

ارزیابی اثر همزمان پروژسترون و ویتامین ث بر اضطراب در موش‌های صحرایی نر

کبری فردوسی، حمیرا حاتمی*، غلامرضا دهقان

گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۴/۲۰

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۱۰/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: اضطراب با شیوع متفاوتی در زنان و مردان گزارش شده است. این مسئله بیانگر تأثیر هورمون جنسی بر اضطراب می‌باشد. از طرفی در بروز اضطراب، استرس اکسیداتیو نیز بی‌تأثیر نیست. از آنجایی که گزارش‌های متناقضی در مورد اثر پروژسترون بر اضطراب وجود دارد، لذا هدف پژوهش حاضر بررسی اثرات اضطراب زایی یا اضطراب زدایی دوزهای مختلف پروژسترون در حضور یا عدم حضور ویتامین ث بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی از ۶۳ سر رت نر در ۹ گروه: سالین، ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن (حلال ویتامین ث)، شاهد، ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن (روغن کنجد حلال پروژسترون)، ۳ گروه پروژسترون با دوزهای (۳۰، ۱۰، ۵، میلی‌گرم/کیلوگرم)، گروه ویتامین ث (۸۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، ۳ گروه پروژسترون با دوز مختلف همراه با ویتامین ث استفاده شد. زمان تزریق ۵ روز بود. متغیرهای اضطراب در مدل رفتاری ماز مرتفع به علاوه شکل در روزهای اول و پنجم بررسی شد. داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: پروژسترون در دوز ۵ میلی‌گرم باعث ایجاد اضطراب شد ($p < 0.05$). در حالی که در دو دوز (۳۰ و ۱۰ میلی‌گرم) خاصیت ضد اضطرابی نشان داد ($p < 0.05$). ویتامین ث به تنهایی و همراه با ۳ دوز پروژسترون سبب کاهش اضطراب گردید ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد پروژسترون در دوز پایین اضطراب را و در دوزهای بالا ضد اضطراب است. ویتامین ث به عنوان یک آنتی‌اکسیدان سبب بهبود اثرات ضد اضطرابی پروژسترون به ویژه در دوزهای بالا می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اضطراب، پروژسترون، ویتامین ث

* نویسنده مسئول: حمیرا حاتمی، تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده علوم طبیعی، گروه زیست‌شناسی جانوری

Email: homeirahatami@yahoo.com

مقدمه

اضطراب یک حالت ذهنی است که منجر به مختل شدن هموستازی موجود زنده می‌شود (۱). این حالت ذهنی با علایم روانی مانند افزایش فشارخون، فشردگی قفسه سینه، اشکال در تنفس، آشفتگی روانی و عرق کردن همراه است (۲). شیوع اضطراب در طول زندگی زنان ۵/۳۰ درصد و در مردان ۲/۱۹ درصد گزارش شده است (۳). مطالعه‌های دهه اخیر در مورد نقش هورمون‌های استروئیدی بر روی اضطراب نشان داده‌اند که تغییرات سطح هورمون‌های تخمدانی در طول سیکل ماهیانه تأثیر معنی‌داری بر سطح اضطراب می‌گذارد (۴). رت‌های تیمار شده با پروژسترون، اضطراب را در فاز مرتفع به علاوه شکل کاهش داده است (۵ و ۶). مشخص شده است که پروژسترون در مغز به وسیله نوروها و سلول‌های گلیالی در هر دو جنس نر و ماده ساخته می‌شود (۷). این مولکول پس از احیاء به دی‌هیدرو پروژسترون^(۱) و تتراهیدرو پروژسترون^(۲) یا آلپرگنولون تبدیل می‌شود. گزارش شده است اثر ضد اضطرابی پروژسترون به وسیله متابولیت احیاء شده، آلپرگنولون میانجی‌گری می‌شود. آلپرگنولون فعالیت گیرنده گاما آمینوبوتیریک اسید^(۳) را تعدیل می‌کند که یک فاکتور قوی ضد اضطراب است (۹ و ۸). ارتباط سیستم نوروترانسمیتری گابا با اضطراب مشخص گردیده است. سیستم گابا آرژیک بخش قشری غده فوق کلیوی، ترشح کاتکول آمین‌ها را از بخش مرکزی غده فوق کلیوی به صورت پاراکرین کنترل

می‌کند. به طور مثال میزان اپی‌نفرینی که در اثر هیجان و اضطراب بالا می‌رود به مقدار زیادی از طریق گیرنده‌های گابا B و گابا A به صورت پاراکرین به وسیله گابای تولید شده در قشر غده آدرنال تعدیل می‌گردد (۱۱ و ۱۰). ثابت شده است که استروژن موجب تضعیف و پروژسترون باعث تقویت انتقال عصبی گابا آرژیک در سیستم عصبی مرکزی می‌گردد (۱۳ و ۱۲). با توجه به شواهد اخیر، افت در ترشح پروژسترون که در اواخر فاز دی استروس در رت‌ها صورت می‌گیرد، منجر به تغییر میزان بیان گیرنده گابا در مغز می‌شود. این یافته‌ها وجود یک رابطه نزدیک بین سیستم گابا آرژیک و استروئیدها را در مغز نشان می‌دهد (۱۴). با این حال در مورد نقش هورمون‌های تخمدانی بر اضطراب گزارش‌های ضد و نقیضی وجود دارد. برخی مطالعه‌ها نشان داده است که هورمون‌های تخمدانی اثرات مختلفی شامل: اثر اضطراب زایی، اضطراب زدایی و بی تأثیر بودن در موش‌های صحرایی و موش‌های سوری دارند (۱۶ و ۱۵). از طرفی بین اضطراب و استرس اکسیداتیو نیز رابطه تنگاتنگی وجود دارد (۱۷). در واقع استرس اکسیداتیو ناشی از یک عدم تعادل بین تولید گونه‌های باز فعال اکسیژن و توانایی سیستم زیستی برای سم زدایی این واسطه‌های فعال می‌باشد، در نتیجه استرس اکسیداتیو عامل اصلی دژنراسیون در برخی از بیماری‌های عصبی، افسردگی، اضطراب و آلزایمر

1-Dihydroprogesterone(DHP)

2-Tetrahydroprogesterone (THP)

3-Gamma Aminobutyric Acid

می‌باشد و سبب القای آسیب اکسیداتیو در هیپوکمپ و آسیب سلول‌های هرمی می‌شود (۱۸). در سال‌های اخیر اثرات آنتی‌اکسیدانی اسید آسکوربیک (ویتامین ث) بسیار مورد توجه قرار گرفته است (۱۹). مشخص شده است که ویتامین ث در رفتارهای مرتبط با اضطراب و استرس روانی اشخاص دخیل است (۲۰). این ویتامین با تغییر سطوح سروتونین مغز، اثرات ضد اضطراب و ضد افسردگی را داراست (۲۱). فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی اسید آسکوربیک احتمالاً باعث حفظ لیپوپروتئین‌های غشاء سلول در برابر آسیب‌های استرس اکسیداتیو که ناشی از رادیکال‌های آزاد است، می‌شود. آسکوربیک به عنوان تعدیل کننده عصبی شماری از ترانسمیترها نیز عمل می‌کند (۲۲) و سبب مهار فعالیت گیرنده (NMDA)^(۱) و کاهش اضطراب می‌گردد چرا که آنتاگونیست (NMDA) ضد اضطراب می‌باشد (۲۳). با توجه به گزارش‌های متناقضی که درباره اثرات پروژسترون بر روی اضطراب وجود دارد و از طرف دیگر به دلیل ارتباط موجود بین اضطراب و استرس اکسیداتیو، هدف پژوهش حاضر ارزیابی اثرات اضطراب زایی یا اضطراب زدایی دوزهای مختلف پروژسترون در حضور یا عدم حضور آنتی اکسیدان ویتامین ث بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۶۳ سرت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم که از دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شدند، استفاده گردید. حیوانات

محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند و به طور تصادفی در ۹ گروه هفت‌تایی تقسیم شدند. گروه‌های مورد آزمایش شامل؛ سالین (حلال ویتامین ث) یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن، روغن کنجد (حلال پروژسترون) ۱ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن، گروه‌های پروژسترون با دوزهای (۳۰، ۱۰، ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) (۲۵ و ۲۳)، گروه ویتامین ث (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) (۲۹)، گروه‌های دوزهای مختلف پروژسترون (۳ گروه) همراه با ویتامین ث (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) می‌باشد. جانوران به مدت ۵ روز (روزی یک بار) داروها را به صورت محلول در حلال مورد نظر و به شیوه تزریق درون صفاقی دریافت می‌کردند. متغیرهای اضطراب در ساعت معین قبل از ظهر، طی روزهای اول و پنجم ثبت گردید. اصول اخلاقی توصیه شده به وسیله انجمن بین المللی درد برای کار بر روی حیوان در این مطالعه مورد ملاحظه قرار گرفت.

تست ماز مرتفع براساس اجتناب ذاتی جوندگان از ارتفاع و فضاها باز می‌باشد بنابراین موش‌ها وقتی در ماز مرتفع قرار می‌گیرند، بیشترین زمان خود را در بازوهای بسته می‌گذرانند تا بازوهای باز. متغیرهای مرتبط با اضطراب مانند؛ تعداد دفعات ورود به بازوی باز، مدت زمان ماندن در بازوی باز و میزان فعالیت

1-N-methyl-D- aspartate

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار **InStat3** و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی نیومن - کلوکس تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

مقایسه نتایج به دست آمده مطابق با **جداول (۲۱)** از روز اول با روز پنجم در تعداد ورود به بازوی باز به صورت زیر بود که، در روز اول گروه‌های (۹-۶)، اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان دادند که بیانگر کاهش اضطراب بود ($p < 0.05$). همچنین در روز اول گروه‌های (۵-۳) اختلاف معنی‌دار با گروه ویتامین ث داشتند، یعنی گروه‌های مذکور نسبت به گروه ویتامین ث دارای اضطراب بودند ($p < 0.05$). در روز پنجم گروه ۳ (پروژسترون ۵ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) هیچ اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد، اما گروه‌های ۵ و ۴ با دوزهای متوسط و بالای پروژسترون به ترتیب (۳۰ و ۱۰ میلی‌گرم) در روز پنجم اختلاف معنی‌دار را با گروه کنترل نشان داد، که بیانگر کاهش اضطراب می‌باشد.

مقایسه نتایج به دست آمده از روز اول با روز پنجم در زمان سپری شده در بازوی باز به صورت زیر بود که؛ در روز اول فقط گروه ۶ (ویتامین ث) و گروه ۸ (پروژسترون ۱۰ + ویتامین ث، ۸۰ میلی‌گرم) اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان دادند ($p < 0.05$), در حالی که در روز پنجم تمامی

حرکتی در طی دو روز (روزهای اول و پنجم) با ماز مرتفع به علاوه شکل، مورد سنجش قرار گرفت. تست رفتاری مورد استفاده بر اساس روش پلو و فایل (۱۹۸۶) می‌باشد. این دستگاه چوبی دارای چهار بازو (دو بازوی باز و دو بازوی بسته) که بازوهای باز مقابل هم و بازوهای بسته نیز روبروی یکدیگر هستند. دستگاه در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد و در طی آزمایش یک لامپ در فاصله یک متری بالای دستگاه روشن می‌باشد. طول و عرض هر یک از بازوهای این دستگاه به ترتیب ۳۰ و ۵ سانتی‌متر و اندازه دیوارهای اطراف بازوی بسته ۱۵ سانتی‌متر و قسمت مرکزی دستگاه مربعی به ابعاد ۵ سانتی‌متر است. در تمام آزمایش‌های انجام شده، رت‌ها در ابتدای آزمایش در قسمت مربع شکل و رو به بازوی باز قرار داده می‌شدند. موش‌ها به مدت ۵ دقیقه اجازه داشتند تا در بازوهای باز و بسته حرکت کنند. در این مدت تعداد دفعات ورود به بازوی باز، تعداد دفعات ورود به بازوی بسته و زمان سپری شده در هر کدام از بازوها ثبت گردید. درصد زمان سپری شده در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز به عنوان عوامل استاندارد ارزیابی اضطراب بر اساس فرمول مربوطه محاسبه شدند. مجموع دفعات ورود به بازوی باز و بسته در مدت پنج دقیقه نیز به عنوان نماد فعالیت حرکتی حیوان در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت.

$$\text{تعداد ورود به بازوی باز} \times 100 = \text{درصد ورود به بازوی باز}$$

$$\text{تعداد ورود به بازوی باز} + \text{تعداد ورود به بازوی بسته}$$

$$\text{درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز} = \frac{\text{درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز}}{\text{درصد زمان گذرانده شده در بازوی باز} + \text{درصد زمان گذرانده شده در بازوی بسته}} \times 100 =$$

گروه‌ها به جز گروه ۳ (پروژسترون ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، اختلاف معنی داری با گروه کنترل داشتند، که بیانگر کاهش اضطراب در این گروه‌ها می‌باشد ($p < 0.05$). در روز پنجم گروه ۳ (پروژسترون ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) اختلاف معنی دار با گروه ویتامین ث داشت که بیانگر افزایش اضطراب در گروه ۳ می‌باشد ($p < 0.05$).

مقایسه نتایج به دست آمده از فعالیت‌های حرکتی حیوان در روزهای اول و پنجم به صورت زیر بود که، طی روزهای اول و پنجم، اختلاف معنی داری در فعالیت حرکتی حیوانات با گروه کنترل مشاهده نشد.

جدول ۱: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای تعداد دفعات حضور در بازوی باز، مدت زمان اقامت در بازوی باز و میزان فعالیت حرکتی در گروه های مورد مطالعه در روز اول

متغیر گروه	تعداد دفعات حضور در بازوی باز	زمان سپری شده در بازوی باز	فعالیت حرکتی
کنترل	$33/83 \pm 5/3$	$20/8 \pm 4/4$	$5/5 \pm 1/08$
شاهد	$30/08 \pm 4/63$	$23/71 \pm 3/96$	$10 \pm 1/21$
پروژسترون ۵ میلی گرم	$44/44 \pm 4/23 \#$	$36/07 \pm 4/6 \#$	$5/66 \pm 0/71$
پروژسترون ۱۰ میلی گرم	$29/6 \pm 4/6 \# \$ +$	$27/22 \pm 2/3 \# +$	$5/5 \pm 1/05$
پروژسترون ۳۰ میلی گرم	$37/06 \pm 3/22 \# \$$	$34/18 \pm 4/2 \#$	$6/5 \pm 0/88$
ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$73/01 \pm 4/45 \#$	$75/53 \pm 4/5 \#$	$5/33 \pm 1/17$
پروژسترون ۵ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$47/63 \pm 4/5 \# \#$	$47/68 \pm 4/2$	$6/16 \pm 1/44$
پروژسترون ۱۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$60/57 \pm 2/96 \# \#$	$65/76 \pm 4/54 \#$	$9 \pm 1/6$
پروژسترون ۳۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$55/63 \pm 3/8 \# \#$	$55/44 \pm 5/5$	$7/66 \pm 1/11$

* اختلاف معنی دار با گروه کنترل، # اختلاف معنی دار با گروه ویتامین ث، \$ اختلاف معنی دار با گروه پروژسترون ۱۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم، + پروژسترون ۳۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم

جدول ۲: مقایسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای تعداد دفعات حضور در بازوی باز، مدت زمان اقامت در بازوی باز و میزان فعالیت حرکتی در گروه های مورد مطالعه در روز پنجم

متغیر گروه	تعداد دفعات حضور در بازوی باز	زمان سپری شده در بازوی باز	فعالیت حرکتی
کنترل	$29/92 \pm 5/1$	$10/42 \pm 1/84$	$5/5 \pm 1/08$
شاهد	$31/48 \pm 3/44$	$13/33 \pm 3/22$	$10 \pm 1/21$
پروژسترون ۵ میلی گرم	$37/40 \pm 2/48 \#$	$20/07 \pm 3/6 \#$	$5/66 \pm 0/71$
پروژسترون ۱۰ میلی گرم	$43/68 \pm 4/6$	$42/22 \pm 4/3 \#$	$5/5 \pm 1/05$
پروژسترون ۳۰ میلی گرم	$53/56 \pm 5/22 \#$	$40/73 \pm 4/2 \#$	$6/5 \pm 0/88$
ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$65/08 \pm 5/45 \# \#$	$49/53 \pm 5/5 \#$	$5/33 \pm 1/17$
پروژسترون ۵ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	49 ± 4	$48/68 \pm 6/2 \#$	$6/16 \pm 1/44$
پروژسترون ۱۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$57 \pm 2/96 \#$	$55/76 \pm 5/54 \#$	$9 \pm 1/6$
پروژسترون ۳۰ + ویتامین ث ۸۰ میلی گرم	$62/94 \pm 6/8 \# \#$	$72/94 \pm 5/5 \# \# \#$	$7/66 \pm 1/11$

* بیانگر اختلاف معنی دار با گروه کنترل، # اختلاف معنی دار با گروه ویتامین ث (در ابتدای یافته ها اعمال گردید).

بحث

با توجه به گزارش‌های متناقضی که درباره اثرات پروژسترون بر روی اضطراب وجود دارد و از طرف دیگر به دلیل ارتباط موجود بین اضطراب و استرس اکسیداتیو، هدف پژوهش حاضر ارزیابی اثرات اضطراب زایی یا اضطراب زدایی دوزهای مختلف پروژسترون در حضور یا عدم حضور آنتی‌اکسیدان ویتامین ث می‌باشد.

نتایج این تحقیق نشان داد که در کل، پروژسترون با دوزهای بالا و تزریق آن به مدت ۵ روز منجر به کاهش اضطراب گردید، به عنوان مثال پروژسترون در دو دوز (۳۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب افزایش معنی‌دار در صرف زمان تعداد دفعه‌های حضور حیوان در بازوهای باز ماز گردید، که این نتایج پیشنهاد کننده اثرات پروژسترون در کاهش اضطراب است. در واقع پروژسترون با دوز ۳۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ضد اضطراب بوده که با نتایج گومز و همکاران مطابقت دارد (۲۳). فرای و همکاران با تزریق پروژسترون با دوزهای متفاوت (۱۰۰، ۳۰، ۱۰، ۲، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به رت‌های نر بالغ نشان دادند که تأثیر داروها بر روی رفتارهای شبه اضطرابی در تست جعبه سیاه و سفید (جعبه‌ای تشکیل یافته از بخش‌های سیاه و سفید) ضد اضطراب می‌باشد. در این تست مدت زمان قرارگرفتن در بخش‌های سفید جعبه بیانگر کاهش اضطراب می‌باشد، که با نتایج مطالعه حاضر هم‌سو می‌باشد (۲۴). از طرفی تحقیق حاضر نشان داد که پروژسترون در دوز پایین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)

سبب کاهش معنی‌دار در صرف زمان ماندن و تعداد دفعات حضور حیوان در بازوهای باز ماز می‌گردد، که نشان دهنده افزایش اضطراب می‌باشد. گالینلو و همکاران گزارش کرده‌اند، که قرار گرفتن در معرض پروژسترون با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۴۸ ساعت که به صورت درون صفاقی انجام گرفته، اضطراب را می‌باشد (۲۵). در پژوهش حاضر فعالیت حرکتی حیوانات نیز مورد ارزیابی قرارگرفت. نتایج حاصله نشان داد که هیچ گونه اختلاف معنی‌داری در فعالیت حرکتی گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف پروژسترون و ویتامین ث به تنهایی و توأم با یکدیگر با گروه سالین و کنجد ایجاد نشد. شریل و همکاران نشان دادند که فعالیت حرکتی در رت‌هایی که پروژسترون دریافت کرده‌اند افزایش یافته است، که با نتایج پژوهش حاضر مغایرت دارد (۲۶). استارکی و همکاران نشان دادند پروژسترون با دوزهای (۱۵، ۷/۵، ۲/۵، ۰/۵) در جربیل (جونده‌ای از خانواده موش‌سانان) هیچ‌گونه تغییری در رفتارهای مرتبط با اضطراب در تست ماز مرتفع به علاوه شکل ایجاد نکرد (۲۷)، در حالی که همان آزمایش در تست جعبه سیاه و سفید کاهش یافتن اضطراب را نشان داد (۲۸). در پژوهش‌های اخیر ارتباط نزدیک بین اضطراب و استرس اکسیداتیو هم در گروه انسانی که از اختلال اضطراب (وسواس، بی‌نظمی، اختلال پانیک) رنج می‌برند و هم گروه حیوانی مشاهده شده است (۱۷). مطالعه‌ها ارتباط بین استرس اکسیداتیو شدید و سطوح بالای اضطراب را در افسردگی نشان داده‌اند (۱۷). ویتامین ث به عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در

آب در سپوری رادیکال‌های آزاد با اهداء الکترون دخیل است (۱۹)، مشخص شده است که ویتامین ث در رفتارهای مرتبط با اضطراب و استرس روانی اشخاص دخیل است. برادی و همکاران نشان داده‌اند، درمان افراد جوان و سالم به مدت ۱۴ روز با ویتامین ث سبب کاهش فشار خون، بهبود سریع کورتیزول و کاهش حالت اضطراب در پاسخ به آزمایش استرس روانی گردیده است. مطالعه اثرات ضد اضطرابی ویتامین ث را گزارش کرده‌اند (۲۰). در همین راستا در قسمت دوم پژوهش حاضر تأثیر این ویتامین بر اضطراب مورد سنجش قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان داد که تزریق درون صفاقی ویتامین با دوز ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به مدت ۵ روز متوالی اثرات ضد اضطرابی دارد. رابرت و همکاران نشان داده‌اند که ویتامین ث با دوزهای (۷۵، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت سه ماه از طریق دهانی سبب کاهش اضطراب گردید (۲۹). در پژوهش حاضر مشاهده شد که پروژسترون با دوز پایین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث اضطراب شد، در صورتی که وقتی تزریق آن توأم با ویتامین ث صورت گرفت، کاهش معنی‌داری در اضطراب حاصل شد. آنجلیس و همکاران گزارش کرده‌اند که استفاده از ویتامین ث سبب کاهش صرف زمان در کوپه‌های تاریک (وسیله‌ای برای سنجش اضطراب) نسبت به کوپه‌های روشن به وسیله موش‌ها شده است، که بیانگر کاهش اضطراب است (۳۰). مظلوم و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به دیابت، درمان کوتاه مدت (۶ هفته) با ویتامین ث سبب اضطراب زدایی از طریق کاهش

آسیب‌های اکسیداتیو شده است (۳۱). جامعه مورد بررسی در این مطالعه، رت‌های نر دریافت کننده پروژسترون در حضور یا عدم حضور ویتامین ث در یک دوره نسبتاً کوتاه می‌باشند که از محدودیت‌های این مطالعه است. پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های بعدی ارتباط هورمون پروژسترون و ویتامین ث در رفتارهای مرتبط با اضطراب در مدت زمان طولانی‌تر و روی رت‌های ماده اواریکتومی شده مورد بررسی قرار گرفته و مقایسه لازم انجام شود.

نتیجه‌گیری

به طور کلی، در این تحقیق نتایج حاصل از تأثیر هورمون استروئیدی پروژسترون بر روی اضطراب نشان داد که این هورمون در دوزهای ۳۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، اثر مثبتی در کاهش اضطراب دارد و نیز با توجه به ارتباط بین استرس اکسیداتیو و اضطراب، در پژوهش حاضر، ویتامین ث به تنهایی سبب کاهش اضطراب گردید و همراه با پروژسترون نیز سبب بهبود و تقویت اثرات ضد اضطرابی پروژسترون در دوزهای ۱۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن شد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه تبریز بوده و بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تبریز قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

1. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (1): 68-80.
2. Stein DJ. Classification of anxiety disorders: Dimensional assessments, intermediate phenotypes, and psychobiological bases. *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10(4):287-9.
3. Vafaei AA, Miladi-Gorgi H, Taherian AA, Rashidy-Pour A. Effect Of Dexamethasone On Anxiety Related Behavior In Mice. *Rafsanjan Univ Med Sci* 2006; 7(4): 79-86.
4. Blanchard RJ, Mckittrick CR, Blanchard DC. Animal models of social stress: effects on behaviour and brain neurochemical systems. *Physiol Behav* 2001; 73: 261-7.
5. Reddy DS, O'Malley BW, Rogawski MA. Anxiolytic Activity of Progesterone in Progesterone Receptor Knockout Mice. *Neuropharmacology* 2005; 48: 14-24.
6. Baulieu EE. Neurosteroids: of the nervous system, by the nervous system, for the nervous system. *Recent Prog Horm Res* 2000; 52:1-32.
7. Laconi MR, Casteller G, Gargiulo PA, Bregonzio C, Cabrera RJ. The anxiolytic effect of allopregnanolone is associated with gonadal hormone status in female rats. *Eur J Pharm* 2001; 417: 111-6.
8. Bitran D, Klibansky DA, Martin GA. The neurosteroid pregnanolone prevents the anxiogeniclike effects of inescapable shock in the rat. *Psychopharmacology* 2000; 151: 21-37.
9. Easter A, Spruce AE. Recombinant GABA (B) receptors formed from GABA (B1) and GABA (B2) subunits selectively inhibit N-type Ca (2+) channels in NG108-15 cells. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 17-25.
10. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol Rev* 2003; 83: 117-61.
11. Schramm NL, McDonald MP, Limbird LE. The A2a- adrenergic receptor plays A protective role In mouse behavioral models of depression and anxiety. *The J Of Neurosci* 2001; 21(13): 4875-82.
12. Sofiaabadi M, Sadeghipour HR, Shabanzadeh AR, Zarrindast MR, Dehpour AR. Possible involvement of nitric oxide (no) in anxiety-like behavior induced by female steroid hormones. *Koomesh J Semnan Univ Med Sci* 2001; 2(3-4):79-86.
13. Handa RJ, Ogawa S, Wang JM, Herbison AE. Roles for oestrogen receptor beta in adult brain function. *J Neuroendocrinol* 2012; 24: 160-73.
14. Galeeva A, Tuohimaa P. Analysis of mouse plus-maze behavior modulated by ovarian steroids. *Behav Brain Res* 2001; 119(1): 41-7.
15. Karimipour A, Abbasnejad M, Kesmati M. Sofiabadi simultaneous effect of progesterone usage and exercise on anxiety in ovariectomized rats. *Quarterly of the Horizon of Medical Sciences Original Research* 2014; 20: 179-84.
16. Bouayed J. Polyphenols: A potential new strategy for the and prevention treatment of anxiety and depression. *Curr Nutr Food Sci* 2010; 6: 13-8.
17. Ghadroost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Bandegi AR, Motamedi F, Haghighi S, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; *European Journal of Pharmacology* 2011; 667: 222-229
18. Martin A, Youdim K, Szprengiel A, Shukitt-Halw B, Joseph J. Roles of vitamins e and c on neurogenerative diseases and cognitive performance. *Nutr Rev* 2002; 60: 308-34.
19. Brody S, Preut R, Schommer K, Schürmeyer TH. A randomized controlled trial of high dose ascorbic acid for reduction of blood pressure, cortisol, and subjective responses to psychological stress. *Psychopharmacology* 2002; 159: 319-24.
20. Lee L, Kang SA, Lee HO, Jung IK, Lee JE, Hoe YS. Effect of supplementation of vitamin e and vitamin c on brain acetylcholinesterase activity and transmitter levels in rats treated with scopolamine, an inducer of dementia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001; 23-8.
21. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 719-30.
22. Sahley BJ. GABA: The brain and how it affects our behavior. 1st ed. Florida: Pain & Stress Publications ;2006; 1-3.
23. Gomeza C, Gonzalez AS, DelgadobG , Rodriguez R . Rapid anxiolytic activity of progesterone and pregnanolone in male rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2002; 72: 543-50.
24. Frye CA, Sumida K, Dudek BC, Harney JP, Lydon JP, O'Malley BV, et al. Progesterone's effect to reduce anxiety behavior of aged mice do not require actions via intracellular progestin receptors. *Psychopharmacology* 2006; 186: 312-22.

25. Gulinello M, Gong Q, Smith S. Progesterone withdrawal increases the $\alpha 4$ subunit of the GABAA receptor in male rats in association with anxiety and altered pharmacology: a comparison with female rats. *Neuropharmacology* 2002; 43: 702–15.
26. Cheryl A. Frye, Alicia A, **Alicia Walf**, Madeline E. Rhodes, Jacob P. Harney. Progesterone enhances motor, anxiolytic, analgesic, and antidepressive behavior of wild-type mice, but not those deficient in type 1 5 α -reductase. *Brain Research* 2004; 1004: 116– 124.
27. Starkey N, Bridges NJ. The effects of acute, chronic and withdrawn progesterone in male and female Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) in two tests of anxiety. *Behavioural Brain Research* 2010; 207: 490–9.
28. Frye CA, Sumida K, Dudek BC, Harney JP, Lydon JP, O'Malley BV, et al. Progesterone's effect to reduce anxiety behavior of aged mice do not require actions via intracellular progesterin receptors. *Psychopharmacology* 2006; 186: 312–22.
29. Robert N, Hughes, Courtney L. Lowther, Marion van Nobelen. Prolonged treatment with vitamins C and E separately and together decreases anxiety-related open-field behavior and acoustic startle in hooded rats, *Pharmacology. Biochemistry and Behavior* 2011; 97: 494–9.
30. De Angelis L, Furlan C. The effects of ascorbic acid and oxiracetam on scopolamine-induced amnesia in a habituation test in aged mice. *Neurobiol Learn Mem* 1995; 64: 119–24.
31. Mazloom Z, Ekramzade M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamin c and e on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patient: a randomized, single- blind, placebo-controlled trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 2013; 16: 1597-1600.

Evaluation the Simultaneous Effects of Progesterone and Vitamin C on Anxiety in Male Wistar Rats

Ferdowsi K, Hatami H*, Dehghan G

Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Received: 5 Jan 2015

Accepted: 11 Jul 2015

Abstract

Background & aim: The prevalence of anxiety in women and men are different. This indicates the influence of sex hormones on anxiety. Furthermore, oxidative stress leads to anxiety. Because of conflicting reports about the effects of progesterone on anxiety, the aim of this study was to investigate the effects of anxiogenic or anxiolytic effects of different doses of progesterone in the absence or presence of vitamin c.

Methods: In the present study, 63 male rats were divided in nine groups including: control, sham (sesame oil as a progesterone solvent), 3 groups of the progesterone (5, 10 and 30 mg/kg), vitamin c (80 mg / kg), 3 groups of different doses of progesterone plus vitamin c (80 mg/kg). Period of intraperitoneal injection was 5 days. Elevated plus maze was used for studying the anxiety related behavior in the first and fifth days. Data analysis was performed by using One-Way ANOVA.

Results: A low dose of progesterone (5 mg/kg) had anxiogenic effect ($p < 0.05$). However, the two other doses (10, 30 mg/kg) had anxiolytic effects which increased the open arm entry ($p < 0.05$). Vitamin C (80mg/kg) alone and as a pretreatment of progesterone (5, 10, 30 mg/kg) reduced anxiety ($p < 0.01$).

Conclusion: It seemed that a low dose of progesterone had an anxiogenic effect and at the high doses, progesterone had anxiolytic effect. Moreover, vitamin c as an antioxidant may improve the anxiolytic effects of progesterone, especially in high doses.

Keywords: Anxiety, Progesterone, Vitamin C

*Corresponding author: Hatami H, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Email: homeirahatami@yahoo

Please cite this article as follows:

Ferdowsi K, Hatami H, Dehghan G. Evaluation the Simultaneous Effects of Progesterone and Vitamin C on Anxiety in Male Wistar Rats. Association of IL-18 Gene Polymorphism at Position -137G / C with Vaginal Candidiasis. Armaghane-danesh 2015; 20 (6): 516-525.