

مقاله تحقیقی

بررسی اثرات ضدافسردگی رزین گیاه *Commiphora mukul* و تداخل آن با اندانسترون در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بالغ

مهسا هادی‌پور جهرمی^{۱*}، شهرزاد خاکپور^۲، محسن فعال^۳

۱. استادیار فارماکولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، تهران، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، تهران، ایران
۳. پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، دانشکده پزشکی، تهران، ایران

***مسئول مکاتبات:** مهسا هادی‌پور جهرمی، آدرس: تهران، خیابان دکتر شریعتی، زرگنده، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، تهران، کد پستی: ۱۹۱۶۸۹۳۱۳، تلفن: ۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶۰، نمابر: ۰۲۱۲۲۰۶۰۷۱۴
 پست الکترونیکی: Jahromymh@yahoo.com
مکان انجام تحقیق: مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی، تهران

تاریخ دریافت: ۸۹/۵/۳

تاریخ پذیرش: ۸۹/۸/۲۹

چکیده

افسردگی، یکی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی است و یافته‌های جدید موید افزایش شیوع این بیماری است. نظریه آمینی خلق در مورد افسردگی، بیان می‌کند که آمین‌های مغز به ویژه نوراپی نفرین (NE) و سروتونین (5-HT)، در مسیرهای عصبی که در بروز خلق دخالت دارند، به عنوان ناقل عصبی عمل می‌کنند. با توجه به این نظریه، کاهش عملکرد فعالیت این آمین‌ها منجر به افسردگی می‌شود. تاکنون اثرات ضدافسردگی گیاهان متعددی مورد بررسی قرار گرفته که برخی نیز در کلینیک پذیرفته شده‌اند. در مطالعه حاضر، اثرات ضدافسردگی غلظت‌های مختلف صمغ گیاه *Commiphora mukul* معروف به "گوگول" در آزمون افسردگی شنای اجباری در موش‌های آزمایشگاهی سفید کوچک نر، مورد بررسی قرار گرفته است. سپس پاسخ‌ها با اثرات ضدافسردگی داروی سیتالوپرام که یک مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین در مغز است، مقایسه شده و جهت بررسی بیشتر مکانیسم آن، تداخل این اثرات با سیستم سروتونرژیک، با استفاده از یک داروی آنتاگونیست اختصاصی گیرنده سروتونین از نوع سوم، به نام اندانسترون، مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه، از ۵۶ موش سوری نر بالغ در ۸ گروه استفاده شد. صمغ گیاه *C. mukul* با غلظت‌های ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، داروی اندانسترون با غلظت ۰/۰۱ میکروگرم/کیلوگرم، سیتالوپرام با غلظت ۱۰ mg/kg و ترکیب صمغ گیاه (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و اندانسترون (۰/۰۱ میکروگرم بر کیلوگرم) به صورت خوراکی برای دو هفته تجویز شدند. آزمون شنای اجباری، در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ از تمامی آن‌ها به عمل آمد و زمان بی‌حرکتی، ثبت گردید. مصرف خوراکی رزین گیاه *Commiphora mukul* در غلظت‌های تجویز شده ۲/۵، ۵، ۱۰ و ۱۵ mg/kg در روز اول و در غلظت‌های ۱۵، ۱۰، ۵، ۲/۵ و سیتالوپرام در مصرف مزمن، زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری ($P < 0.05$) کاهش داده است. این در حالی است که مصرف مزمن غلظت ۱۵ mg/kg از رزین، منجر به مرگ حیوانات بین روزهای پنجم تا هشتم گردید. تجویز خوراکی اندانسترون با مقدار ۰/۰۱ μg/kg به تنهایی زمان بی‌حرکتی را پس از ۷ و ۱۴ روز، کاهش داده است. مصرف خوراکی داروی اندانسترون با مقدار ۰/۰۱ μg/kg به همراه رزین گیاه *Commiphora mukul* با غلظت ۲/۵ mg/kg تنها در روز ۱۴، زمان بی‌حرکتی را کاهش داده است، اما در مقایسه با گروه کنترل، از نظر آماری معنی‌داری نمی‌باشد. از نتایج به دست آمده از آزمون‌های اولیه چنین استنباط می‌شود که تاثیر صمغ به عنوان ضدافسردگی، می‌تواند از طریق هر دو سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک باشد. لیکن با مشاهده آزمون‌های ترکیبی با اندانسترون و از بین رفتن اثرات به عنوان کاهنده زمان بی‌حرکتی، می‌توان با به اثرات آنتاگونیستی شیمیایی میان اندانسترون و گوگول پی برد و یا اثرات آگونیست نسبی را برای هر دو ماده بر روی گیرنده 5HT₃ قائل گردید. به طوری که در تجویز مزمن هر دو دارو، کاهش نسبی زمان بی‌حرکتی پس از ۱۴ روز مشاهده شد. لذا، مطالعات بیشتری جهت روشن شدن مکانیسم اثر دقیق صمغ گوگول به عنوان ضدافسردگی با تاکید بر دیگر گیرنده‌های سروتونینی و آدرنرژیکی و مصرف طولانی‌تر داروها با غلظت‌های ترکیبی متفاوت پیشنهاد می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، رزین گوگول، اندانسترون، موش

مقدمه

افسردگی عمده یا ماژور، که افسردگی یک قطبی نیز نامیده می‌شود، یکی از اختلالات شایع در روان-پزشکی است که شیوع آن در حدود ۱۵ درصد در مردان و ۲۵ درصد در زنان است (۱). به‌طور کلی، در زمینه علل بروز افسردگی، سه گروه عوامل زیستی، عوامل وراثتی و عوامل اجتماعی-روانی، مورد بحث قرار گرفته‌اند (۲).

نظریه آمینی خلق (mood) در مورد افسردگی، بیان می‌کند که آمین‌های مغز به ویژه نوراپی‌نفرین (NE) و سروتونین (5-HT)، در مسیرهای عصبی که در بروز خلق دخالت دارند، به عنوان ناقل عصبی عمل می‌کنند. با توجه به این نظریه، کاهش عملکرد فعالیت این آمین‌ها منجر به افسردگی و افزایش عملکرد و فعالیت آن‌ها منجر به خلق بالا می‌شود (۳).

انواع مختلفی از داروهای ضد افسردگی طی چند دهه گذشته وارد بازار شده‌اند که از نظر خواص فارماکولوژیک، به گروه‌های متعددی تقسیم شده و تمرکز داروهای جدید در درمان افسردگی، بر روی داروهای مهار کننده باز جذب سروتونین است (۳).

گیاه *Commiphora mukul* از خانواده Burseraceae از قدیمی‌ترین و معروف‌ترین گیاهان دارویی است که صمغ آن به نام گوگول guggul، با نام‌های دیگری نظیر مقل ارزق، مقل عربی، خاک مقل و مقل الیهود، در طب سنتی شناخته شده است. این گیاهان در مناطق گرمسیر هندوستان در میسور، دکان، هاندش، سند و بلوچستان و برخی از گونه‌های این درختان در یمن، جنوب عربستان و سواحل عمان می‌رویند. به طور کلی، تمام انواع مقل از نظر طعم، تلخ است، اما بهترین فرم آن، خالص، بدون مواد خارجی، براق، لزج، چسبنده، خوشبو، زرد رنگ و تلخ است، در آب به خوبی حل می‌شود و بر اثر سوختن، بوی مطبوعی نظیر برگ بو از آن متصاعد می‌شود (۴).

ترکیب شیمیایی رزین گوگول، حاوی روغن‌های فرار بوده که شامل فیتواسترول‌های ghuggul strones، اسیدهای ارگانیک، استرول‌ها، اسیدهای آروماتیک، استروئیدها، استرها و الکل

اسیدهای چرب است. الئورزین آن حاوی ۳۷٪ درصد اسانس است که عمدتاً از انواع Imyreecene، Myreecene و polymyreecene است. موارد مصرف آن تاکنون در درمان آکنه، چاقی، تنظیم هورمون تیروئید (۵)، استئوآرتروز (۶)، کاهش کلسترول (۷) و نیروزایی گزارش شده است (۴، ۸).

در مطالعه حاضر، اثرات ضد افسردگی غلظت‌های مختلف صمغ گیاه *Commiphora mukul* معروف به گوگول در آزمون افسردگی شنای اجباری در موش‌های آزمایشگاهی سفید کوچک نر، مورد بررسی قرار گرفته است. سپس پاسخ‌ها با اثرات ضد افسردگی داروی سیتالوپرام که یک مهار کننده اختصاصی باز جذب سروتونین در مغز است، مقایسه شد و جهت بررسی بیشتر مکانیسم آن، تداخل این اثرات با سیستم سروتونرژیک، با استفاده از یک داروی آنتاگونیست اختصاصی گیرنده سروتونین به نام اندانسترون مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در آزمایش‌ها، از موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی نر بالغ نژاد BALB/c با محدوده وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم (تهیه شده از انستیتو پاستور) استفاده شد. حیوانات در محیطی با درجه حرارت 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد و در دوره‌های ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی، در قفس‌های پلاستیکی شفاف به ابعاد $15 \times 30 \times 43$ سانتی‌متر با سرپوش فلزی مشبک، نگهداری می‌شدند. آب آشامیدنی و غذای استاندارد، آزادانه و به راحتی، به جز در زمان‌های انجام آزمایش، در اختیار موش‌ها قرار داشت و هر موش فقط یک بار مورد آزمایش قرار می‌گرفت و در هر گروه، از هفت سر موش استفاده شد.

داروها

از آمپول‌های تزریقی اندانسترون Ondansetron 2mg/ml (شرکت تهران شیمی) به روش خوراکی استفاده شد. مقدار لازم از دارو با

حرکت شدن (Immobility) محسوب می‌شود. تمام نمونه‌ها به وسیله یک نفر، زمان‌گیری شد. زمان انجام آزمایش و شرایط محیط، برای تمام گروه‌ها یکسان بود. کل آزمایش شنای اجباری، شش دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی-حرکتی ثبت نمی‌شد، بلکه زمان بی‌حرکتی برای ۴ دقیقه بعدی اندازه‌گیری می‌شد. پس از انجام هر آزمایش، آب داخل ظرف، تعویض شده و برای آزمایش موش بعدی، از آب جدید استفاده می‌شد (۹).

روش انجام مطالعه

داروهای مورد استفاده، پس از آماده‌سازی به روش توضیح داده شده، با مقادیر ۱۵ mg/kg، ۱۰، ۵، ۲/۵ mg/kg در چهار گروه، ۰/۰۱ mg/kg Ondansetron در یک گروه، ترکیب غلظت ۰/۰۱ mg/kg با غلظت ۲/۵ mg/kg Ondansetron در یک گروه و ۱۰ mg/kg Citalopram در یک گروه، روزانه، برای ۱۴ روز، در گروه‌های مختلف (هر گروه شامل ۷ سر موش)، به صورت خوراکی از طریق گاوژ با استفاده از Feeding Needle تجویز شدند. گروه کنترل، روزانه آب مقطر دریافت می‌کرد.

داروهای تجویزی در روز آزمایش برای هر موش، ۳۰ دقیقه قبل از انجام آزمون شنای اجباری تجویز شد. آزمون شنای اجباری جهت آشنایی با محیط آبی، در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ انجام شد.

آنالیز آماری

داده‌های حاصله، در مراحل و غلظت‌های مختلف تحت آنالیز در برنامه origin 6 قرار گرفتند. در این مطالعه، داده‌ها با روش T مستقل و ANOVA One-way مورد بررسی قرار گرفت. $P < 0/05$ بین گروه‌های مورد آزمایش، در هر مورد، از نظر آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

آب مقطر رقیق شده و با غلظت ۰/۰۱ mg/kg در حیوانات مورد استفاده قرار گرفت. داروی آماده شده جهت مصرف، در طول دوره ۱۴ روزه آزمایش در دمای یخچال نگهداری شد.

همچنین، از قرص‌های ۲۰ میلی‌گرمی سیتالوپرام (Citalopram) (شرکت مهر دارو)، که به روش دستی پودر شده بود، پس از حل شدن در آب مقطر با غلظت ۱۰ mg/kg، به صورت خوراکی استفاده شد.

ماده گیاهی

رزین گیاه (به صورت قرص خوراکی از کارخانه هندی Baidyanath)، خریداری شده و در دمای معمولی اتاق، نگهداری شد. جهت گاوژ، رزین گیاه به روش دستی پودر شد و در آب مقطر حل گردید، سپس با غلظت‌های ۱۵ mg/kg، ۱۰، ۵، ۲/۵ mg/kg مورد استفاده قرار گرفت. رزین آماده شده جهت مصرف، در طول دوره ۱۴ روزه آزمایش، در دمای یخچال نگهداری شد.

آزمون شنای اجباری

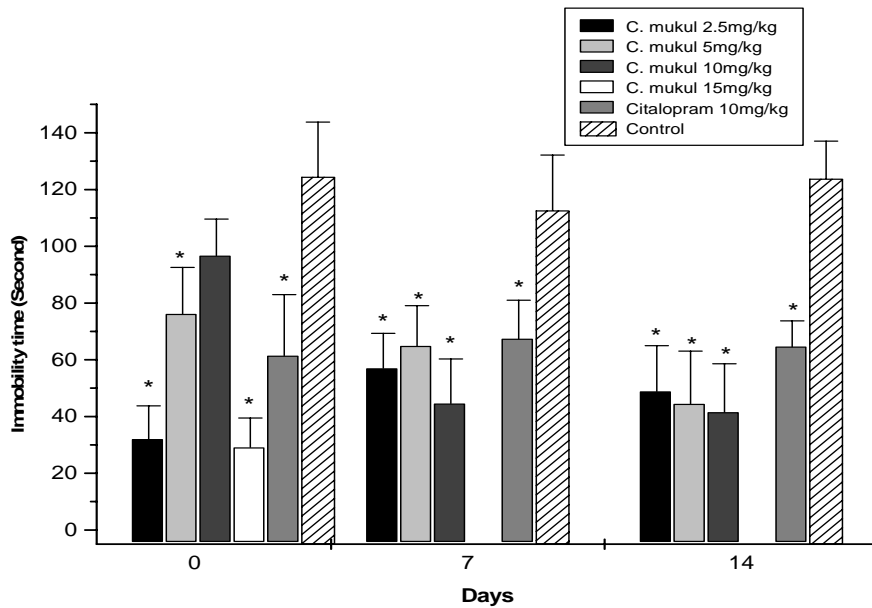
این آزمون، یکی از معتبرترین و رایج‌ترین آزمون‌های حیوانی جهت بررسی افسردگی است. بر اساس نظریهٔ درماندگی، در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه‌گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را کاهش داده و درمانده و بی‌حرکت می‌شود. برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی، مجموعه زمان‌هایی که حیوان بی‌حرکت می‌ماند، در طی یک محدوده زمانی مشخص ثبت می‌شود. لذا، افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابهٔ اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می‌گیرند. در این آزمایش، از ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر حاوی آب 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد استفاده گردید و حیوان به ملایمت، درون آب قرار داده می‌شد. به طور قراردادی، عدم مشاهده حرکات در دست و پای موش، به عنوان بی-

نتایج

اثر رزین *Commiphora mukul* بر زمان بی- حرکتی موش در آزمون شنای اجباری و مقایسه با اثرات داروی سیتالوپرام

مصرف خوراکی (گاواژ) رزین گیاه *Commiphora mukul* در غلظت‌های تجویز شده ۱۵، ۱۰، ۵، ۲/۵ mg/kg در روز اول و در غلظت- های ۱۰، ۵، ۲/۵ mg/kg در مصرف مزمن، زمان

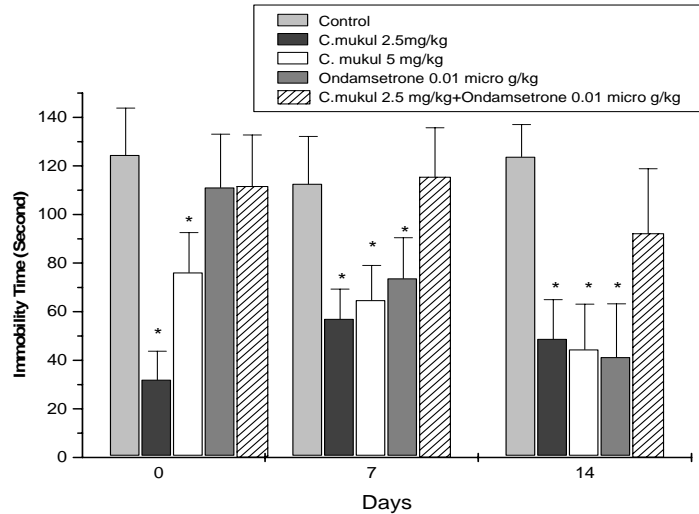
بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی- داری ($P < 0.05$) کاهش داده است که تاثیر ضدافسردگی این گیاه را تایید می‌کند. این در حالی است که مصرف مزمن غلظت ۱۵ mg/kg رزین، منجر به مرگ حیوانات بین روزهای پنجم تا هشتم گردید (نمودار ۱).



نمودار ۱ - اثر رزین گیاه *Commiphora mukul* در غلظت‌های ۱۵، ۱۰، ۵، ۲/۵ mg/kg و سیتالوپرام ۱۰ mg/kg در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ بر زمان بی‌حرکتی، در آزمون شنای اجباری در موش آزمایشگاهی. هر ستون Mean±S.E.M را نشان می‌دهد $P < 0.05$ * اختلاف از کنترل را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه، ۷ سر است.

(گاواژ) داروی Ondansetron در غلظت $0.1 \mu\text{g/kg}$ به همراه رزین گیاه *Commiphora mukul* در غلظت ۲/۵ mg/kg تنها در روز ۱۴، زمان بی‌حرکتی را کاهش داده است، اما در مقایسه با گروه کنترل، فاقد معنی‌داری آماری است (نمودار ۲).

اثر داروی Ondansetron و ترکیب آن با رزین گیاه *Commiphora mukul* بر زمان بی- حرکتی موش در آزمون شنای اجباری تجویز خوراکی (گاواژ) داروی اندانسترون با مقدار $0.1 \mu\text{g/kg}$ به تنهایی، زمان بی‌حرکتی را در زمان- های ۷ و ۱۴ روز، کاهش داده است. مصرف خوراکی



نمودار ۲- اثر داروی Ondansetron و ترکیب آن با غلظت $0.1 \mu\text{g/kg}$ و رزین گیاه *Commiphora mukul* با غلظت $2/5, 5 \text{ mg/kg}$ در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ بر زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در موش آزمایشگاهی. هر ستون $\text{Mean} \pm \text{S.E.M.}$ را نشان می‌دهد $P < 0.05$ * اختلاف از گروه کنترل را نشان می‌دهد. تعداد حیوانات در هر گروه، ۷ سر است.

بحث

در مطالعه حاضر، اثرات ضدافسردگی غلظت‌های مختلف صمغ گیاه *Commiphora mukul* معروف به گوگول، در آزمون افسردگی شنای اجباری در موش‌های آزمایشگاهی سفید کوچک نر، مورد بررسی قرار گرفته، با اثرات ضدافسردگی داروی سیتالوپرام، مقایسه شده و جهت بررسی بیشتر مکانیسم آن، تداخل این اثرات با سیستم سروتونرژیک، مورد مطالعه قرار گرفت. اثرات ضدافسردگی صمغ گوگول در غلظت‌های پایین در مصرف حاد و تشدید اثرات آن در مصرف مزمن، به خوبی مشاهده شده است.

ساختمان پیچیده مغز، آن را مستعد هر گونه آسیب ناشی از محرک‌های شیمیایی نموده است. در نتیجه، کوچک‌ترین تغییر در ساختمان و واسطه‌های شیمیایی یک ناحیه از مغز می‌تواند در عملکرد آن تاثیرگذار باشد و در بیماری‌های خلقی مانند افسردگی، می‌توان نشانه‌ای از تغییر در میزان واسطه‌های شیمیایی را پیش‌بینی و مشاهده نمود. سایکوفارماکولوژی مدرن، با مطالعه راه‌های بین-نورونی، علاوه بر فراهم کردن بینش نسبت به ساز و کارهای مولکولی سیناپس‌های عصبی، به رمزگشایی نحوه عمل داروها نیز پرداخته است. نتیجه این

مطالعات منجر به پذیرش نظریه آمین‌های بیوژنیک در بیماری افسردگی شده است (۱،۳).

با توجه به رویکرد پزشکان و مردم به طب مکمل در دنیا، امروزه تحقیقات گسترده‌ای روی اثرات ضدافسردگی عصاره‌های گیاهی مختلف انجام پذیرفته است که برخی نیز در کلینیک مورد قبول واقع شده و به‌طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال می‌توان به اثرات ضدافسردگی عصاره ریشه جینسینگ قرمز (۹) و هوفاریقون (*Hypericum perforatum*) (۱۰) و بسیاری از گیاهان در طب سنتی کشورهای نظیر چین، کره و هند اشاره نمود (۴).

مطالعات متعددی نیز به بررسی اثرات آنتاگونیست‌های گیرنده‌های سروتونین (۱۱) و نوراپی نفرین پرداخته و نتایج قابل توجهی را ارائه نموده‌اند. اثرات شناختی داروی آنتاگونیست گیرنده اختصاصی سروتونین از زیر گروه سوم 5HT_3 - Antagonist به نام اندانسترون روی حیوانات آزمایشگاهی گزارش شده است (۱۲).

استفاده از آنتاگونیست‌های سیستم سمپاتیک نظیر آتنولول (atenolol) و پروپرانولول (propranolol)، اثرات متناقضی را نشان داده است، به طوری که اثرات ضدافسردگی و تقویت اثرات

نقش دارد. این امکان وجود دارد که اثرات اعمال شده بر روی برخی عوامل نوروتروفیک، تاثیر مهمی بر عملکرد ضدافسردگی داروها داشته باشد (۳).

هیچ گزارش بالینی به طور مستقیم، ارتباط یافته‌های حیوانی با کارکرد نوراپی نفرین و سروتونین در انسان و نیز ارتباط آن‌ها را با مکانیسم عمل ضدافسردگی‌ها، بررسی نکرده است.

در آزمایش‌های حاضر، اثرات ضدافسردگی داروی اندانسترون در آزمون شنای اجباری، مشاهده شده است. این اثر در برخی مطالعات نیز گزارش شده و نقش آنتاگونیست‌های 5-HT₃ را در کاهش بی-حرکتی در آزمون شنای اجباری، بطور نسبی ذکر نموده‌اند.

ترکیب صمغ گوگول در غلظت کم و اندانسترون، هیچ اثر ضدافسردگی و یا کاهش بی‌حرکتی را در موش‌ها ایجاد نمود. این در حالی است که هر ماده به تنهایی، خاصیت کاهش بی‌حرکتی را به‌طور محسوس از نظر آماری، نشان داده است.

از نتایج به دست آمده از آزمون‌های اولیه، چنین استنباط می‌شود که تاثیر صمغ گوگول به عنوان ضدافسردگی، می‌تواند از طریق هر دو سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک باشد. لیکن با مشاهده آزمون‌های ترکیبی با اندانسترون و از بین رفتن اثرات گوگول به عنوان کاهنده زمان بی‌حرکتی، می‌توان به اثرات آنتاگونیستی شیمیایی میان اندانسترون و گوگول پی برد و یا اثرات آگونیست نسبی را برای هر دو ماده روی گیرنده 5-HT₃ قائل گردید، به طوری که در تجویز مزمن هر دو دارو، کاهش نسبی زمان بی‌حرکتی پس از ۱۴ روز مشاهده شد. لذا، مطالعات بیشتری جهت روشن شدن مکانیسم اثر دقیق صمغ گوگول به عنوان ضدافسردگی با تاکید بر دیگر گیرنده‌های سروتونینی و آدرنرژیکی و مصرف طولانی‌تر داروها با غلظت‌های ترکیبی متفاوت پیشنهاد می‌گردد.

تقدیر و تشکر

نگارندگان از مسئولین محترم دانشگاه آزاد اسلامی جهت همکاری برای انجام این تحقیق، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

دیگر داروهای ضدافسردگی نظیر آلپرازولام، تنها با آنتولول مشاهده شده است که تا حدودی نقش گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک را تایید می‌نماید (۳).

از دیگر اثرات مشاهده شده می‌توان به اثرات ضدافسردگی داروی کلونیدین بر کاهش بی‌حرکتی در موش‌های سوری در آزمون شنای اجباری اشاره کرد (۲). گزارش‌های فوق، مکانیسم‌های متعدد دیگری را برای توجیه اثرات ضدافسردگی این داروها مطرح می‌سازد (۳).

کاهش گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک و پاسخ بالینی به داروهای ضدافسردگی ممکن است تنها داده محکم و قانع‌کننده‌ای باشد که بر نقش سیستم نورآدرنرژیک در افسردگی دلالت دارد. شواهد دیگری هم وجود دارند که بر نقش گیرنده‌های پیش‌سیناپسی β_2 - آدرنرژیک در افسردگی دلالت دارد، چون فعال‌سازی این گیرنده‌ها موجب کاهش مقدار نوراپی-نفرین آزاد شده می‌گردد. گیرنده‌های پیش‌سیناپسی β_2 - آدرنرژیک روی نورون‌های سروتونرژیک نیز واقع شده‌اند و مقدار سروتونین آزاد شده را تنظیم می‌کنند (۲،۳).

همچنین تاکید شده است که افزایش انتقال سروتونرژیک ممکن است شایع‌ترین (ولی نه یگانه) اثر درازمدت داروهای ضدافسردگی باشد، که این اثر می‌تواند به دلیل افزایش حساسیت گیرنده‌ها نسبت به سروتونین باشد. در درمان مزمن با داروهای سه حلقه‌ای یا استفاده از الکتروشوک، پاسخ الکتروفیزیولوژیک به سروتونین تزریق شده به روش microiontophoresis در نقاط مختلف مغز موش، افزایش می‌یابد. آنتاگونیست انتخابی گیرنده، چه نوراپی نفرین چه سروتونین، ممکن است منجر به افزایش میزان سروتونین خارج سلولی شود و دلیل آن، رابطه پیچیده‌ای است که بین این دو ناقل عصبی وجود دارد. البته در این ارتباط، یک نظریه این است که افزایش تحریک یا پاسخ‌دهی گیرنده‌های 5-HT_{1a} پس سیناپسی، در کارکرد ضدافسردگی‌ها اهمیت خاصی دارد (۷،۱۳).

به تازگی مشخص شده است که تغییرات داخل-سلولی درازمدت، مشتمل بر فسفریلاسیون اجزای تنظیم‌کننده مختلف، در فعالیت ضدافسردگی داروها

منابع مورد استفاده

۱. کاپلان، ه، ۱۳۸۲، خلاصه روانپزشکی: علوم رفتاری- روانپزشکی بالینی/ ویرجینا سادوک، بنیامین سادوک. ترجمه حسین رفیعی. تهران: انتشارات رفیع.
۲. گلدنر، مایکل گراهام. درسنامه فشرده روانپزشکی آکسفورد ۱۹۹۹؛ ترجمه مهدی نادری فر- تهران: تیمورزاده: طبیب، ۱۳۸۱ فرایندهای بیوشیمیایی و محیط، ص. ۱۱۱و۱۱۰.
3. کاتزونگ/ برترام. فارماکولوژی بایه و بالینی/ برترام ج -کاتزونگ، ترجمه علیرضا فتح الهی، مسعود خدایی؛ با نظارت بیژن جهانگیری- تهران ارجمند. ص. ۶۲۱-۶۰۲.
۴. موفق الدین ابومنصور، علی الهروی ۱۳۷۱، الانبیه عن حقایق الادویه. تهران. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران، ص. ۲۳۰.
5. Panda, S., Kar, A., 2005. Guggulu (*Commiphora mukul*) potentially ameliorates hypothyroidism in female mice. *Phytother Res* 19: 78-80.
6. Singh, B. B., Mishra, L. C., Vinjamury, S. P., Aquilina, N., Singh, V. J., Shepard, N., 2003. The effectiveness of *Commiphora mukul* for osteoarthritis of the knee: an outcomes study. *Altern Ther Health Med* 9: 74-79.
7. Singh, V., Kaul, S., Chander, R., Kapoor, N. K., 1990. Stimulation of low density lipoprotein receptor activity in liver membrane of guggulsterone treated rats. *Pharmacol Res* 22: 37-44.
8. Sunanda, P., Anand, K., 1999. Guggul induces triiodothyronine production: possible involvement of lipid. *Life Sciences* 65: 137-141.
9. Dang, H., Chen, Y., Liu, X., Wang, Q., Wang, L., Jia, W., Wang, Y., 2009. Antidepressant effects of ginseng total saponins in the forced swimming test and chronic mild stress models of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33: 1417-1424.
10. Alan, L., Miller, N. D. S., 1998. Clinical effects on depression and other conditions. *Alternative Medicine Review* 3: 18-26.
11. Bcostal, B., joons, M., Kelly, R., Naylor, N. R., Oakley, E., Onaivi, M. B., Tayers, D., 1989. The effects of ondansetron (GR38032F) in rats and mice treated subchronically with diazepam. *Pharmacol Biochem Behav* 34: 769-78.
12. Barnes, J. M., costal, B., Coughlan, .J, Domeney, A. M., Gerrard, P. A., Kelley, M. E., Naylor, R. J., Onaivi, E. S., 1990. The effects of Ondansetron, 5-HT3 receptor antagonist, on cognition in rodent and primates. *Pharmacol Biochem Behav* 35: 955-62.
13. Ramamoorthy, R., Radhakrishnan, M., Borha, M., 2008. Anti depressant-like effects of serotonin type 3 antagonists, ondansetron: an investigation in behavior based rodent model. *Behavioral Pharmacology* 19: 29-40.