

Research Paper:

Effects of Oleuropein on Depression Caused by Chronic Stress in Mice

Maede Jafari¹ , Zahra Houshmandi¹ , Gelavij Mahmoodi² 

1. Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.

2. Department of Biology, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.



Citation Jafari M, Houshmandi Z, Mahmoodi G. Effects of Oleuropein on Depression Caused by Chronic Stress in Mice. Qom University of Medical Sciences Journal. 2021; 15(8):564-573. <http://dx.doi.org/10.32598/qums.15.8.2312.1>

 <http://dx.doi.org/10.32598/qums.15.8.2312.1>



Received: 11 Apr 2021

Accepted: 11 Sep 2021

Available Online: 01 Oct 2021

Keywords:

Oleuropein, Depression, Chronic stress, Interleukin-6, Metabotropic glutamate receptor type 1As in et latem

ABSTRACT

Background and Objectives Depression is still one of challenging, and widely encountered disorders with complex etiology. Recently the role of healthy diet and olive oil in ameliorating depression has been claimed. This study was designed to explore the effects of oleuropein on depression induced by chronic stress in mice.

Methods To induce chronic stress Chronic Restraint Stress (CRS) mice immobilized in restrainer 2 hours; for 2 weeks then an foot electric shock (2 minutes 0.5mA) were used. Mice under chronic stress were randomly divided into 5 groups; including control group (under chronic stress receiving normal saline), intervention groups (under acute stress receiving oleuropein at doses of 7.5, 15 and 30 mg/kg and positive control (under chronic stress receiving diazepam). Then the expression of 6-interleukin (6- IL) and Metabotropic Glutamate Receptor (mGluR1) were measured, Forced Swimming Test (FST) and Tail Suspension Test (TST) were recorded.

Results In CRS mice, at the dose of oleuropein at 15 mg/kg, the duration of immobility significantly reduced in tail suspension test and doses of 15 and 30 mg/kg of oleuropein significantly decreased the immobility time in forced swimming test ($P < 0.05$) Oleuropein also decreased the expression of 6- IL and mGluR1.

Conclusion According to our results, it seems that reducing the expression of 6- IL and mGluR1 may induce the effect of oleuropein on depressive-like behaviors in mice under chronic stress disorder.

*** Corresponding Author:****Zahra Houshmandi, PhD.****Address:** Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.**Tel:** +98 (912) 6342103**E-Mail:** zhoushmandi@yahoo.com

مقاله پژوهشی:

بررسی اثرات اولئوروپین بر افسردگی ناشی از استرس مزمن در موش سوری

ماتده جعفری^۱، زهرا هوشمندی^۱، گلاویژ محمودی^۲

۱. گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

۲. گروه زیست شناسی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی هنوز هم یکی از اختلالات چالش برانگیز و گسترده با علل پیچیده است. اخیراً نقش رژیم غذایی سالم و روغن زیتون در بهبود افسردگی ادعا شده است. این مطالعه به منظور بررسی اثرات حفاظتی اولئوروپین بر افسردگی ناشی از استرس مزمن در موش سوری طراحی شده است.

روش بررسی: جهت القای استرس مزمن (Chronic Restraint Stress (CRS) موش‌ها به مدت دو هفته، روزانه دو ساعت در معرض استرس بی‌حرکتی در دستگاه Restrainer و سپس دو دقیقه شوک الکتریکی با قدرت نیم میلی‌آمپر قرار گرفتند. موش‌های تحت استرس مزمن در پنج گروه شامل کنترل (دریافت‌کننده حلال دارو)، درمان (اولئوروپین در دُزهای ۷/۵، پانزده و سی میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کنترل مثبت (دیازپام) قرار گرفتند. سپس بیان ژن اینترلوکین-۶ و گیرنده متابوتروپیک نوع یک گلوتمات (mGluR1) بررسی شد. تست رفتاری شامل تست شنای اجباری و معلق ماندن از دم بود.

یافته‌ها: در موش‌های CRS دُز پانزده میلی‌گرم بر کیلوگرم اولئوروپین سبب کاهش معناداری حرکتی در آزمون معلق ماندن از دم و دُزهای پانزده و سی میلی‌گرم بر کیلوگرم آن سبب کاهش معناداری حرکتی در آزمون شنای اجباری شد ($P < 0.05$). اولئوروپین همچنین سبب کاهش بیان ژن اینترلوکین-۶ و گیرنده متابوتروپیک نوع یک گلوتمات (mGluR1) در موش‌های CRS شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، به نظر می‌رسد که کاهش بیان ژن اینترلوکین و گیرنده متابوتروپیک نوع یک گلوتمات ممکن است در اثرات اولئوروپین بر رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های تحت استرس مزمن مؤثر باشد.

تاریخ دریافت: ۲۲ فروردین ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۲۰ شهریور ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۰۹ مهر ۱۴۰۰

کلیدواژه‌ها:

اولئوروپین، افسردگی، استرس مزمن، اینترلوکین-۶، گیرنده متابوتروپیک نوع یک

مقدمه

اختلال افسردگی ماژور، یک اختلال روانی رایج است که بر سلامت و کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد و با مشکلات روانی، اجتماعی، جسمی و همچنین تمایل به خودکشی در ارتباط است [۱]. افسردگی یک الگوی بیولوژیکی پیچیده دارد که شامل عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی است و علاوه بر آن، عوامل تنش‌زای محیطی مختلف در آن دخالت دارند [۲].

مشاهده شده است که افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال مواجهه با استرس فیزیکی یا روانی سبب تسریع تولید گلوکز از طریق فرایندهای گلوکونئوزنز، گلیکوزنز و لیپولیز [۳] می‌شود. نه تنها افزایش نرخ متابولیسم سلولی سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود [۴]، بلکه

گلوکوکورتیکوئیدها نیز نقش مستقیم یا غیرمستقیمی در افزایش رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو دارند که در نهایت می‌تواند سبب آسیب و مرگ سلول‌های عصبی شود [۲].

علاوه بر این، گزارش شده است که افزایش سطوح سرمی گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال استرس سبب افزایش سطوح گلوتمات در برخی نواحی مغز از قبیل کورتکس، تالاموس، استراتوم، آمیگدالا و هیپوکامپ می‌شود [۳]. فعالیت زیاد نوروترانسمیتر گلوتمات در برخی نواحی لیمبیک و کورتیکال مغز با رفتارهای شبه اضطرابی و افسردگی همراه است [۴] و درمان توسط آنتاگونیست‌های گلوتماترژیک اثرات ضداضطرابی و افسردگی در موش‌های در معرض استرس مزمن نشان می‌دهد [۵، ۶].

امروزه محققان به دنبال یافتن ترکیبات دارویی با چندین

* نویسنده مسئول:

دکتر زهرا هوشمندی

نشانی: سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد سنندج، گروه زیست شناسی.

تلفن: ۰۳۳۲۱۰۳ (۹۱۲) ۹۸

رایانامه: zhoushmandi@yahoo.com

اخیراً نقش استرس اکسیداتیو در پاتوزنر بیماری‌های نورودژنراتیو و عصبی روانی همانند اسکیزوفرنی و اختلال افسردگی و اضطراب نشان داده شده است. مصرف بالای اکسیژن، حضور مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی نسبتاً ضعیف، مغز را نسبت به استرس اکسیداتیو بسیار حساس ساخته است. آسیب اکسیداتیو نوکلئیک اسیدها، پروتئین‌ها و لیپیدهای غشای سلول‌های عصبی سبب کاهش نفوذپذیری غشای سلولی، غیرفعال شدن رسپتورها، آنزیم‌ها و کانال‌های یونی و آسیب سلول‌های عصبی می‌شود [۱۲].

بنابراین به دلیل نقش آنتی‌اکسیدانی اولئوروپین [۱۵] و با توجه به اینکه تا کنون اثرات ضد افسردگی اولئوروپین در مدل استرس مزمن بررسی نشده است. مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثرات حفاظتی اولئوروپین بر افسردگی ناشی از استرس مزمن طراحی شد.

روش بررسی

حیوانات آزمایشگاهی و گروه‌بندی

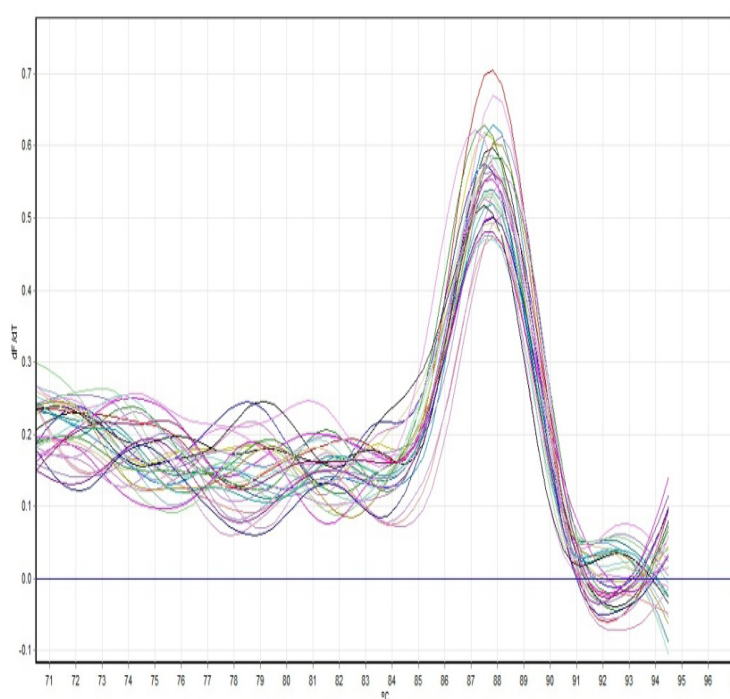
تعداد چهل موش سوری نر در محدوده سنی ۸-۶ هفته و محدوده وزنی ۲۵-۳۰ گرم از انستیتو پاستور تهران، ایران تهیه و در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و در شرایط دوازده ساعت تاریکی و دوازده ساعت روشنایی با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان نگهداری شدند. به منظور القای استرس از روش استاندارد بی‌حرکتی و همچنین مواجهه با شوک الکتریکی استفاده شد.

مکانیسم هستند تا بتوانند با اثرگذاری بر مکانیسم‌های مختلف دخیل در آسیب و مرگ سلول‌های عصبی از پیشرفت و توسعه اختلالات خلقی ممانعت کنند [۷]. یافته‌های محققان نشان داده است که ترکیبات طبیعی با فعالیت ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی، اهمیت بالایی در ممانعت از مرگ نورون‌ها و اختلال عملکرد سیستم عصبی مرکزی نشان می‌دهند. [۷، ۸].

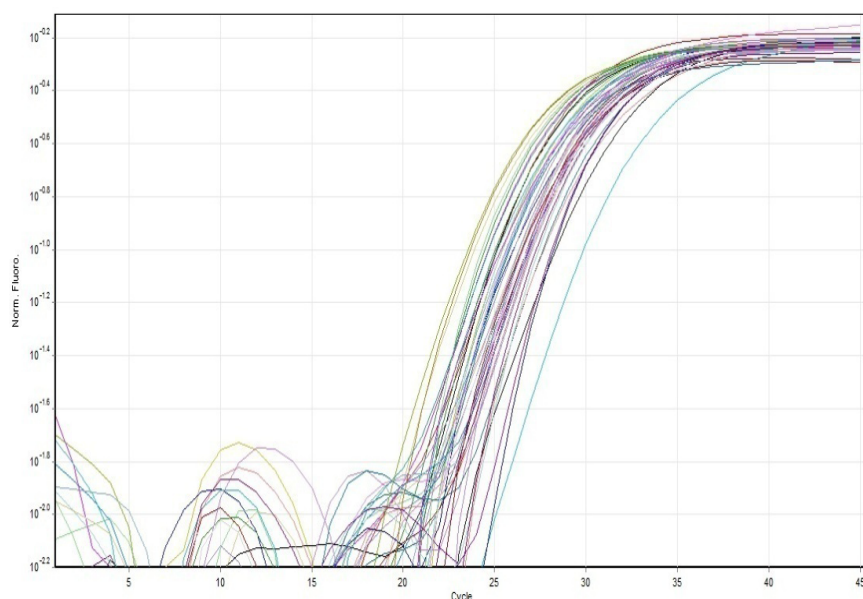
آزمایشات بالینی نشان داده که رژیم غذایی مدیترانه‌ای با بروز کم افسردگی و سطح بالای فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز ارتباط دارد. یکی از روغن‌هایی که به طور گسترده در رژیم غذایی مدیترانه‌ای استفاده می‌شود، روغن زیتون است که مهم‌ترین عامل در بهبود علائم افسردگی است [۹].

اولئوروپین فعال‌ترین ماده فعال فنلی در روغن زیتون در نظر گرفته می‌شود. اولئوروپین دارای فعالیت‌های فارماکولوژیکی متنوعی است، از جمله فعالیت‌های ضدالتهابی، ضدآترواسکلروتیک، ضدسرطان، ضدویروس و ضد میکروبی [۱۰].

اولئوروپین دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی و وابسته به دُز است [۱۲]. این ماده توانایی پاک کردن اکسید نیتریک، کاهش سطح ROS و RNS و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدها را در مدل‌های مختلف ایسکمی دارد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی اولئوروپین را می‌توان از نظر توانایی آن در شلاته کردن یون‌های فلزی، مهار آنزیم‌های التهابی، مانند لیپواکسیژنازها و کاهش واسطه‌های التهابی، مانند فاکتور نکروز تومور- α ، فاکتور هسته‌ای-KB و اینترلوکین (IL-1 β) و اینترلوکین ۶ توضیح داد [۱۱].



تصویر ۱. نمودار منحنی ذوب ژن



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۲. نمودار تکثیر ژن

می‌شود، به طور قراردادی قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی حرکت شدن محسوب می‌شود. تمام نمونه‌ها به وسیله یک فرد زمان‌گیری می‌شود. کل آزمایش شنای اجباری هفت دقیقه است. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده است، زمان بی حرکتی ثبت نمی‌شود، بلکه زمان بی حرکتی برای پنج دقیقه بعدی اندازه‌گیری می‌شود [۱۴].

آزمون معلق ماندن دم

در این مطالعه از آزمون معلق ماندن دم استفاده شد. بدین منظور از پایه‌های فلزی به ارتفاع هفتاد سانتی‌متر استفاده شده و بین دوپایه فلزی یک ریسمان پنجاه سانتی‌متری در امتداد طولی کشیده شد. دم موش‌ها توسط یک بند بسته‌شده و حیوان از دم آویخته شد. سپس آزمون با یک حرکت شدید موش آغاز شد.

زمانی که حیوان کاملاً بی حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل بود، به عنوان مدت زمان بی حرکتی در نظر گرفته شد. کل زمان معلق بودن دم پنج دقیقه بود که دو دقیقه اول جهت تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته شد و در پنج دقیقه بعد مدت زمان بی حرکتی توسط کرنومتر و بر حسب ثانیه محاسبه شد [۱۵].

اندازه‌گیری بیان ژن $TNF-\alpha$, $mGluR1$

استخراج RNA توسط کیت تهیه‌شده از شرکت آکوزل کره جنوبی انجام شد. با اندازه‌گیری غلظت RNAهای استخراج‌شده، در هر نمونه، حجمی از آن که معادل هزار نانوگرم RNA است برای سنتز cDNA برداشته شد. سپس سنتز cDNA توسط کیت شرکت SCIENTIFIC Thermo انجام شد (تصویر شماره ۱).

موش‌ها روزانه به مدت دو ساعت در دستگاه Restrainer که از نظر حرکتی، آب و غذا محدودیت ایجاد می‌کند، قرار گرفتند. بعد از آن به موش‌ها شوک الکتریکی با قدرت نیم میلی‌آمپر به مدت دو دقیقه (هر دفعه یک ثانیه با ده ثانیه استراحت بین هرکدام) داده شد. جهت ایجاد استرس مزمن این روند روزانه به مدت دو هفته تکرار شد. تجویز دارو یک ساعت قبل از القای استرس صورت گرفت. درنهایت دو ساعت بعد از آخرین القای استرس، آزمون‌های رفتاری صورت گرفت. موش‌ها در پنج گروه هشت‌تایی شامل گروه کنترل (دریافت‌کننده حلال دارو) و گروه‌های دریافت‌کننده اولئوروپین در دُزهای ۷/۵، پانزده و سی میلی گرم بر کیلوگرم و دیازپام قرار گرفتند [۱۳].

آزمون شنای اجباری

این آزمون، یکی از معتبرترین و رایج‌ترین آزمون‌های حیوانی برای بررسی افسردگی است [۱۷]. بر اساس نظریه درماندگی آموخته‌شده مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه‌گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می‌کند و درمانده و بی حرکت می‌شود.

برای اندازه‌گیری زمان بی حرکتی، مجموعه زمان‌هایی که جانور بی حرکت می‌ماند را طی یک محدوده زمانی مشخص ثبت می‌کنند. افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می‌گیرند.

روش آزمایش به این صورت است که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ و عرض دوازده با ارتفاع پانزده سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه پر و حیوان از ارتفاع بیست سانتی‌متری و به ملایمت درون آب قرار داده

جدول ۱. توالی پرایمرهای به کاررفته در آزمایش و برنامه داده شده به دستگاه

Gens	Forward	Reverse
Il-6	5' - GGTACATCCTCGACGGCATCT 3'	5' GTGCCTCTTTGCTGCTTTTAC 3'
mGluR1	GAT CTA ACC CCC TAC ACC AAG	AGA CAC ATC ACG AAC ATC ATC

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

ماندن از دم شد ($P=0/023$) (تصویر شماره ۳). ارتباط معناداری بین سایر گروه‌ها با یکدیگر وجود نداشت.

با توجه به نتایج این مطالعه در موش‌های تحت استرس مزمن دُز سی میلی گرم بر کیلوگرم اولئوروپین بیان IL-6 را کاهش داد ($P=0/012$) (جدول شماره ۲). ارتباط معناداری بین سایر گروه‌ها با همدیگر وجود نداشت.

نتایج نشان داد در موش‌های تحت استرس مزمن دُز ۷/۵ و سی میلی گرم بر کیلوگرم اولئوروپین بیان mGluR1 را کاهش داد ($P=0/020$ و $P=0/033$) (جدول شماره ۴). ارتباط معناداری بین سایر گروه‌ها با همدیگر وجود نداشت.

بحث

طبق تحقیقاتی که در ایران انجام گرفته، حدود هفت میلیون نفر از مردم از افسردگی رنج می‌برند و حدود ۱۵-۲۵ درصد جمعیت کشور افسردگی را در حد خفیف تا شدید تجربه می‌کنند. به علاوه افسردگی موجب افزایش خطر خودکشی می‌شود. میزان خطر خودکشی در افسردگی بیش از سایر اختلالات اضطرابی است [۱۴]؛ بنابراین در مطالعه حاضر به بررسی نقش اولئوروپین

واکنش ریل تایم پی‌سی‌آر در حجم نهایی ده میکرولیتر در دستگاه کوربت سیصد انجام شد. ژن رفرنس بتا اکتین انتخاب شد. توالی پرایمرهای به کاررفته در آزمایش و برنامه داده شده به دستگاه در جدول شماره ۱ آمده است. پس از انجام ریل تایم پی‌سی‌آر، CT مخصوص هر ژن از دستگاه استخراج و آنالیزهای بیان ژن‌ها به روش $\Delta\Delta CT$ انجام شد.

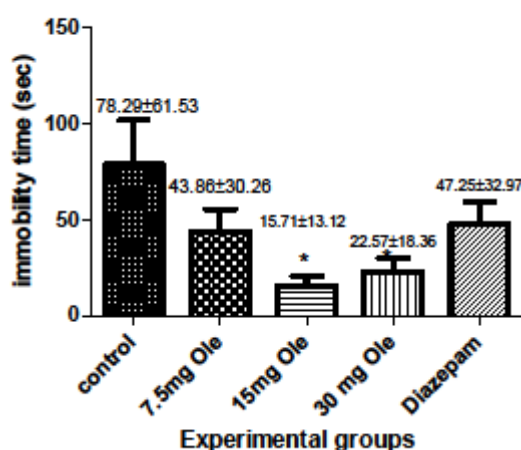
تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌های مطالعه از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ تجزیه و تحلیل شد. آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن آزمون تعقیبی توکی جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شد و مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در موش‌های تحت استرس مزمن، دُز پانزده میلی گرم در موش‌های تحت استرس مزمن دُز پانزده و سی میلی گرم اولئوروپین سبب کاهش معنادار بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شد ($P=0/0047$ و $P=0/0053$) (تصویر شماره ۲). ارتباط معناداری بین سایر گروه‌ها با همدیگر وجود نداشت.

اولئوروپین سبب کاهش معنادار بی‌حرکتی در آزمون معلق

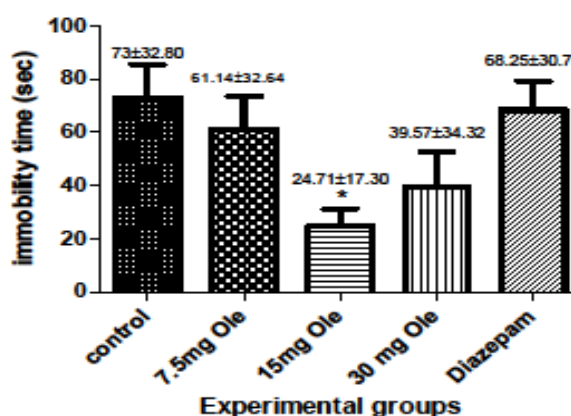
FST chronic stress



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۴. اثر دیازپام و دُزهای مختلف اولئوروپین بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در موش‌های تحت استرس مزمن (B) *نشان‌دهنده اختلاف معنادار با گروه تحت استرس ($P>0/05$)

TST chronic stress



مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

تصویر ۳. اثر دیازپام و دُزهای مختلف اولئوروپین بر مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن از دم در موش‌های تحت استرس مزمن (B) *نشان‌دهنده اختلاف معنادار با گروه تحت استرس ($P>0/05$)

جدول ۲. اثر دُزهای مختلف اولئوروپین و دیازپام بر بیان ژن گیرنده mGluR1 در موش‌های تحت استرس مزمن

بیان ژن گیرنده mGluR1	گروه‌های آزمایشی
۰/۰۸	OLEO 7.5 mg/kg
۰/۷	OLEO 15 mg/kg
۲/۲۶	OLEO 30 mg/kg
۱/۱۲	Diazepam

مجله
دانشگاه علوم پزشکی قم

حیوانی نشان داده که قرار گرفتن در معرض استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی با افزایش معنادار سطوح مارکرهای التهابی همانند فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، IL-1 β ، فعال شدن فاکتور هسته کاپا (NF-KB) و افزایش بیان mRNA نیتریک اکسید سنتتاز در هیپوکامپ همراه است.

NF-KB توسط IL-1 β و سایر سیتوکین‌های التهابی در سلول‌های ایمنی محیطی و همچنین نوروها فعال شده و سبب فعال‌سازی آنزیم‌های پیش‌التهابی همانند نیتریک اکسید سنتتاز، سیکلوکسی‌ژناز و سایر سیتوکین‌های التهابی می‌شود. این تغییرات در تعامل با یکدیگر سبب کاهش نورون‌ز و تغییرات محور نورواندوکرین شده و زمینه را برای بروز رفتارهای شبه افسردگی و اضطراب فراهم می‌کنند [۱۹]. در تأیید این مطلب مشاهده شده است که تزریق TNF- α ، IL-1 β ، IL-6، و لیپوپلی‌ساکارید به موش‌های صحرایی سبب افزایش سطوح گلوکوکورتیکوئیدها و بروز رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب می‌شود [۲۰، ۲۱].

شیوع بالاتر افسردگی در افراد مبتلا به هیپاتیت C یا سرطان که تحت ایمنی درمانی با IL-2 و TNF- γ قرار می‌گیرند نیز تأییدکننده نقش التهاب نورونی در بروز اختلالات سایکولوژیک است [۲۲]. در مطالعات بالینی گزارش شده که افراد افسرده دارای سطوح بالاتری از فاکتورهای التهابی همانند IL-6 و TNF- α در مقایسه با افراد سالم هستند [۲۳] و داروهای ضدالتهابی همانند دگزامتازون قادرند علائم افسردگی را در بیماران مبتلا به افسردگی مازور بهبود بخشند [۲۴].

در مطالعه حاضر اولئوروپین در هر سه دُز کاهش معناداری در بیان ژن IL-6 در موش‌های تحت استرس حاد ایجاد کرد. در موش‌های تحت استرس مزمن نیز اولئوروپین در دُز سی میلی‌گرم سبب کاهش بیان ژن IL-6 شد. در موش‌های دیابتی نیز مشاهده شد که دریافت روزانه عصاره برگ زیتون سبب کاهش بیان ژن‌های IL-6، IL-1 β و TNF- α در سلول‌های چربی می‌شود [۲۵].

به دنبال استرس مزمن و تماس مداوم با گلوکوکورتیکوئیدها مسیرهای سیگنالینگ متعدد دیگری نیز در بروز علائم افسردگی و سایر اختلالات سایکولوژیک تحت تأثیر قرار می‌گیرند، از جمله

بر رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های تحت استرس مزمن پرداخته شد.

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که در موش‌های تحت استرس مزمن دُز پانزده میلی‌گرم اولئوروپین سبب کاهش معنادار بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن از دم، دُزهای پانزده و سی میلی‌گرم اولئوروپین سبب کاهش معنادار بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شد.

به طور کلی نتایج بررسی حاضر حاکی از اثربخشی مناسب اولئوروپین بر رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های تحت استرس مزمن است و دُز سی میلی‌گرم آن اثربخشی بهتری نشان داده است. هم‌راستا با نتایج ما در یک بررسی درمان و پیش‌درمان موش‌های رزپینه توسط اولئوروپین (ده میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش معناداری بی‌حرکتی آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن از دم شد [۱۶].

در بخش دیگری از این تحقیق مشاهده شد که اولئوروپین باعث کاهش بیان ژن اینترلوکین ۶ و ژن گیرنده متابوتروپیک نوع ۱ گلوتامات شد. مسیر سیگنالینگ گلوتاماترژیک نقش مهمی در انعطاف‌پذیری سیناپسی، عملکرد حافظه و واسطه اضطراب و افسردگی دارد. شواهد حاصل از مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض استرس یا تجویز گلوکوکورتیکوئیدها به سرعت باعث آزاد شدن گلوتامات در مناطق مغزی مانند هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیشانی می‌شود.

همچنین گزارش شد که تغییرات غیرطبیعی قبل از تولد در گلوکوکورتیکوئیدهای در گردش خون، ناشی از استرس مادر یا تجویز گلوکوکورتیکوئیدهای برون‌زا، بیان mGluR1 را در سلول پورکینژ (PC) افزایش می‌دهد و رشد دندریتیک PC را کاهش می‌دهد [۱۷]؛ بنابراین به نظر می‌رسد که اثرات حفاظتی اولئوروپین در برابر افسردگی ناشی از استرس حاد در مطالعه ما به دلیل مدولاسیون Glutamatergic Signaling Pathway باشد.

محققان اخیراً بیان کرده‌اند که فرایندهای التهابی به دنبال عفونت، آسیب و استرس روانی نیز در پاتوفیزیولوژی رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب در مدل‌های جانوری و همچنین انسان نقش دارند [۱۸]. مطالعات صورت‌گرفته در مدل‌های

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سمنجن قرار گرفته است (کد اخلاق: IR.IAU.SDJ. REC.1399.057).

حامی مالی

این تحقیق هیچ گونه کمک مالی از سازمان های تأمین مالی در بخش های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش های پژوهش حاضر مشارکت داشته اند.

تعارض منافع

هیچ گونه تضاد منافی بین نویسندگان در این کار پژوهشی وجود ندارد.

مولکول های هدف می توان به فاکتور نسخه برداری هسته ای به نام Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) و رسپتورهای شبه تول (Toll-like Receptors (TLRs اشاره کرد. PPARY یک فاکتور نسخه برداری وابسته به لیگاند است که در اثر فعال شدن بیان ژن های هدف مرتبط با متابولیسم قند و چربی، فرایندهای التهابی و تمایز سلولی را تنظیم می کند. آگونیست های PPARY نقش ضد التهابی و اثربخشی در اختلالات متابولیک (مانند دیابت نوع ۲) دارند. با فعال شدن PPARY بیان فاکتورهای التهابی مانند TNF α و اینترلوکین ها کاهش می یابد [۲۶].

TLRs نقش مهمی در فعال کردن سیستم ایمنی ذاتی و پاسخ های التهابی محیطی و مرکزی دارند که این عملکرد را از طریق شناسایی درونزا و یا پاتوژن های بیرونی انجام می دهند. از بین این گیرنده ها یکی از مهم ترین آن ها TLR4 است و ثابت شده که فعال شدن این گیرنده در بروز بیماری های التهابی سیستم ایمنی مرکزی مانند آلزایمر، پارکینسون، دردهای نوروپاتیک و اخیراً افسردگی نقش دارد [۲۷].

این گیرنده در مغز بیشتر روی میکروگلیاها بیان می شود. در اثر فعالیت این گیرنده فاکتورهای نسخه برداری متعددی فعال می شوند که از جمله مهم ترین آن ها Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) است که در نهایت موجب افزایش سیتوکین های التهابی مانند IL-6، TNF α ، IL-1 β و COX2 می شود [۲۸]. در بیماران مبتلا به فشار خون بالا به مشاهده شده که تیمار توسط اولئوروپین سبب افزایش بیان PPAR α ، PPAR δ و PPAR γ و کاهش COX1 در گلبول های سفید خون می شود که رابطه معنادار با کاهش اکسیداسیون LDL دارد [۲۹].

در موش های تحت تیمار توسط LPS نیز اولئوروپین سبب کاهش iNOS و COX-2 و سیتوکین های التهابی همانند IL-1 β و NF- κ a از طریق مهار مسیر سیگنالینگ TLR و MAPK شد [۲۵]. به نظر می رسد اثرات حفاظتی اولئوروپین از طریق تأثیر بر بیان TLR4 و PPARY باشد و پیشنهاد می شود در مطالعات بعدی ارزیابی شود.

نتیجه گیری

در بررسی حاضر تجویز دزهای مختلف اولئوروپین به موش های تحت استرس مزمن سبب کاهش رفتارهای شبه افسردگی شد. کاهش بیان ژن mGluR1 و IL-6 نیز در موش های تحت استرس مزمن دریافت کننده اولئوروپین مشاهده شد؛ بنابراین به نظر می رسد اثرات ضد افسردگی و اضطراب اولئوروپین به دلیل کاهش التهاب مغزی و مودولاسیون مسیر سیگنالینگ گلوتامینرژیک باشد.

References

- [1] Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Halak JE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): A systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016; 6(3):193-213. [DOI:10.1177/2045125316638008] [PMID] [PMCID]
- [2] Zhao Y, Ma R, Shen J, Su H, Xing D, Du L. A mouse model of depression induced by repeated corticosterone injections. *Eur J Pharmacol*. 2008; 581(1-2):113-20. [DOI:10.1016/j.ejphar.2007.12.005] [PMID]
- [3] Teague CR, Dhabhar FS, Barton RH, Beckwith-Hall B, Powell J, Cobain M, et al. Metabonomic studies on the physiological effects of acute and chronic psychological stress in Sprague-Dawley rats. *J Proteome Res*. 2007; 6(6):2080-93. [DOI:10.1021/pr060412s] [PMID]
- [4] Ghanbarzadeh M, Heyat F. [Cellular and molecular mechanisms of the production of free radicals during exercise and their function on skeletal muscles (Persian)]. *J Adv Biomed Sci*. 2017; 7(1):1-11. <http://jabs.fums.ac.ir/article-1-1025-en.html>
- [5] Spiers JG, Chen HJC, Sernia C, Lavidis NA. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis induces cellular oxidative stress. *Front Neurosci*. 2015; 8:456. [DOI:10.3389/fnins.2014.00456] [PMID] [PMCID]
- [6] Lowy MT, Gault L, Yamamoto BK. Rapid communication: Adrenalectomy attenuates stress-induced elevations in extracellular glutamate concentrations in the hippocampus. *J Neurochem*. 1993; 61(5):1957-60. [DOI:10.1111/j.1471-4159.1993.tb09839.x] [PMID]
- [7] Amani M, Samadi H, Doosti MH, Azarfarin M, Bakhtiari A, Majidi-Zolbanin N, et al. Neonatal NMDA receptor blockade alters anxiety-and depression-related behaviors in a sex-dependent manner in mice. *Neuropharmacology*. 2013; 73:87-97. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2013.04.056] [PMID]
- [8] Li N, Liu RJ, Dwyer JM, Banasr M, Lee B, Son H, et al. Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(8):754-61. [DOI:10.1016/j.biopsych.2010.12.015] [PMID] [PMCID]
- [9] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. *J Nutr Biochem*. 2009; 21(5):374-80. [DOI:10.1016/j.jnutbio.2009.01.008] [PMID]
- [10] Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Estruch R, Salas-Salvadó J, Corella D, Covas MI, et al. Mediterranean dietary pattern and depression: The PREDIMED randomized trial. *BMC Med*. 2013; 11:208. [DOI:10.1186/1741-7015-11-208] [PMID] [PMCID]
- [11] Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, et al. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(10):18508-24. [DOI:10.3390/ijms151018508] [PMID] [PMCID]
- [12] Kashefimehr Sh, Nasirzadeh MR. [Oleuropein cardioprotection effect against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic male rats (Persian)]. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2019; 27(3):1372-80. [DOI:10.18502/ssu.v27i3.1190]
- [13] de la Puerta R, Gutierrez VR, Houlst JRS. Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem Pharmacol*. 1999; 57(4):445-9. [DOI:10.1016/S0006-2952(98)00320-7]
- [14] Black CN, Bot M, Scheffer PG, Cuijpers P, Penninx BW. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 51:164-75. [DOI:10.1016/j.psyneuen.2014.09.025] [PMID]
- [15] Karabag-Coban F, Hazman O, Bozkurt MF, Ince S. Antioxidant status and anti-inflammatory effects of oleuropein in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Eur J Med Plants*. 2017; 18(2):1-10. <https://journalejmp.com/index.php/EJMP/article/view/14494>
- [16] Salehi A, Rabiei Z, Setorki M. Effect of gallic acid on chronic restraint stress-induced anxiety and memory loss in male BALB/c mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2018; 21(12):1232-7. [DOI:10.22038/ijbms.2018.31230.7523] [PMID] [PMCID]
- [17] Zavvari F, Karimzadeh F. [A methodological review of development and assessment of behavioral models of depression in rats (Persian)]. *Shefaye Khatam*. 2015; 3(4):151-60. [DOI:10.18869/acadpub.shefa.3.4.151]
- [18] Rabiei Z, Gholami M, Rafieian-Kopaei M. Antidepressant effects of *Mentha pulegium* in mice. *Bangladesh J Pharmacol*. 2016; 11(3):711-5. [DOI:10.3329/bjpp.v11i3.27318]
- [19] Veeraiah P, Noronha JM, Maitra S, Bagga P, Khandelwal N, Chakravarty S, et al. Dysfunctional glutamatergic and γ-aminobutyric acidergic activities in prefrontal cortex of mice in social defeat model of depression. *Biol Psychiatry*. 2014; 76(3):231-8. [DOI:10.1016/j.biopsych.2013.09.024] [PMID]
- [20] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009; 65(9):732-41. [DOI:10.1016/j.biopsych.2008.11.029] [PMID] [PMCID]
- [21] Liu B, Xu C, Wu X, Liu F, Du Y, Sun J, et al. Icariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation. *Neuroscience*. 2015; 294:193-205. [DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.02.053] [PMID]
- [22] Song C, Li X, Leonard BE, Horrobin DF. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1β-induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *J Lipid Res*. 2003; 44(10):1984-91. [DOI:10.1194/jlr.M300217-JLR200] [PMID]
- [23] Maes M, Capuron L, Ravaut A, Gualde N, Bosmans E, Eglyed B, et al. Lowered serum dipeptidyl peptidase IV activity is associated with depressive symptoms and cytokine production in cancer patients receiving interleukin-2-based immunotherapy. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24(2):130-40. [DOI:10.1016/S0893-133X(00)00168-8]
- [24] Rawdin B, Mellon S, Dhabhar F, Epel E, Puterman E, Su Y, et al. Dysregulated relationship of inflammation and oxidative stress in major depression. *Brain Behav Immun*. 2013; 31:143-52. [DOI:10.1016/j.bbi.2012.11.011] [PMID] [PMCID]

- [25] Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, Farkouh ME, Iyengar RL, Mors O, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(12):1381-91. [DOI:10.1001/jama-psychiatry.2014.1611] [PMID]
- [26] Ryu SJ, Choi HS, Yoon KY, Lee OH, Kim KJ, Lee BY. Oleuropein suppresses LPS-induced inflammatory responses in RAW 264.7 cell and zebrafish. *J Agric Food Chem*. 2015; 63(7):2098-105. [DOI:10.1021/jf505894b] [PMID]
- [27] Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res*. 2000; 49(10):497-505. [DOI:10.1007/s000110050622] [PMID]
- [28] Marsh BJ, Stenzel-Poore MP. Toll-like receptors: Novel pharmacological targets for the treatment of neurological diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2008; 8(1):8-13. [DOI:10.1016/j.coph.2007.09.009] [PMID] [PMCID]
- [29] Liu J, Buisman-Pijlman F, Hutchinson MR. Toll-like receptor 4: Innate immune regulator of neuroimmune and neuroendocrine interactions in stress and major depressive disorder. *Front Neurosci*. 2014; 8:309. [DOI:10.3389/fnins.2014.00309] [PMID] [PMCID]

This Page Intentionally Left Blank