

اثر ضد افسردگی تجویز کراتین و آلفالیپوئیک اسید در موش به دنبال تجویز سیکلوسپورین و اندازه گیری BDNF مغزی

آزاده مصری پور^۱، مهدی علی عمرانی^۱، ابوالفضل سالکی مهرجردی^۱

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

آزاده مصری پور: a_mesripour@yahoo.com

چکیده

هدف: سیکلوسپورین آ یک مهارکننده کلسی نورین است که به عنوان داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی استفاده می شود. مشکلات روان شناختی مانند افسردگی و اضطراب ممکن است در مصرف سیکلوسپورین رخ دهد. در این مطالعه اثرات ضد افسردگی کراتین به عنوان یک تنظیم کننده فسفوریلاسیون اکسیداتیو و آلفالیپوئیک اسید، به عنوان یک کوفاکتور برای زنجیره تنفسی میتوکندری به دنبال تجویز سیکلوسپورین بررسی گردید.

مواد و روش ها: از موش ماده (با وزن 27 ± 2 گرم) استفاده شد، زمان بی حرکتی فعالیت حرکتی در طول آزمون شنای اجباری (FST) به عنوان شاخص ناامیدی حیوانات اندازه گیری شد و سطح فاکتور BDNF در هیپوکامپ مغز نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. کراتین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت گاوآز و سیکلوسپورین (۲۰ میلی گرم/کیلوگرم)، گروه حامل (۲٪ اتانول در نرمال سالین) و آلفالیپوئیک اسید (۴۰ میلی گرم/کیلوگرم) به صورت تزریقی، برای ۶ روز متوالی تجویز شد و آزمایشات در روز هفتم انجام شد. فلوکستین به عنوان دارو برای گروه کنترل مثبت به کار رفت.

یافته ها: فعالیت حرکتی در بین گروه های مورد بررسی تفاوت معنی داری در تست لوکوموتور نداشت. گروه سیکلوسپورین زمان بی حرکتی را در طول آزمون شنای اجباری ($13/6 \pm 17/5$ ثانیه) در مقابل گروه حامل با زمان ($13/5 \pm 30/9$ ثانیه و $p=0/0364$) افزایش داد که نشان دهنده اثر افسردگی است. به دنبال درمان حیوانات با آلفالیپوئیک اسید ($100 \pm 15/9$ ثانیه و $p=0/020$) یا کراتین ($93/5 \pm 19/6$ ثانیه و $p=0/009$)، میزان بی حرکتی در مقایسه با گروه سیکلوسپورین به صورت قابل توجهی کاهش یافته است. مصرف هم زمان آلفالیپوئیک اسید و کراتین اثر سینرژیست بر میزان بی حرکتی ($12/2 \pm 2/59$ ثانیه و $p<0/001$) در مقابل گروه سیکلوسپورین نشان داد. به طور غیرمنتظره ای گروه سیکلوسپورین سطح BDNF را افزایش داد (1059 ± 81 pg/mg پروتئین و $p=0/0093$ در مقابل گروه حامل). مصرف هم زمان آلفالیپوئیک اسید و کراتین و آلفالیپوئیک اسید تنها به طور قابل توجهی سطح BDNF را در مقایسه با گروه سیکلوسپورین کاهش داد، گروه کراتین به تنهایی تغییری در نتیجه ایجاد نکرد.

نتیجه گیری: اثر افسردگی ناشی از سیکلوسپورین تا حدی به اختلال عملکرد میتوکندری و سمیت عصبی مربوط است، از آنجایی که آلفالیپوئیک اسید و کراتین، اثر آنتی اکسیدان میتوکندری دارند، از این اثر جلوگیری می کنند. از طرف دیگر، سطح BDNF به دنبال تجویز سیکلوسپورین افزایش و آلفالیپوئیک اسید مشابه فلوکستین از این اثر جلوگیری کرد.

واژه های کلیدی: سیکلوسپورین، افسردگی، کراتین، آلفالیپوئیک اسید، فاکتور نوروتروفیک مغز



Creatine and Alpha-lipoic Acid Antidepressant-like Effect in Mice Following CyclosporineA Administration, and The Level of BDNF

Azadeh Mesripour¹, Mehdi Aliomran¹, Abolfazl Saleki Mehrjardi¹

¹- Department of Pharmacology and Toxicology, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Azadeh Mesripour: a_mesripour@yahoo.com

Introduction: CyclosporinA (CYA) is a calcineurin inhibitor that is used as an immunosuppressive drug. Psychological problems such as depression and anxiety may occur while taking cyclosporine. In this study, the antidepressant effects of creatine as a regulator of oxidative phosphorylation and alpha-lipoic acid (ALA), as a cofactor for the mitochondrial respiratory chain, were investigated following the administration of cyclosporine.

Methods and Materials: Female mice (weighing 27 ± 2 g) were used, evaluating the locomotor activity immobility time during the forced swimming test (FST) was measured as an indicator of animal despair, and hippocampal Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level was evaluated. CYA (20 mg/kg) IP vehicle (2% EtOH/normal saline), creatine 10 mg/kg gavage feeding tube, and ALA 40 mg/kg IP were administered for 6 consecutive days, and the tests were performed on day 7. Fluoxetine was chosen for the control-positive group.

Results: The locomotor activity was not significantly different among the study groups. CYA increased immobility time during FST (175.1 ± 13.16 s, vs. vehicle 130.9 ± 13.5 s, $p=0.0364$) that indicates a depressive-like effect, and by treating the animals with ALA (100 ± 15.9 s, $p=0.020$) or creatine (93.5 ± 16.6 , $p=0.009$) as fluoxetine the immobility time significantly decreased compared to CYA. ALA and creatine co-administration showed a synergy effect on immobility time (12.2 ± 2.59 s, $p<0.001$ vs CYA). Unexpectedly, CYA increased BDNF level (1059 ± 81.0 pg/mg protein, vs vehicle $p=0.0093$). ALA and ALA, creatine co-administration significantly reduced BDNF levels compared with CYA, creatine alone did not change the result.

Conclusion: CYA-induced depressive-like effect is partly related to mitochondrial dysfunction and neurotoxicity since it was prevented by mitochondrial antioxidant ALA and creatine. On the other hand, the BDNF level increased following CYA administration, and AIA similar to fluoxetine prevented this effect.

Keywords: Cyclosporine, depression, creatine, alpha-lipoic acid, brain-derived neurotrophic factor

