

تقصي تأثيرات كل من التروكسروتين وألفا ليبونيك أسيد على الاكتئاب المحرض لدى فئران التجربة

د. شادي الحمصي¹

¹ دكتور مدرس في قسم علم تأثير الأدوية والسموم- كلية الصيدلة- جامعة دمشق.

الملخص:

خلفية البحث وهدفه: الاكتئاب مرض نفسي شائع ثبت أنه مرتبط بانخفاض مستويات السيروتونين و/ أو ناقلات السيروتونين في الدماغ. تظهر العديد من الدراسات أن للاكتئاب دوراً في حدوث الاكتئاب. العلاجات التقليدية كالعلاج النفسي تستغرق وقتاً طويلاً وهي مكلفة للغاية، والأدوية المضادة للاكتئاب تنطوي على مخاطر محتملة كثيرة مثل خفقان القلب والضعف الجنسي ونوبات الصرع. التروكسروتين مركب طبيعي له العديد من الفوائد البيولوجية المضادة للاكتئاب وللأكسدة والمضادة للسكري والأورام. ثبت أن حمض ألفا ليبونيك أسيد المضاد للأكسدة يزيد حساسية الإنسولين ويخفض من مقاومة الجسم له ويُعتقد أن الإنسولين يزيد نشاط السيروتونين في الدماغ. لذلك هدفت الدراسة الحالية إلى تقصي فعالية التروكسروتين وألفا ليبونيك أسيد المضادة للاكتئاب مواد البحث وطرائقه: قُسمت الفئران عشوائياً إلى 5 مجموعات (ن = 6): المجموعة 1 الشاهدة: لم تتلق أي علاجات. المجموعة 2: مجموعة الإيميرامين IMIP تلقت الإيميرامين بجرعة 60 مغ/ كغ فموياً. المجموعة 3: مجموعة التروكسروتين TROX تلقت الدواء فموياً بجرعة 150 مغ/ كغ. المجموعة 4: مجموعة المشاركة IMIP+TROX تلقت الدوائين فموياً. المجموعة 5: مجموعة الألفا ليبونيك أسيد ALA تلقت الدواء فموياً بجرعة 150 مغ/ كغ. ثم أُجريت اختبارات تعليق الذيل، السباحة القسرية، واختبار تفضيل السكروز. النتائج: أدى العلاج بالتروكسروتين والألفا ليبونيك أسيد إلى تخفيف السلوك الشبيه بالاكتئاب لدى الفئران المعالجة. الاستنتاج: يمكن أن تكون مضادات الأكسدة بمثابة أداة علاجية بديلة لعلاج اضطراب الاكتئاب مستقبلاً. الكلمات المفتاحية: الاكتئاب، تروكسروتين، ألفا ليبونيك أسيد، مضادات الأكسدة.



Submitted: 15/1/2023

Accepted: 20/2/2023

Copyright: Damascus University Syria.

The authors retain copyright under CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>

Investigating of efficacy of Troxerutin and Alpha Lipoic Acid in induced depression in mice

Dr. Shadi Homs¹

¹ Dr, Department of pharmacology & toxicology, Faculty of Pharmacy, Damascus University.

Abstract:

Background & Aim: Depression is a common psychiatric illness that has been established to be associated with a decrease in serotonin and/or serotonin transporters in the brain. Multi studies show that Inflammation can cause depression. Traditional treatments such as psychotherapy are time consuming and very expensive and antidepressant medications carry potential risks such as palpitations, sexual dysfunction and seizures. Troxerutin is a naturally occurring compound that has various favorable biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, anti-diabetic and anti-tumor. The antioxidant alpha lipoic acid has been shown to increase insulin sensitivity that increase serotonin activity in brain.

Materials and Methods: 30 mice were randomly divided into different five groups (n= 6), group 1: control group was not given any drug, group 2: imipramine group (IMIP) was given drug orally (60 mg/kg), group 3: Troxerutin group (TROX) was given drug orally (150 mg/kg), group 4: combination group (IMIP + TROX), and group 5: Alpha Lipoic Acid group (ALA) was given drug orally (150 mg/kg). Tail Suspension Test, Forced Swimming Test, and Sucrose Preference Test were done.

Results: Treatment with TROXE (150 mg/kg) and ALA (150 mg/kg) attenuated the depressive-like behavior in treated mice.

Conclusion: Antioxidants could serve as an alternative therapeutic tool for the treatment of depressive disorders

Keywords: Depression, Troxerutin, ALA, Antioxidants.

المقدمة:

تأثيراته الجانبية عن حجبهِ للمستقبلات الهيستامينية والموسكارينية والادرينرجية (Dean, 2012). التروكسيروتين Troxerutin، المعروف أيضاً باسم فيتامين P4، هو مشتق من Bioflavonoids الموجود بشكل طبيعي وعلى نطاق واسع في الشاي والقهوة والعديد من الخضار والفواكه. يملك هذا المركب العديد من الخصائص المضادة للأكسدة، المضادة للالتهاب، المضادة لداء السكري، والمضادة للأورام (Ahmadi et al., 2021).

ألفا ليبونيك أسيد Alpha Lipoic Acid وهو مركب مضاد للأكسدة والالتهاب يستخدم حديثاً في ألمانيا في علاج الداء السكري من النمط الثاني (Estrada et al., 1996). وفي إطار البحث عن طرق بديلة لعلاج الاكتئاب هدفت دراستنا إلى تحزّي التأثير المضاد للاكتئاب لبعض مضادات الأكسدة كالتروكسيروتين والألفا ليبونيك أسيد.

المواد والطرائق:

حيوانات التجربة Experimental Animals:

جرى العمل على 30 فأراً مختبرياً من جنس الذكور البيضاء البالغة. تم وضعها ضمن أقفاص في حواضن حيوانات التجربة في كلية الصيدلة-جامعة دمشق، مع تأمين الوصول الحر لها للماء والطعام، وبحيث لا يحتوي القفص الواحد على أكثر من 4 فئران. حُفظت الفئران في بيئة ذات دورة نمطية من النور والظلام (12 ساعة نور / 12 ساعة ظلام)، وفي درجة حرارة (25±2 درجة مئوية). وتم تركها لمدة أسبوع قبل البدء بالتجربة لتتكيف مع بيئة الحواضن.

الأدوية المُستخدمة Drugs:

الإمبيبرامين Imipramine. التروكسيروتين Troxerutin، بشكل مسحوق من معمل ميديوتيك.

يؤثر الاكتئاب بحسب منظمة الصحة العالمية على ما يقارب 300 مليون شخص من جميع الأعمار على مستوى العالم، وهو مرض نفسي منهك للغاية ومهدد للحياة. ويُعتقد أنه سيصبح ثاني الأمراض التي تشكل عبئاً ثقيلاً على المجتمع بحلول عام 2030 (Fernandes & Gupta, 2019). يرتبط الاكتئاب بانخفاض مستويات السيروتونين و/أو ناقلات السيروتونين (Yu et al., 2019).

تظهر العديد من الأدلة تورط الالتهاب بالفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب، حيث لوحظ تزامن العديد من الأمراض الجهازية الالتهابية مع الاكتئاب مثل التهاب المفاصل الرثياني، متلازمة التهاب الأمعاء، وأمراض القلب المزمنة وغيرها. إضافة إلى ارتفاع تراكيز السايوتوكينات الالتهابية لدى مرضى الاكتئاب مثل عامل التخر الورمي ألفا Tumor necrosis factor α (TNF α)، الانترلوكينات (IL-1، و IL-6)، وارتفاع نشاط العديد من الخلايا الالتهابية كالخلايا التائية والوحيدات (Slavich & Irwin, 2014).

العلاجات التقليدية للاكتئاب مثل العلاج النفسي قد تستغرق وقتاً طويلاً فضلاً عن ارتفاع تكلفتها المادية، وتتطوي الأدوية المضادة للاكتئاب على تأثيرات جانبية ومخاطر عديدة محتملة مثل خفقان القلب، الضعف الجنسي، ونوبات الصرع (Salazar, 2000). وبسبب هذه المشاكل المتعلقة بالعلاجات التقليدية فإنه من الضروري البحث عن طرق بديلة في علاج الاكتئاب.

الإمبيبرامين Imipramine هو مضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة يُستخدم في علاج العديد من الاضطرابات النفسية بما في ذلك الاكتئاب الشديد، الوسواس القهري، القلق، اضطراب ما بعد الصدمة، والشره المرضي. يعمل عبر تثبيط عود التقاط السيروتونين والنورابنفرين مما يزيد تركيز هذه النواقل العصبية في الفالق المشبكي وبالتالي تحفيز الخلايا العصبية. تنجم

اليوم الثاني: جُرعت مجموعات الدراسة بالأدوية، ثم تمّ تطبيق اختبار السباحة القسرية (FST) Forced swimming test بعد ساعة من إعطاء الأدوية.

اليوم الثالث: جُرعت مجموعات الدراسة بالأدوية، ثم تمّ تطبيق اختبار تفضيل السكروز (SPT) Sucrose preference test خلال 24 ساعة وفي اليوم الرابع حُسبت نسبة استهلاك السكروز.

المقاييس السلوكية Behavioral Assays:

اختبار تعليق الذل TST:

عُلقت الفئران من ذيلها بشكل فردي على حامل يرتفع 50 سم عن سطح الأرض، وعلى بعد 1 سم من طرف الذيل. سُجّلت فترة عدم حركة الفأر خلال 6 دقائق. اعتُبر الفأر غير متحرك حينما لم يظهر أي حركة في جسمه ويتدلى بسلبية (Wang et al., 2019)

اختبار السباحة القسرية FST:

أُجبرت الفئران على السباحة في أسطوانة من الأكريليك (ارتفاعها 20 سم، قطرها 10 سم)، مملوءة بالماء (العمق 15 سم)، عند درجة حرارة 25 ± 1 م لمدة 6 دقائق. سُجّلت مدة عدم الحركة خلال آخر 4 دقائق من فترة مراقبة مدتها 6 دقائق. حُكِم على الفأر بأنه غير متحرك عندما يظل عائماً بشكل قائم ورأسه فوق مستوى الماء (Porsolt et al., 1977). يعكس هذا الموقف غير المتحرك حالة من اليأس السلوكي أو العجز (Detke et al., 1995).

اختبار تفضيل السكروز SPT:

وُزعت الفئران على الأقفاس بحيث يكون لكل فأر قفص يحوي على زجاجتين، إحداها تحوي الماء فقط والثانية تحتوي على محلول السكروز 1%، حيث تمّ وزن كل زجاجة قبل البدء ومن ثمّ تم الانتظار لمدة 24 ساعة. في اليوم التالي تمّ قياس وزن كل زجاجة وحساب حجم الماء المستهلك وحجم السكروز المستهلك، وتم حساب نسبة السكروز المستهلك من المعادلة:

ألفا ليبونيك أسيد Alpha Lipoic Acid، بشكل مسحوق من معمل بيوميد.

المواد المساعدة المُستخدمة:

كاربوكسي ميثيل سيللوز carboxy methyl cellulose (CMC) الذي تمّ حلّه بالماء للحصول على جيل لتعليق المواد الدوائية فيه.

الأدوات والأجهزة المستخدمة:

- أنابيب للتنبيب الفموي.
- ميزان حساس لوزن المواد الدوائية.
- حامل لاختبار تعليق الذل.
- أسطوانة إكريليك لاختبار السباحة القسرية.

تصميم الدراسة Study design:

تمّ تقسيم الفئران إلى 5 مجموعات (6 فئران في كل مجموعة): المجموعة الشاهدة control group لم تتلقَ هذه المجموعة أية أدوية.

مجموعة الإيمبيرامين (IMIP) تلقت الإيمبيرامين بجرعة 60 مغ/كغ فموياً (Madrigal-Bujaidar et al., 2010).

مجموعة التروكسيروتين (TROX) تلقت التروكسيروتين بجرعة 150 مغ/كغ فموياً (Zhang et al., 2017).

مجموعة المشاركة بين الإيمبيرامين والتروكسيروتين (IMIP + TROX) تلقت الأدوية فموياً.

مجموعة ألفا ليبونيك أسيد (ALA) تلقت الدواء بجرعة 150 مغ/كغ فموياً، واختيرت الجرعة الوسطية بين الجرعات المستخدمة في الدراسات، إذ أنّ الجرعات المستخدمة للـ ALA كمضاد اكتئاب عند الفئران هي 100 مغ/كغ و 200 مغ/كغ (Yusha et al., 2021).

اليوم الأول: جُرعت مجموعات الدراسة بالأدوية، ثم تمّ تطبيق اختبار تعليق الذيل Tail suspension test (TST) بعد ساعة من إعطاء الأدوية.

نتائج اختبار السباحة القسرية (FST):

سبب اختبار السباحة القسرية زيادة زمن عدم الحركة لدى الفئران في مجموعة control دليل على حدوث سلوك شبيه بالاكنتاب. في حين انخفض زمن عدم الحركة لدى مجموعة الفئران المعالجة بـ IMIP لوحده (64.3 ± 2.8) ولدى مجموعة المشاركة IMIP+TROX (69.6 ± 6.27) وكان هذا الانخفاض مهم إحصائياً عند مستوى دلالة $P < 0.01$ مقارنة مع control (121.2 ± 11.02). في حين لم يكن هناك تحسن هام إحصائياً لدى مجموعة TROX (91.3 ± 14.37) ($p = 0.181$) مقارنة مع control (121.2 ± 11.02). وكذلك لدى المجموعة المعالجة بـ ALA (92.2 ± 5.58) ($p = 0.242$) مقارنة مع control (121.2 ± 11.02) (الشكل 2) ويظهر الجدول 2 نتائج متوسط زمن عدم الحركة لدى مجموعات الدراسة في اختبار السباحة القسرية.

الجدول (1): نتائج تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكنتاب عند الفئران في TST:

Group	زمن عدم الحركة (ثا) (mean±SEM)
Control	252.7±11.64
IMIP	191.17±11.64
TROX	173.2±18.19
IMIP+TROX	179.17±10.07
ALA	203±12.2 sec

Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيمبيرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسيروتين، ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد ($n=6$).

نسبة استهلاك السكاروز % = $100 * \text{استهلاك السكاروز} / (\text{استهلاك الماء} + \text{استهلاك السكاروز})$ (Wang et al., 2016).

التحليل الإحصائي:

عُولِجَت النتائج إحصائياً بالاعتماد على برمجية software الإحصاء المعروفة program Graph Pad Prism version 8. عُبِّرَ عن النتائج كمتوسطات \pm الخطأ المعياري للمتوسط (mean \pm SEM) حيث تم تقييم الاعتداد الإحصائي باستعمال تحليل التباين وحيد التصنيف one-way analysis of variance (ANOVA)، متبوعاً باختبار Tukey. واعتُبرت النتائج ذات فوارق إحصائية عند مستوى دلالة $p < 0.05$.

النتائج Results:

نتائج اختبار تعليق الذيل TST:

سبب اختبار تعليق الذيل لدى مجموعة control زيادة في زمن عدم الحركة دليل حصول سلوك شبيه بالاكنتاب عند أفراد هذه المجموعة، في حين انخفض زمن عدم الحركة لدى المجموعات التي تلقت العلاجات، إذ يظهر (الجدول 1) متوسط زمن عدم الحركة للفئران في كل مجموعة. انخفض زمن عدم الحركة في المجموعة التي تلقت الإيمبيرامين (191.17 ± 11.64) وكان هذا الانخفاض هام من الناحية الإحصائية عند مستوى دلالة $p < 0.05$ مقارنة مع مجموعة control (252.7 ± 11.64). وانخفض زمن عدم الحركة بشكل هام إحصائياً أيضاً لدى مجموعة TROX (173.2 ± 18.19) عند مستوى دلالة $p < 0.01$ مقارنة بمجموعة control (252.7 ± 11.64). في حين كان الانخفاض في مجموعة المشاركة IMIP+TROX (179.17 ± 10.07) مهم إحصائياً عند مستوى دلالة $p < 0.01$ مقارنة بمجموعة control (252.7 ± 11.64) وكان الانخفاض في مجموعة ALA (203 ± 12.2) عند مستوى دلالة $p = 0.078$ مقارنة بمجموعة control (الشكل 1).

ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد. * : $p < 0.05$
 عند المقارنة مع control. ** : $p < 0.01$ عند المقارنة مع control (n=6).

الجدول (2): نتائج تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكتئاب عند الفئران في FST:

Group	زمن عدم الحركة (ثا) (mean±SEM)
Control	121.2±11.02
IMIP	64.3±2.8
TROX	91.3± 14.37
IMIP+TROX	69.6±6.27
ALA	92.2±5.68

Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيميرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسيروتين، ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد (n=6).

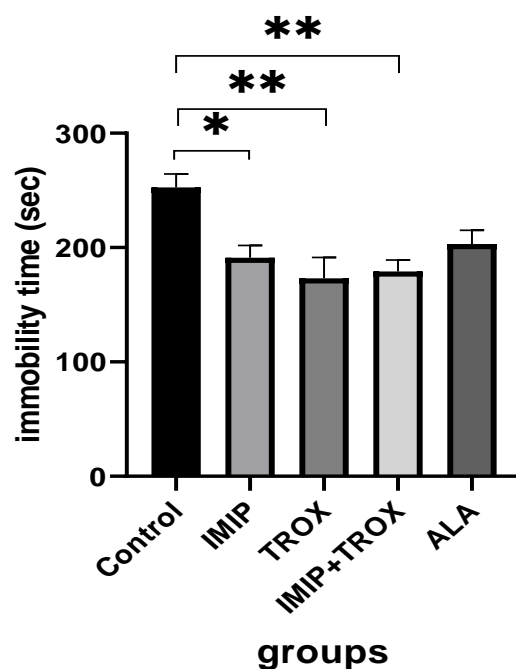
الجدول (3): نتائج تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكتئاب لدى الفئران في SPT:

Group	النسبة المئوية لمتوسط استهلاك السكرز % (mean±SEM)
Control	75±6.46
IMIP	36±7.36
TROX	59.6±10.2
IMIP+TROX	42±7.66
ALA	42.3±11.48

Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيميرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسيروتين، ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد (n=6).

اختبار تفضيل السكرز SPT:

ازدادت نسبة استهلاك السكرز لدى مجموعة control (75±6.46) دليل على حدوث سلوك شبيه بالاكتئاب. في حين انخفضت نسبة استهلاك السكرز لدى الفئران المعالجة بـ IMIP (36±7.36) بشكل مهم إحصائياً عند مستوى دلالة $p < 0.05$ مقارنة مع control (75±6.46). في حين كان الانخفاض في نسبة استهلاك السكرز لدى كل من المجموعات المعالجة بـ TROX (59.6±10.2) ($p = 0.736$) و ALA (42.3±11.48) ($p = 0.099$)، ولدى مجموعة المشاركة (42±7.66) ($p = 0.094$) غير مهم إحصائياً مقارنة مع control (75±6.46) (الشكل 3) ويظهر (الجدول 3) نتائج متوسط النسبة المئوية لاستهلاك السكرز لدى مجموعات الدراسة.



الشكل (1): تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكتئاب عند الفئران في اختبار تعليق الذيل
 Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيميرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسيروتين،

الشكل (3): تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكتئاب لدى الفئران في اختبار تفضيل السكروروز.

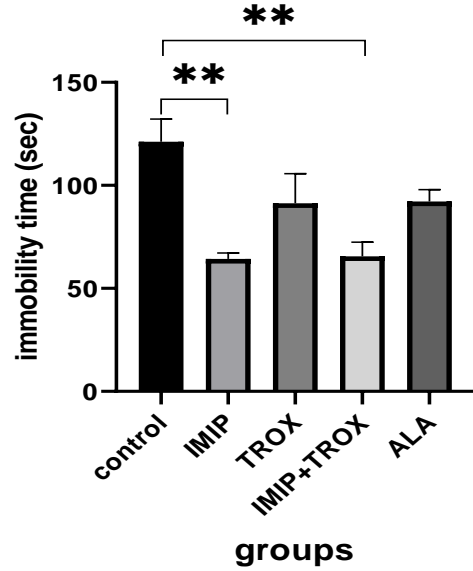
Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيمبيرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسبيروتين، ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد. * : $p < 0.05$ عند مقارنة IMIP مع control (n=6).

المناقشة:

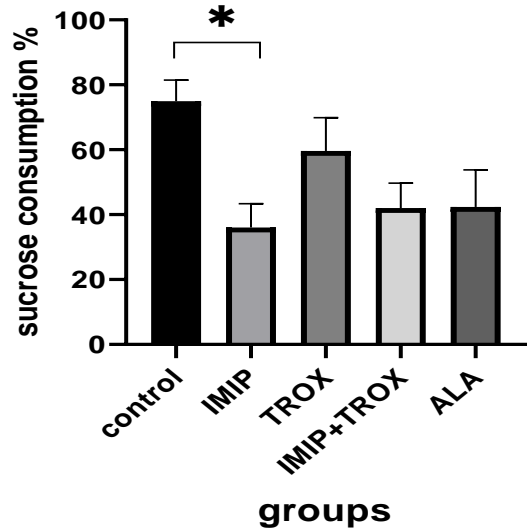
بناءً على نتائج الدراسة الحالية، أظهرت الفئران التي تعرّضت لاختبارات TST، FST، و SPT في المجموعة الشاهدة مستويات أعلى من السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب مقارنةً بالفئران في المجموعات الأخرى المعالجة بالأدوية، إذ ظهر ذلك من خلال زيادة زمن عدم الحركة في كل من TST و FST، وزيادة نسبة استهلاك السكروروز في SPT. في حين أظهرت المجموعات التي تلقت الأدوية (IMIP، TROX، ALA) ومجموعة المشاركة بين IMIP و TROX زمناً أقل في عدم الحركة في الاختبارات الأنفة الذكر، واستهلاكاً أقل للسكروروز.

بيّنت الدراسة الحالية دور الإيمبيرامين المضاد للاكتئاب كما هو متوقع، حيث انخفض زمن عدم الحركة في كل من TST و FST، وانخفض استهلاك السكروروز في SPT، ويعود ذلك إلى آلية تأثيره في تثبيط عود التقاط السيروتونين والنورإبينفرين وبالتالي زيادة تركيزهما في المشابك العصبية (Dean, 2012)، وأتت نتائجنا في سياق الدراسات السابقة مثل دراسة Fenton وزملائه الذي درس تأثير الإيمبيرامين على السلوك الشبيه بالاكتئاب لدى الجرذان (Fenton et al., 2015).

تظهر العديد من الأدلة تورط الالتهاب بالفيزيولوجيا المرضية للاكتئاب (Slavich & Irwin, 2014). وتقدّم الدراسات السابقة أدلة على فعالية العوامل المضادة للالتهاب في علاج الاكتئاب مثل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية وعلى وجه الخصوص celecoxib (Köhler et al., 2014)، إضافةً إلى دور



الشكل (2): تأثير الأدوية المدروسة على السلوك الشبيه بالاكتئاب عند الفئران في اختبار السباحة القسرية Control: المجموعة الشاهدة، IMIP: المجموعة التي تلقت الإيمبيرامين، TROX: المجموعة التي تلقت التروكسبيروتين، ALA: المجموعة التي تلقت الألفا ليبوثيك أسيد. ** : $p < 0.01$ عند المقارنة مع control (n=6).



التأثير الذي قدّمه الإيمبيرامين لوحده، إذ لم تعطِ هذه المشاركة فوارق مهمة من الناحية الإحصائية مقارنة مع الإيمبيرامين. أبدت المجموعة التي تلقت ألفا ليبوثيك أسيد تحسناً في السلوك الشبيه بالاكتئاب، لكن هذا التحسن لم يكن مهماً من الناحية الإحصائية. وقد يعود التأثير المضاد للاكتئاب لـ ALA إلى أنه يزيد حساسية الإنسولين مما يؤدي إلى زيادة امتصاص التريتوفان الذي يدخل في الاصطناع الحيوي للسيروتونين، وبالتالي زيادة في تراكيز السيروتونين (Yusha et al., 2021). إذ إنه ارتبطت مقاومة الإنسولين بالأشخاص المصابين بالاكتئاب، كما زادت خطورة الإصابة بالاكتئاب لدى المرضى السكريين، وتشير الدراسات إلى أن الإنسولين يلعب دوراً في زيادة نشاط السيروتونين عبر زيادة تدفق التريتوفان إلى الدماغ، وبالتالي قد يكون من المفيد علاج الاكتئاب عبر زيادة نشاط الإنسولين واستخدام المركبات التي تزيد الحساسية له كالألفا ليبوثيك أسيد (Salazar, 2000). كما قد تعزى التأثيرات المضادة للاكتئاب للـ ALA إلى خواصه المضادة للأكسدة (Filho et al., 2014). وتوافقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Silva وزملائه، والذي بين في دراسته التأثير المضاد للاكتئاب لـ ALA لوحده وبمشاركته مع مضاد الاكتئاب Desfenlafaxine لدى الفئران المحرض لديها الاكتئاب بالكورتيكوستيرون (حيث تلقت لـ 14 يوم ثم تلقت العلاج لمدة أسبوع بعده) (Silva et al., 2013)، وكان تأثير ALA على الاكتئاب في دراسة Silva مهم إحصائياً على خلاف دراستنا التي لم تظهر فوارق إحصائية مهمة، وقد يُعزى السبب إلى فترة العلاج التي استمرت أسبوع في دراسة Silva بينما كانت جرعة وحيدة يومية قبل كل اختبار في دراستنا وعلى مدار ثلاثة أيام فقط، إضافة إلى أن الجرعة المستخدمة في دراستنا كانت 150 مغ، بينما استخدمت دراسة Silva جرعة 200 مغ، وقد يعود إلى حجم العينة المستخدم، حيث استخدمت الدراسة الحالية 6

مضادات الأكسدة كعوامل مضادة للاكتئاب مثل N-acetyl cycteine، لا سيما وأنه قد ثبت أن Reactive Oxygen Species (ROS) تعدل مستويات ونشاط الناقلات العصبية الرئيسية المساهمة في الفيزيولوجية المرضية المسببة للاكتئاب (السيروتونين والنورابينفرين والدوبامين والغلوتامات)، فضلاً عن ارتباط الاكتئاب بمستويات منخفضة من مضادات الأكسدة الذاتية في الجسم كالزنك، والأنزيمات المضادة للأكسدة مثل Glutathion Peroxidase (Scapagnini et al., 2012).

التروكسيريوتين هو عبارة عن فلافونويد طبيعي معروف جيداً بخصائصه المضادة للالتهاب والمضادة للأكسدة (Lu et al., 2013). يحمي التروكسيريوتين أنواع الخلايا المختلفة من الموت المبرمج للخلية والتخثر، ويخفض المعالم الالتهابية (Ahmadi et al., 2021)، كما أوضحت الدراسات السابقة القدرة العلاجية له في العديد من الأمراض العصبية المحدثة تجريبياً كما في داء الزهايمر بفضل آلياته المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب (Babri et al., 2012). وهذا ما قد يفسر الدور المضاد للسلوك الشبيه بالاكتئاب الذي قدّمه التروكسيريوتين عبر خصائصه المضادة للالتهاب وللأكسدة وللموت المبرمج للخلايا. وجاءت نتائج الدراسة الحالية في سياق الدراسات السابقة حيث توافقت نتائجنا مع نتائج Azarfarni وزملائها التي درست تأثير التروكسيريوتين المضاد للقلق والسلوك الشبيه بالاكتئاب الناجم عن الإجهاد الخفيف المزمن لدى الجرذان الذكور البالغة (Azarfarni et al., 2018). لم تكن نتائج اختبارات FST و SPT مهمة من الناحية الإحصائية في الدراسة الحالية للتروكسيريوتين، إذ من الممكن أن نكون بحاجة لزيادة عدد الفئران في المجموعة لتظهر الفوارق الإحصائية.

لم تقدّم مشاركة التروكسيريوتين مع مضاد الاكتئاب ثلاثي الحلقة الإيمبيرامين في دراستنا تأثيراً مضاداً للاكتئاب أقوى من

فئران في كل مجموعة، بينما استخدمت دراسة Silva 10 فئران لكل مجموعة. وفي سياق الدراسات السابقة تظهر الدراسة الحالية الفائدة التي تقدمها مضادات الأكسدة والالتهاب في التخفيف من أعراض السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب لدى حيوانات التجربة.

فئران في كل مجموعة، بينما استخدمت دراسة Silva 10 فئران لكل مجموعة. وفي سياق الدراسات السابقة تظهر الدراسة الحالية الفائدة التي تقدمها مضادات الأكسدة والالتهاب في التخفيف من أعراض السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب لدى حيوانات التجربة.

بشكل أوضح.

وهذا ما قد يقدم علاجات مستقبلية بديلة عن الأدوية المضادة للاكتئاب الحالية مع تخفيف التأثيرات الجانبية الناجمة عنها.

فئران في كل مجموعة، بينما استخدمت دراسة Silva 10 فئران لكل مجموعة. وفي سياق الدراسات السابقة تظهر الدراسة الحالية الفائدة التي تقدمها مضادات الأكسدة والالتهاب في التخفيف من أعراض السلوكيات الشبيهة بالاكتئاب لدى حيوانات التجربة.

الاستنتاج:

أظهرت نتائج الدراسة الحالية قدرة بعض من مضادات الأكسدة كالتروكسيروتين TROX (150 مغ/كغ) وألفا ليبوثيك أسيد

معلومات التمويل : هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R., Roomiani, S., Afshar, E. G., & Ashrafizadeh, M. (2021). Biological and therapeutic effects of troxerutin: Molecular signaling pathways come into view. *Journal of Pharmacopuncture*, Vol:24, issue:1, 1–13.
2. Azarfarin, M., Farajdokht, F., Babri, S., Salehpour, F., Taghizadeh, M., & Mohaddes, G. (2018). Effects of troxerutin on anxiety-and depressive-like behaviors induced by chronic mild stress in adult male rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, Vol:21, issue:8, 781–786.
3. Babri, S., Amani, M., Mohaddes, G., Alihemmati, A., & Ebrahimi, H. (2012). Protective Effects of Troxerutin on β -Amyloid (1-42)-Induced Impairments of Spatial Learning and Memory in Rats. *Neurophysiology*, Vol:44, issue:5, 387–393.
4. Dean, L. (2012). Imipramine Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. (V. M. Pratt, S. A. Scott, M. Pirmohamed, B. Esquivel, B. L. Kattman, & A. J. Malheiro (eds.)).
5. Detke, M. J., Rickels, M., & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, Vol:121, issue:1, 66–72.
6. Estrada, D. E., Ewart, H. S., Tsakiridis, T., Volchuk, A., Ramlal, T., Tritschler, H., & Klip, A. (1996). Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme α -lipoic acid/thioctic acid: Participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes*, Vol:45, issue:12, 1798–1804.
7. Fenton, E. Y., Fournier, N. M., Lussier, A. L., Romay-Tallon, R., Caruncho, H. J., & Kalynchuk, L. E. (2015). Imipramine protects against the deleterious effects of chronic corticosterone on depression-like behavior, hippocampal reelin expression, and neuronal maturation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Vol:60, 52–59.
8. Fernandes, J., & Gupta, G. L. (2019). N -acetylcysteine attenuates neuroinflammation associated depressive behavior induced by chronic unpredictable mild stress in rat. *Behavioural Brain Research*, Vol:364, issue:December 2018, 356–365.
9. Filho, M. H. N. R., Sousa, C. N. S. De, Meneses, L. N., Vasconcelos, G. S., Silva, M. C. C., Patrocínio, M. C. A., Filho, L. C. O., Oliveira, T. Q., Júnior, M. A. S., & Vasconcelos, S. M. M. (2014). Antidepressant effect of alpha-lipoic acid: Brain-derived Neurotrophic Factor such as a new target for resistant depression. 2–3.
10. Köhler, O., E. Benros, M., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, Vol:71, issue:12, 1381–1391.
11. Lu, J., Wu, D., Zheng, Y., Hu, B., Cheng, W., Zhang, Z., & Li, M. (2013). Troxerutin Counteracts Domoic Acid-Induced Memory Deficits in Mice by Inhibiting CCAAT/Enhancer Binding Protein β -Mediated Inflammatory Response and Oxidative Stress. *The Journal of Immunology*, Vol:190, issue:7, 3466–3479.
12. Madrigal-Bujaidar, E., Cárdenas García, Y., & Álvarez-González, I. (2010). Chromosomal aberrations induced by imipramine and desipramine in mouse.

- Human and Experimental Toxicology, Vol:29, issue:4, 297–302.
13. Porsolt, R. D., Bertin, A., & Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, Vol:229, issue:2, 327–336.
 14. Salazar, M. R. (2000). Alpha lipoic acid: A novel treatment for depression. *Medical Hypotheses*, Vol:55, issue:6, 510–512.
 15. Scapagnini, G., Davinelli, S., Drago, F., De Lorenzo, A., & Oriani, G. (2012). Antioxidants as antidepressants: Fact or fiction? *CNS Drugs*, Vol:26, issue:6, 477–490.
 16. Silva, M. C. C., De Sousa, C. N. S., Sampaio, L. R. L., Ximenes, N. C., Araújo, P. V. P., Da Silva, J. C., De Oliveira, S. L., Sousa, F. C. F., Macêdo, D. S., & Vasconcelos, S. M. M. (2013). Augmentation therapy with alpha-lipoic acid and desvenlafaxine: A future target for treatment of depression? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, Vol:386, issue:8, 685–695.
 17. Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder : A Social Signal Transduction Theory of Depression. Vol:140, issue:3.
 18. Wang, Y., Guo, L., Jiang, H. F., Zheng, L. T., Zhang, A., & Zhen, X. C. (2016). Allosteric Modulation of Sigma-1 Receptors Elicits Rapid Antidepressant Activity. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, Vol:22, issue:5, 368–377.
 19. Wang, Y., Ni, J., Gao, C., Xie, L., Zhai, L., Cui, G., & Yin, X. (2019). Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry Mitochondrial transplantation attenuates lipopolysaccharide- induced depression-like behaviors. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, Vol:93, issue:September 2018, 240–249.
 20. Yu, H., Lv, D., Shen, M., Zhang, Y., Zhou, D., Chen, Z., & Wang, C. (2019). BDNF mediates the protective effects of scopolamine in reserpine-induced depression-like behaviors via up-regulation of 5-HTT and TPH1. *Psychiatry Research*, Vol:271, issue:August 2018, 328–334.
 21. Yusha, Y., Mustapha, S., Umar, A. H., Imam, M. I., Umar, B., Alhassan, A. W., Saleh, M. I. A., & Ya, J. (2021). Alpha-lipoic acid attenuates depressive symptoms in mice exposed to chronic unpredictable mild stress . Vol:9, issue:July, 58–68.
 22. Zhang, Z., Wang, X., Zheng, G., Shan, Q., Lu, J., Fan, S., Sun, C., Wu, D., Zhang, C., Su, W., Sui, J., & Zheng, Y. (2017). Troxerutin attenuates enhancement of hepatic gluconeogenesis by inhibiting NOD activation-mediated inflammation in high-fat diet-treated mice. *International Journal of Molecular Sciences*, Vol:18, issue:1.

