین به عنوان آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های سروتونرژیک استفاده شد. در واقع داروی سیپروهپتادین با نام تجاری پریاکتین (Periactin) از مشتقات فنوتیوزین‌ها است که به عنوان آنتی‌هیستامین در طبقه درمانی مورد استفاده قرار گرفته و گیرنده‌های هیستامینرژیک (H1) را بلوک می‌کند. داروی سیپروهپتادین هم‌چنین دارای فعالیت مهارکنندگی گیرنده سروتونینی نیز است که در نتیجه آن به گیرنده HT2A۵ متصل می‌شود (۱۶). با این حال تاکنون تحقیقی در رابطه با تاثیر داروی سیپروهپتادین بر سیستم سروتونرژیک مغز و در نتیجه بهبود رفتارهای شبه‌افسردگی در مدل‌های جانوری افسرده صورت نگرفته است. بر این اساس تحقیق حاضر برای بررسی مقایسه اثرات تجویز داروی سیپروهپتادین به تنهایی یا همزمان با داروی ایمی‌پرامین در موش‌های صحرایی نر تحت استرس بی‌حرکتی انجام شد.

روش کار

این مطالعه تجربی در آزمایشگاه حیوانی گروه زیست‌شناسی دانشگاه ارومیه، بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰ ±۱۸۰ گرم در فاصله زمانی مهر ماه ۱۳۹۴ تا شهریور ماه ۱۳۹۵ انجام گرفت. موش‌های صحرایی در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات، تحت شرایط کنترل شده با دمای ۲ ± ۲۵ C°، رطوبت ۲ ± ۳۸ درصد، شدت نور در مرکز اتاق ۳۰۰ لوکس و دوره‌های متوالی ۱۲ ساعته نور و تاریکی نگهداری می‌شدند. آب و غذای استاندارد (کنسانتره) به اندازه کافی در اختیار حیوانات بر اساس برنامه قرار داده می‌شد و هر دو یا سه روز یک بار قفس‌های موش‌ها تمیز می‌شدند. حداقل دو هفته قبل از شروع آزمایش‌ها، به موش‌های صحرایی برای سازگاری با شرایط محیط آزمایشگاه زمان داده شد. در طول مدت آزمایشات، طبق اصول اخلاقی کار با موش‌های صحرایی آزمایشگاهی رفتار می‌شد.

۳۰ سر موش صحرایی نر به طور تصادفی به ۵ گروه ۶ تایی شامل: ۱- گروه کنترل سالم، ۲- گروه تحت استرس بی‌حرکتی (بیمار)، ۳- گروه تحت تیمار با داروی ایمی‌پرامین، ۴- گروه تحت تیمار با داروی سیپروهپتادین، ۵- گروه تحت تیمار با داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین، تقسیم شدند. برای اعمال استرس بی‌حرکتی از دستگاه محدودکننده (Restrainer) پلی‌اتیلنی استفاده شد و موش‌های صحرایی در ساعت مشخصی از روز به مدت ۲ ساعت در طول مدت ۱۴ روز در درون این محدودکننده قرار می‌گرفتند. ۳۰ دقیقه بعد از القای بی‌حرکتی، حیوانات گروه کنترل سالم و گروه تحت استرس بی‌حرکتی cc ۰/۲ آب مقطر را به عنوان حلال داروها به صورت داخل‌صفاقی (ip) دریافت کردند. حیوانات تحت تیمار با داروی ایمی‌پرامین،mg/kg ۳۰ ایمی‌پرامین، حیوانات تحت تیمار با داروی سیپروهپتادین، mg/kg ۴ سیپروهپتادین و حیوانات تحت تیمار با داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین نیز به فاصله ۱۵ دقیقه ابتدا mg/kg ۴ سیپروهپتادین و سپس mg/kg ۳۰ ایمی‌پرامین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به صورت داخل صفاقی (ip) دریافت کردند. دوز مصرفی و نحوه تجویز داروها براساس تحقیقات پیشین انتخاب گردید (۱۷و۱۲).

داروی ایمی‌پرامین از شرکت داروسازی سبحان دارو و داروی سیپروهپتادین به عنوان آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های سروتونرژیک از شرکت داروسازی الحاوی تهیه گردید.

پس از سپری شدن دوره تیمار از آزمون معلق ماندن دم (Tail Suspension Test) برای ارزیابی رفتار شبه‌افسردگی در حیوانات استفاده شد. هم‌چنین پس از اتمام آزمون معلق ماندن دم در هر گروه، حیوانات به صورت خفیف با اتر بیهوش شدند سپس سر حیوان از بدن آن جدا شد. پس از خروج مغز از جمجمه، نیمکره راست حیوانات به فریزر $-۷۰C^{\circ}$ منتقل گردید تا در مرحله بعد جهت سنجش‌های بیوشیمیایی بافت هیپوکمپ (میزان پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنزیم کاتالاز) مورد استفاده قرار گیرد.

آزمون معلق ماندن دم یکی از آزمون‌های رایج برای سنجش افسردگی در جوندگان می‌باشد. در تست معلق ماندن دم، موش‌های صحرایی از لحاظ دیداری و شنیداری از هم جدا شدند و هر کدام از حیوانات در محفظه‌ای به شکل مکعب مربع با اضلاعی به طول ۲۵ سانتی‌متر از یک سانتی‌متری انتهای دم آویزان شدند. به دنبال آن موش صحرایی که از دم آویخته شده بود کاملا بی‌حرکت و بدون عکس‌العمل می‌شد و مدت زمان بی‌حرکتی با کرونومتر به مدت ۴ دقیقه ثبت می‌گردید. درواقع کل زمان آزمون معلق ماندن دم، ۶ دقیقه بود و در ۲ دقیقه نخست که برای تطابق

www.SID.ir

Archive of SID

حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌شد (۱۸).

سنجش مالون دی آلدئید (MDA).

در مطالعه حاضر، سطح پراکسیداسیون لیپیدها که بر مبنای تشکیل مالون‌دی‌آلدئید (MDA) می‌باشد بر اساس روش Cheeseman و Esterbauer اندازه‌گیری شد (۱۹). مطابق این روش نمونه بافت هیپوکمپ وزن گردید و ۱۰٪ وزن/ حجم به آن بافر فسفات اضافه گردید و در هاون کوبیده شد. سپس هموژنای تهیه شده به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور سانتریفیوژ گردید. سپس ۱۵۰ میکرولیتر از محلول روئی به لوله آزمایش منتقل شد و پس از اضافه کردن ۳۰۰ میکرولیتر تری‌کلرواستیک اسید ۱۰٪ به آن، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰۰۰ دور در دمای ۴ درجه‌سانتی‌گراد سانتریفیوژ گردید. سپس ۳۰۰ میکرولیتر از محلول روئی به لوله آزمایش منتقل و با ۳۰۰ میکرولیتر از تیوباربیتوریک اسید ۶۷٪ در دمای ۱۰۰ درجه‌سانتی‌گراد برای ۲۰ دقیقه انکوبه شد. ۵ دقیقه پس از خنک شدن محلول، رنگ صورتی ناشی از واکنش مالون دی آلدئید با تیوباربیتوریک اسید ظاهر و با اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۵ نانومتر در مقابل بلانک ارزیابی گردید. میزان مالون دی‌آلدئید به کمک ضریب جذبی مالون دی‌آلدئید محاسبه و به صورت نانومول بر گرم بافت غیرخشک گزارش شد. برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم کاتالاز از روش Aebi بر اساس میزان تجزیه شدن پراکسید هیدروژن در طول موج ۲۴۰ نانومتر استفاده گردید (۲۰). مطابق این روش نمونه بافت هیپوکمپ وزن گردید و ۱۰٪ وزن/ حجم بافت در آن بافر فسفات ریخته شد و در هاون قرار گرفته در محیط یخ، کوبیده شد. محلول هموژنای بافتی تهیه شده به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور سانتریفیوژ گردید. در مرحله بعدی ۱۰۰ میکرولیتر از محلول روئی سانتریفوژ شده به ۲/۸ میلی‌لیتر بافر فسفات اضافه گردید و پس از افزودن ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آب اکسیژنه، جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر در زمان‌های صفر و ۳۰ ثانیه اندازه‌گیری شد. جهت کالیبراسیون یا صفر نمودن دستگاه اسپکتروفتومتر از بافر فسفات استفاده گردید. در پایان مقادیر بر حسب U=µmol)U/mgr tissue (H2O2 min -1 گزارش شد. داده‌های حاصل از مطالعه حاضر که از توزیع نرمال برخوردار بودند، با کمک نرم افزار SPSS (نسخه۲۲) و با روش آنالیز واریانس یک‌طرفه آنووا (ANOVA) تجزیه و تحلیل شدند و به دنبال آن از آزمون توکی (Tukey) برای مقایسه بین گروه‌های مختلف استفاده گردید. در تمامی موارد تفاوت $P\geq ۰/۰۵$ به عنوان معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

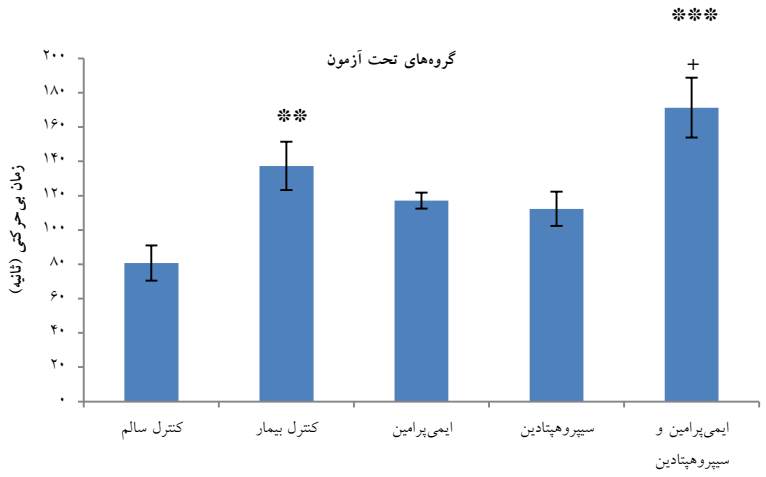
مطابق نمودار ۱، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که گروه تحت استرس زمان بی‌حرکتی معنی‌داری(**P<۰/۰۵**)، نسبت به گروه کنترل دارند که این نمایانگر ابتلا به افسردگی در این گروه می‌باشد. با این حال تجویز داروی ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین در مدت ۱۴ روز توانست زمان بی‌حرکتی را در حیوانات تحت آزمون کاهش دهد اما این کاهش معنی‌دار نبود (**P>۰/۰۵**). هم‌چنین تجویز همزمان داروی سیپروهپتادین با ایمی‌پرامین به حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی، توانست مدت زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه کنترل و بیمار افزایش دهد که این افزایش فقط در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار تشخیص داده شد (**P<۰/۰۵**). از سویی نیز تجویز همزمان داروی سیپروهپتادین با ایمی‌پرامین، مدت زمان بی‌حرکتی را به طور معنی‌دار (**P<۰/۰۵**)، در مقایسه با تجویز به تنهایی داروی ایمی‌پرامین افزایش داد.

مطابق نمودار ۲، با اندازه‌گیری سطح مالون دی آلدئید (MDA) که شاخصی از استرس اکسیداتیو می‌باشد، مشخص شد که اعمال استرس بی‌حرکتی در مدت ۱۴ روز سبب افزایش معنی‌دار این شاخص در مقایسه با گروه کنترل شده است (**P<۰/۰۵**). با این وجود تجویز داروی ایمی‌پرامین یا داروی سیپروهپتادین به حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی به طور غیرمعنی‌دار (**P>۰/۰۵**)، سطح MDA را در مقایسه با گروه بیمار کاهش داد اما به محدوده گروه کنترل نرساند. در حالی که تجویز همزمان داروی سیپروهپتادین و ایمی‌پرامین در مقایسه با تجویز به تنهایی ایمی‌پرامین تا حدودی مانع اثرات کاهشی ایمی‌پرامین بر سطح MDA گردید.

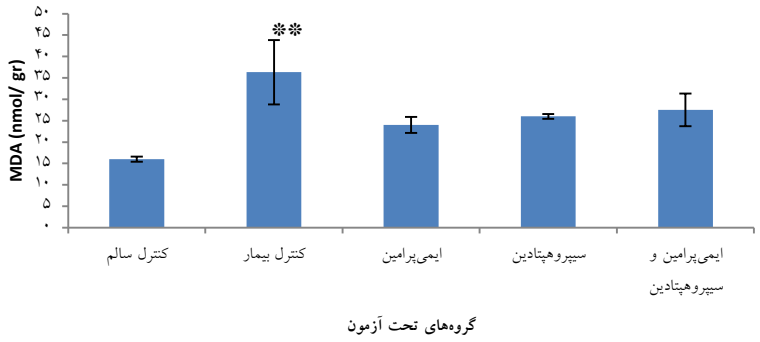
مطابق نمودار ۳، سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکمپ در گروه تحت استرس بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد (**P<۰/۰۵**). تیمار حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی با داروی ایمی‌پرامین میزان فعالیت آنزیم کاتالاز را در مقایسه با گروه بیمار به طور معنی‌دار، افزایش داد در حالی که منجر به کاهش معنی‌دار میزان این شاخص در مقایسه با گروه کنترل گردید(**P<۰/۰۵**). هم‌چنین تجویز داروی سیپروهپتادین به تنهایی یا همراه با داروی ایمی‌پرامین منجر به کاهش معنی‌دار سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه کنترل شد (**P<۰/۰۵**). با این حال تجویز داروی ایمی‌پرامین به تنهایی در مقایسه با تجویز همزمان این دارو با داروی سیپروهپتادین اثر افزایشی معنی‌داری را در میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه بیمار ایجاد کرد (**P<۰/۰۵**).

www.SID.ir

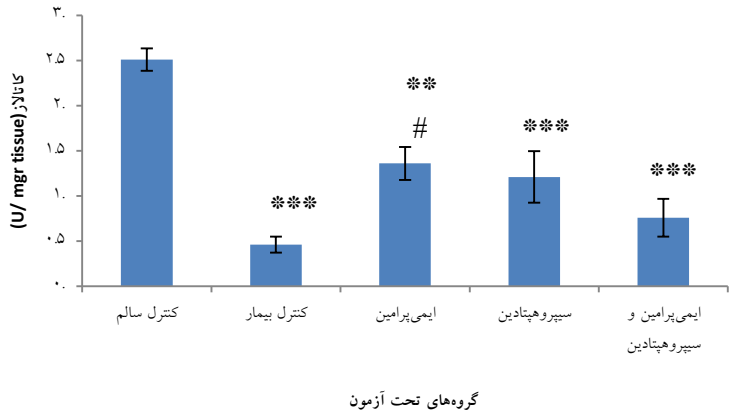
Archive of SID



نمودار ۱: مقایسه اثرات داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین بر زمان بی‌حرکتی موش‌های صحرایی تحت استرس بی‌حرکتی با استفاده از آزمون معلق ماندن دم. در این شکل علامت **: نشان‌دهنده **P<۰/۰۱** و علامت ***: نشان‌دهنده **P<۰/۰۰۱** در مقایسه با گروه کنترل سالم و علامت +: نشان‌دهنده **P<۰/۰۵** در مقایسه با گروه تحت تیمار با داروی ایمی‌پرامین است.



نمودار ۲: مقایسه اثرات داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی تحت استرس بی‌حرکتی. در این شکل علامت **: نشان‌دهنده **P<۰/۰۱** در مقایسه با گروه کنترل سالم است.



نمودار ۳: مقایسه اثرات داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز بافت هیپوکمپ در موش‌های صحرایی تحت استرس بی‌حرکتی. در این شکل علامت **: نشان‌دهنده **P<۰/۰۱** علامت ***: نشان‌دهنده **P<۰/۰۰۱** در مقایسه با گروه کنترل سالم و علامت #: نشان‌دهنده **P<۰/۰۵** در مقایسه با گروه کنترل بیمار است.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱: مقایسه زمان بی‌تحرکی و میزان شاخص‌های استرس اکسیداتیو در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌های مورد مطالعه	زمان بی‌حرکتی (ثانیه)	MDA (نانومول/ گرم)	کاتالاز (U/mgr tissue)
کنترل سالم	۸۰/۶ ۶ ± ۲۵/۰۸	۱۶ ±۱/۴۱	۲/۵۱ ± ۰/۳۰
کنترل بیمار	۱۳۷/۳۳ ± ۳۴/۶۲	۳۶/۳۳ ± ۱۸/۳۷	۰/۴۶ ± ۰/۲۱
بیمار تحت تیمار با ایمی‌پرامین	۱۱۷/۱۶ ± ۱۱/۴۰	۲۴ ±۴/۶۰	۱/۳۶ ± ۰/۴۵
بیمار تحت تیمار با سیپروهپتادین	۱۱۲/۳۳ ± ۲۴/۴۲	۲۶ ±۱/۴۱	۱/۲۱ ± ۰/۶۹
بیمار تحت تیمار با ایمی‌پرامین و سیپروهپتادی	۱۷۱/۳۳ ± ۴۲/۷۳	۲۷/۵۰ ± ۹/۳۵	۰/۵۱ ± ۰/۷۶

داده‌های جدول به صورت میانگین ± انحراف معیار در هر گروه بیان شده‌اند.

بحث

در مطالعه حاضر ارزیابی اثر سیستم سروتونرژیک در اثرات داروی ایمی‌پرامین بر رفتار شبه‌افسردگی و شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت هیپوکمپ مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این تحقیق نشان داد که اعمال استرس بی‌حرکتی در مدت ۱۴ روز، سبب افزایش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی و بروز رفتار شبه‌افسردگی می‌گردد، در حالی که تیمار با داروهای ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین با کاهش زمان بی‌حرکتی، به صورت خفیف سبب بهبود افسردگی در موش‌های صحرایی تحت استرس شد. در این راستا تحقیقات بیانگر آنند که مدل استرس مزمن بی‌حرکتی سبب بروز رفتار شبه‌افسردگی در جوندگان می‌گردد (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که استرس‌های تکراری موجب طیف گسترده‌ای از تغییرات در سیستم عصبی مرکزی شامل متابولیسم بالای سروتونین و افزایش حساسیت به اختلالات احساسی می‌گردند. گزارش‌ها حاکی از آن است که انواعی از استرس‌ها افزایش سنتز و کاتابولیسم سروتونین را تحریک می‌کنند و استرس بی‌حرکتی و گرسنگی نیز از جمله استرس‌هایی هستند که سطوح ۵- هیدروکسی ایندول استیک اسید (۵-Hydroxyindoleacetic acid: 5-HIAA) را در مغز افزایش می‌دهند (۲۲). بنابراین به نظر می‌رسد که کاهش میزان سروتونین مغزی یکی از دلایل ابتلا به افسردگی در حیوانات تحت استرس بی‌حرکتی در مطالعه حاضر باشد. از سوی دیگر پژوهش‌های گسترده واسطه‌گری رفتارهای اضطرابی و افسردگی توسط سیستم‌های مختلف نوروترنسمیتری از جمله گیرنده‌های سروتونرژیک را به اثبات رسانده است (۲۳). مطالعات اخیر نیز بر دخالت گیرنده‌های HT1A۵ در مکانیسم عملکرد داروهای ضدافسردگی تمرکز کرده‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که گیرنده‌های HT1A۵ در اختلالات روانی مانند اسکیزوفرنی و افسردگی دخیل می‌باشند (۲۴). در برخی مطالعات نیز کاهش سطوح گیرنده‌های HT1A۵ و افزایش سطوح گیرنده‌های HT2A۵ در مغز بیماران مبتلا به اختلال افسردگی ماژور کشف شده است (۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که مهار منتشر گیرنده‌های HT2A۵ اثرات شبه ضدافسردگی را در تست شنای اجباری اعمال می‌کند (۲۵).

هم‌چنین در تحقیقات Greenway و همکاران گزارش شده است که گیرنده‌های سروتونینی HT1A۵ و HT2۵ در ارتباط با اختلال افسردگی هستند. بنابراین آگونیست‌های HT1A۵ و آنتاگونیست‌های HT2۵ از جمله داروهای موثر در درمان افسردگی می‌باشند و داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای از جمله داروهایی هستند که از طریق افزایش حساسیت گیرنده‌های پس‌سیناپسی HT1A۵، انتقال سروتونین را افزایش می‌دهند. هم‌چنین گزارش شده است که برخی از ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای مانند ایمی‌پرامین و آمی‌تریپتیلین، علاوه بر نقش آن‌ها به عنوان آگونیست گیرنده‌های HT1A۵، به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های HT2۵ نیز عمل می‌کنند. از سوی دیگر یافته‌های آن‌ها حاکی از آن است که داروی سیپروهپتادین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های HT1A۵ و HT2۵ عمل می‌کند (۲۶). بنابراین این احتمال وجود دارد که اثرات ضدافسردگی خفیف داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین از طریق تاثیر این داروها بر روی سیستم نوروترنسمیتری سروتونین باشد و به نظر می‌رسد که داروی ایمی‌پرامین به ترتیب از طریق اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی خود بر گیرنده‌های HT1A۵ و HT2۵ اثرات ضدافسردگی خفیف خود را اعمال کرده باشد.

هم‌چنین نتایج این مطالعه نشان داد که در اختلال افسردگی، حالت استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود. آزمون‌های بیوشیمیایی مانند اندازه‌گیری MDA به عنوان شاخصی برای پراکسیداسیون لیپیدها و اندازه‌گیری سطح فعالیت آنزیم کاتالاز، این امر را تایید می‌کنند. نتایج این مطالعه حاکی از افزایش سطح MDA در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و کاهش سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکمپ گروه تحت استرس است. این نتایج مطابق با یافته‌هایی است که از سایر مطالعات به دست آمده است. مطالعات اخیر پیشنهاد کرده‌اند که استرس اکسیداتیو، نقش قابل توجهی در افسردگی ناشی از استرس بازی می‌کند (۲۷). مورتی و همکاران با

www.SID.ir

Archive of SID

استفاده از موش‌های تحت استرس، نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم کاتالاز (CAT) و آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (GR) در هیپوکمپ و فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز در قشر مغز کاهش پیدا می‌کند که بیانگر تغییر در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان در سیستم عصبی این جانوران است (۲۸). بنابراین به نظر می‌رسد که افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکمپ، یکی دیگر از دلایل پیشرفت افسردگی در گروه تحت استرس در مطالعه حاضر باشد. با این وجود تجویز داروهای ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین سبب کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در بافت هیپوکمپ گردید که در رابطه با تاثیر مثبت داروهای ضدافسردگی بر پارامترهای استرس اکسیداتیو نیز مطالعات گسترده‌ای وجود دارد. در تحقیقی توسط رئوس و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان داده شده است که تزریق داخل صفاقی ایمی‌پرامین در دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم به صورت حاد (یک روز) و مزمن (۱۴ روز)، منجر به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و اکسیداسیون پروتئین در هیپوکمپ شده و از طرفی نیز فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) افزایش یافته است (۲۹) که با مطالعه ما هم‌خوانی دارد و احتمال می‌رود که متعادل کردن پارامترهای استرس اکسیداتیو یک اثر مثبت از عملکرد درمانی داروهای ضدافسردگی باشد. هم‌چنین در تحقیق دیگری نیز نشان داده شده است که تجویز داروی ایمی‌پرامین سبب افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی در مغز موش‌ها می‌گردد که با یافته‌های تحقیق حاضر در تناقض است (۳۰). این نتایج متناقض را می‌توان به نژاد حیوانات، دوز دارو و طول دوره درمان نسبت داد. در صورتی که در رابطه با تاثیر داروی سیپروهپتادین بر میزان پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنزیم کاتالاز گزارشی منتشر نشده است. اما از آن‌جایی که در این مطالعه سیپروهپتادین موجب بهبود خفیف رفتار شبه‌افسردگی شد، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که سیپروهپتادین تا حدی می‌تواند باعث نرمال‌سازی شاخص‌های استرس اکسیداتیو شود و در نتیجه کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه تحت استرس، به این صورت قابل توجیه می‌باشد. بنابراین نتایج حاصل از این پژوهش تأیید کننده نقش آنتی‌اکسیدانی و ضدافسردگی داروهای ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین در بهبود آسیب‌های هیپوکمپی ناشی از استرس می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در نتیجه‌گیری کلی می‌توان اظهار داشت که استرس مزمن بی‌حرکتی از طریق افزایش میزان شاخص‌های استرس اکسیداتیو و کاهش میزان سروتونین سیناپسی در مغز سبب بروز رفتار شبه‌افسردگی در موش‌های صحرایی شده است. هم‌چنین یافته‌های حاصل از مقایسه اثرات داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین برای اولین بار، نشان داد که هر چند، تجویز داروهای ایمی‌پرامین یا سیپروهپتادین به حیوانات تحت استرس، با کاهش میزان شاخص‌های استرس اکسیداتیو سبب بهبود افسردگی گردید اما اثرات درمانی این داروها در حد مطلوب و معنی‌دار نبود که این نتایج را می‌توان به طول دوره درمان یا دوز مورد استفاده برای این داروها به خصوص داروی ایمی‌پرامین نسبت داد. بنابراین توصیه می‌شود که در تحقیقات آتی اثرات دوزهای مختلف داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین بر سیستم نوروترنسمیتری سروتونین در مدل‌های افسرده بررسی شود و موثرترین دوز جهت استفاده و درمان تعیین گردد. با توجه به این که داروی ایمی‌پرامین به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های HT2A و آگونیست گیرنده‌های HT1A عمل می‌کند بنابراین اثرات ضدافسردگی داروی ایمی‌پرامین از این نظر قابل توجیه است. از سوی دیگر اثرات ضدافسردگی داروی سیپروهپتادین به تنهایی از طریق آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های HT2A اثبات می‌گردد چرا که این دارو جزو دسته دارویی آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های HT2A می‌باشد و مهار اثرات ضدافسردگی داروی ایمی‌پرامین در صورت تجویز همزمان با سیپروهپتادین نیز به وسیله آنتاگونیزه کردن گیرنده‌های HT1A توسط سیپروهپتادین قابل توجیه است. با این حال در نهایت تحقیقات بیشتر انجام در زمینه روشن شدن مکانیسم عمل دقیق داروهای ایمی‌پرامین و سیپروهپتادین بر سیستم سروتونرژیک مغز در سطح مولکولی پیشنهاد می‌شود.

قدردانی

یافته‌های پژوهش حاضر از پایان نامه کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی جانوری خانم راضیه بایراملو با شماره ۵۹-۲ ع استخراج گردیده است. بدین وسیله نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مدیریت محترم دانشکده علوم و معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه به خاطر همکاری و حمایت‌های مالی ابراز می‌دارند.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Zhu S, Shi R, Wang J, Wang JF, Li XM. Unpredictable chronic mild stress not chronic restraint stress induces depressive behaviours in mice. *Neuroreport* 2014; **25**(14): 1151-1155. doi: 10.1097/WNR.0000000000000243
2. Sholehvar F, Takhshid MA, Rafiei M. Review of Metabolism, Transport and Role of Serotonin in the Body and the Relation between Serotonin and Diseases. *J Fasa Uni Med Sci* 2013; **3**(1): 9-17.
3. Bhattacharya SK, Bhattacharya D. Effect of restraint stress on rat brain serotonin. *J Biosci Sep* 1982; **4**(3): 269-274. doi: 10.1007/BF02702738
4. Artigas F. Serotonin receptors involved in antidepressant effects. *Pharmacol Ther* 2013; **137**(1): 119-131. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.09.006
5. Naumenko VS, Popova NK, Lacivita E, Leopoldo M, Ponimaskin EG. Interplay between serotonin 5-HT1A and 5-HT7 receptors in depressive disorders. *CNS Neurosci Ther* 2014; **20**(7): 582-590. doi: 10.1111/cns.12247
6. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Lower serum Vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord* 2000; **58**(3): 241-246. doi: 10.1016/S0165-0327(99)00121-4
7. Mehdizadeh M, Nahavandie A, Ebadie B, Shariatie T. The effect of nitric oxide on prefrontal cortex in the adult rat under immobilization stress. *J Gorgan Uni Med Sci* 2007; **9**(1): 5-13.
8. Shahin E, Gumuslu S. Immobilization stress in rat tissues: alternation in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmocol* 2007; **144**(4): 342-347. doi: 10.1016/j.cbpc.2006.10.009
9. Sharma NK, Sethy NK, Meena RN, Ilavazhagan G, Das M, Bhargava K. Activity-dependent neuroprotective protein (ADNP)-derived peptide (NAP) ameliorates hypobaric hypoxia induced oxidative stress in rat brain. *Peptide* 2011; **32**(6): 1217-1224. doi: 10.1016/j.peptides.2011.03.016
10. Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape analysis and late-life depression. *PLoS One* 2008; **3**(3): e1837. doi: 10.1371/journal.pone.0001837
11. Kumar A, Garg R. Protective effects of antidepressants against chronic fatigue syndrome-induced behavioral changes and biochemical alterations. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; **23**(1): 89-95. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00638.x
12. Zarrindast MR, Ghiasvand M, Homayoun H, Rostami P, Shafaghi B, Khavandgar S. Adrenoceptor mechanisms underlying imipramine-induced memory deficits in rats. *J Psychopharmacol* 2003; **17**(1): 83-88.
13. Pytka K, Podkowa K, Rapacz A, Podkowa A, Zmudzka E, Olczyk A, et al. The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in 4 antidepressant-like effect. *Pharmacol Rep* 2016; **68**(2): 263-274. doi: 10.1016/j.pharep.2015.08.007
14. Nagasawa M, Otsuka T, Yasua S, Furuse M. Chronic imipramine treatment differentially alters the brain and plasma amino acid metabolism in Wistar and Wistar Kyoto rats. *Eur J Pharmacol* 2015; **762**: 127-135. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.043
15. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of crocus sativus L and imipramine in the treatment of mild to moderate deppression: a pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2004; **4**: 12-16. doi: 10.1186/1472-6882-4-12
16. Gunja N, Collins M, Graudins A. A comparison of the pharmacokinetics of oral and sublingual cyproheptadine. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; **42**(1): 79-83. doi: 10.1081/CLT-120028749
17. Bryce GF, Jacoby JH. Paradoxical short-term effects of cyproheptadine on insulin and glucagon release in the rat. *Eur J Pharmacol* 1979; **54**(4): 349-357. doi: 10.1016/0014-2999(79)90064-5
18. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for 858 assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic 859 studies in mice. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; **29**(4-5): 571-625. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
19. Esterbauer H, Cheesman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. *Met Enzymol* 1990; **186**: 407-421. doi: 10.1016/0076-6879(90)86134-H
20. Aebi H. Catalse in vitro. *Met Enzymol* 1984; **105**: 121-126. doi: 10.1016/S0076-6879(84)05016-3

www.SID.ir

Archive of SID

21. Liu L, Zhou X, Zhang Y, Liu Y, Yang L, Pu J, et al. The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression. *Behav Brain Res* 2016; **305**: 148-156. doi: 10.1016/j.bbr.2016.03.005
22. Perveen T, Zehra SF, Haider S, Akhtar N, Haleem DJ. Effects of 2 hrs. Restraint stress on brain serotonin metabolism and memory in rats. *Pak J Pharm Sci* 2003; **16**(1): 27-33.
23. Bordukalo-Niksic T, Mokrovic G, Stefulj J, Zivin M, Jernej B, Cicin-Sain L. 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviors: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behav Brain Res* 2010; **213**(2): 238-245. doi: 10.1016/j.bbr.2010.05.002
24. Celada P, Victoria Puig M, Amargos-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004; **29**(4): 252-265.
25. Sibille E, Sarnyai Z, Benjamin D, Gal J, Baker H, Toth M. Antisense inhibition of 5-hydroxytriptamine 2A receptor induces an antidepressant-like effect in mice. *Mol Pharmacol* 1997; **52**(6): 1056-1063.
26. Greenway SE, Pack AT, Greenway FL. Treatment of Depression with Cyproheptadine. *Pharmacotherapy* 1995; **15**(3): 357-360.
27. Duda W, Curzytek K, Kubera M, Iciek M, Kowalczyk-Pachel D, Bilska-Wilkosz A, et al. The Effect of Chronic Mild Stress and Imipramine on the Markers of Oxidative Stress and Antioxidant System in Rat Liver. *Neurotox Res* 2016; **30**(2): 173-184. doi: 10.1007/s12640-016-9614-8
28. Moretti M, Colla A, Balen GO, dos Santos DB, Budni J, De Freitas AE, et al. Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. *J Psychiatr Res* 2012; **46**(3): 331-340. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.11.009
29. Reus GZ, Stringari RB, De Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Hallak JE, et al. Hermine and imipramine promote antioxidant activities in prefrontal cortex and hippocampus. *Oxid Med Cell Longev* 2010; **3**(5): 325-331. doi: 10.4161/oxim.3.5.13109
30. Omar ME, Abdel-Salam, Safaa M. The effect of different antidepressant drugs on oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice. *Excli J* 2011; **10**: 290-302.

www.SID.ir