

بررسی اثر دکسترومتورفان و پنتازوسین بر افسردگی ناشی از پروژسترون در موش ماده

آزاده مصری پور^{۱*}، ولی‌الله حاج‌هاشمی^۲، فرحناز شفیعی^۲

^۱مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران؛ ^۲گروه فارماکولوژی و توکسیکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۶/۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۶/۳/۲۴

چکیده:

زمینه و هدف: پروژسترون یکی از هورمون‌های تولیدمثلی جنس ماده می‌باشد. افزایش سطوح پروژسترون طی سیکل قاعدگی یا مصرف پروژسترون صنعتی در قرص‌های ضدبارداری خوراکی در برخی زنان منجر به افسردگی می‌شود. گیرنده‌های سیگما به‌عنوان اهداف جدیدی در دارودرمانی افسردگی مورد توجه قرار گرفته‌اند. پروژسترون غیر از اثرات هورمونی یک نورو استروئید است و آنتاگونیست گیرنده‌های سیگما می‌باشد؛ لذا در این تحقیق هدف بررسی اثر مصرف توأم پروژسترون با داروهای آگونیست سیگما، دکسترومتورفان یا پنتازوسین، بر آزمون افسردگی می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه از نوع بنیادی- کاربردی می‌باشد. آزمایشات بر موش‌های سوری ماده ۳۰-۲۵ گرم صورت گرفت. از آزمون شنای اجباری جهت بررسی افسردگی استفاده شد. پروژسترون (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، به همراه دکسترومتورفان (۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم) یا پنتازوسین (۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) روز اول و ۰/۵ ساعت قبل از آزمایش در روز دوم تجویز شدند. داده‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه ANOVA با تست تکمیلی Tukey مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: پروژسترون منجر به افزایش زمان بی‌حرکتی (بیش از ۳ دقیقه) در موش‌ها شد که معیاری از افسردگی حیوان می‌باشد ($P < 0/05$). بی‌حرکتی حیوانات به دنبال مصرف دکسترومتورفان (100 ± 13 ثانیه) و پنتازوسین ($124 \pm 7/9$ ثانیه) کاهش یافت ($P < 0/01$). این تغییرات در راستای داروی ضدافسردگی شاهد فلووکسامین بودند.

نتیجه‌گیری: از آنجایی که افسردگی ایجاد شده با پروژسترون توسط آگونیست‌های سیگما برطرف شد؛ لذا گیرنده‌های سیگما مسئول افسردگی ایجاد شده با دوزهای بالای پروژسترون می‌باشد؛ بنابراین این آگونیست‌ها را می‌توان در دارودرمانی پروژسترون با دوز بالا به‌عنوان ضدافسردگی موثر مدنظر داشت.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، گیرنده سیگما، پروژسترون، تست شنای اجباری.

مقدمه:

افسردگی در زنان تقریباً دو برابر مردان است (۱). اختلالات افسردگی بیشتر طی تغییرات هورمونی شدید در زنان می‌باشد مثلاً طی دوره قبل از قاعدگی، بعد از زایمان و در دوره یائسگی (۲). برخی از مطالعات از دخالت هورمون‌های جنسی در پیدایش افسردگی پس از زایمان در برخی از زنان حمایت می‌کنند. زنان با سابقه

*نویسنده مسئول: اصفهان- دانشگاه علوم پزشکی اصفهان- مرکز تحقیقات علوم دارویی- تلفن: ۰۹۱۳۱۰۰۰۶۱۴

E-mail: a_mesripour@yahoo.com

وابسته به غلظت است و اثرات اختصاصی روی گیرنده‌های بافتی مختلف اعمال می‌کند.

مهم‌ترین مورد مصرف پروژسترون به‌عنوان هورمون جانشینی و نیز به‌عنوان داروی ضدبارداری است. دوزهای بالای تزریقی این دارو (مثلاً مدروکسی پروژسترون استات) باعث آمنوره و عدم تخمک‌گذاری طولانی‌مدت می‌شوند. این روش در مواردی که استروژن منع مصرف داشته باشد، در درمان دیسمنوره، اندومترئوز، هیپرستیسیم، کنترل گرگرفتگی یائسگی و اختلالات خونریزی دهنده به کار می‌روند (۶).

گیرنده‌های سیگما (گیرنده‌های غیر اوبیوئیدی) به‌عنوان اهداف جدیدی در تولید داروهای مرتبط با اختلالات روانی شناسایی شده‌اند؛ از جمله اسکیزوفرنی، افسردگی و آلزایمر (۸،۷). تحریک گیرنده‌های سیگما باعث کاهش بی‌حرکتی در مدل‌های افسردگی حیوان، تعلیق از دم و تست شنای اجباری، می‌شوند (۹،۱۰). لیگاند‌های سیگما دارای پتانسیل به‌عنوان داروهای ضدافسردگی با شروع عمل سریع می‌باشند، از طریق تنظیم سریع سیستم سروتونین در هسته رافه پشتی و نورون‌های عصبی گلوتامات در هیپوکامپ (۱۱،۱۲).

مطالعات دیگر نشان داده است که اثرات ونلافاکسین (داروی ضدافسردگی مهارکننده باز جذب سروتونین و نوراپینفرین SNRI) بر کاهش بی‌حرکتی در آزمایش شنای اجباری بخشی ناشی از تعامل آن با گیرنده‌های سیگما ۱ می‌باشد. از آنجایی که این اثر به دنبال مصرف پنتازوسین که آگونیست قوی سیگما می‌باشد، تشدید شده است و در مصرف با پروژسترون منتفی می‌گردد (۱۳). مطالعه‌ای دیگر نشان داده که پروژسترون و BD1047 (آنتاگونیست گیرنده سیگما) اثر ضدافسردگی ناشی از تجویز هم‌زمان پرامیکسول و سرتالین را خنثی می‌کند (۱۴). بعلاوه دکسترومتورفان علاوه بر اتصال بر گیرنده‌های اوبیوئیدی، به گیرنده‌های سیگما نیز متصل می‌شوند و نتیجه‌گیری شده که دکسترومتورفان از طریق گیرنده‌های سیگما می‌تواند در درمان افسردگی مفید باشد (۱۵،۱۶).

علاوه بر اثرات شناخته شده هورمونی پروژسترون از طریق گیرنده‌های پروژسترون یک آنتاگونیست گیرنده سیگما نیز می‌باشد. پروژسترون با اتصال به گیرنده‌های سیگما باعث بلوک کانال‌های وابسته به ولتاژ مرتبط با گیرنده‌های سیگما می‌شوند و این اثر جدید غشایی پروژسترون ممکن است با اثرات هورمونی آن بر روی مغز و قلب مرتبط باشد (۱۷).

پروژسترون‌ها در اختلالات مختلف در زنان کاربرد دارند. مطالعات نشان داده که نورو استروئید پروژسترون آنتاگونیست گیرنده‌های سیگما می‌باشند، این امر می‌تواند دلیل عوارض عصبی پروژسترون‌ها باشد. اثر داروهایی که می‌توانند بر سیگما نقش آگونیستی داشته باشند بر افسردگی القا شده با پروژسترون تاکنون مطالعه نشده است، لذا در این تحقیق مصرف توأم پروژسترون با داروهای دکسترومتورفان و پنتازوسین بر آزمون افسردگی در موش بررسی می‌شود.

روش بررسی:

این مطالعه از نوع بنیادی- کاربردی می‌باشد. در این آزمایش‌ها از مجموع ۵۴ عدد موش سوری ماده با وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد. گروه‌های مورد مطالعه مشتمل بر حداقل ۶ موش بوده که به‌صورت تصادفی توزیع شدند، شامل: کنترل، پروژسترون، دکسترومتورفان، پنتازوسین، فلووکسامین، دکسترومتورفان همراه با پروژسترون، پنتازوسین همراه با پروژسترون، فلووکسامین همراه با پروژسترون.

داروهای مصرفی شامل پروژسترون (آمپول ۵۰ میلی گرم بر میلی لیتر ایران هورمون، ایران) بعد از رقیق کردن در محلول نرمال سالین حاوی ۰/۱٪ تووین ۸۰ با دوز ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر برای دو روز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۸). پنتازوسین (آمپول ۳۰ میلی گرم بر میلی لیتر تولید دارو، تهران، ایران) با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم، دکسترومتورفان هیدروبرومید (شرکت سیگما، آمریکا) با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم و داروی شاهد فلووکسامین مالئات

بررسی قرار گرفتند و به کمک کورنومتر زمان‌های مورد نظر ثبت می‌شدند.

نتایج در گروه‌ها به صورت (میانگین \pm انحراف معیار) محاسبه شد و به کمک روش آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA با تست تکمیلی Tukey مورد ارزیابی قرار گرفت. مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند. نتایج آماری و رسم نمودار توسط نرم‌افزار Graph Pad Prism-6 و Excel انجام گرفت.

یافته‌ها:

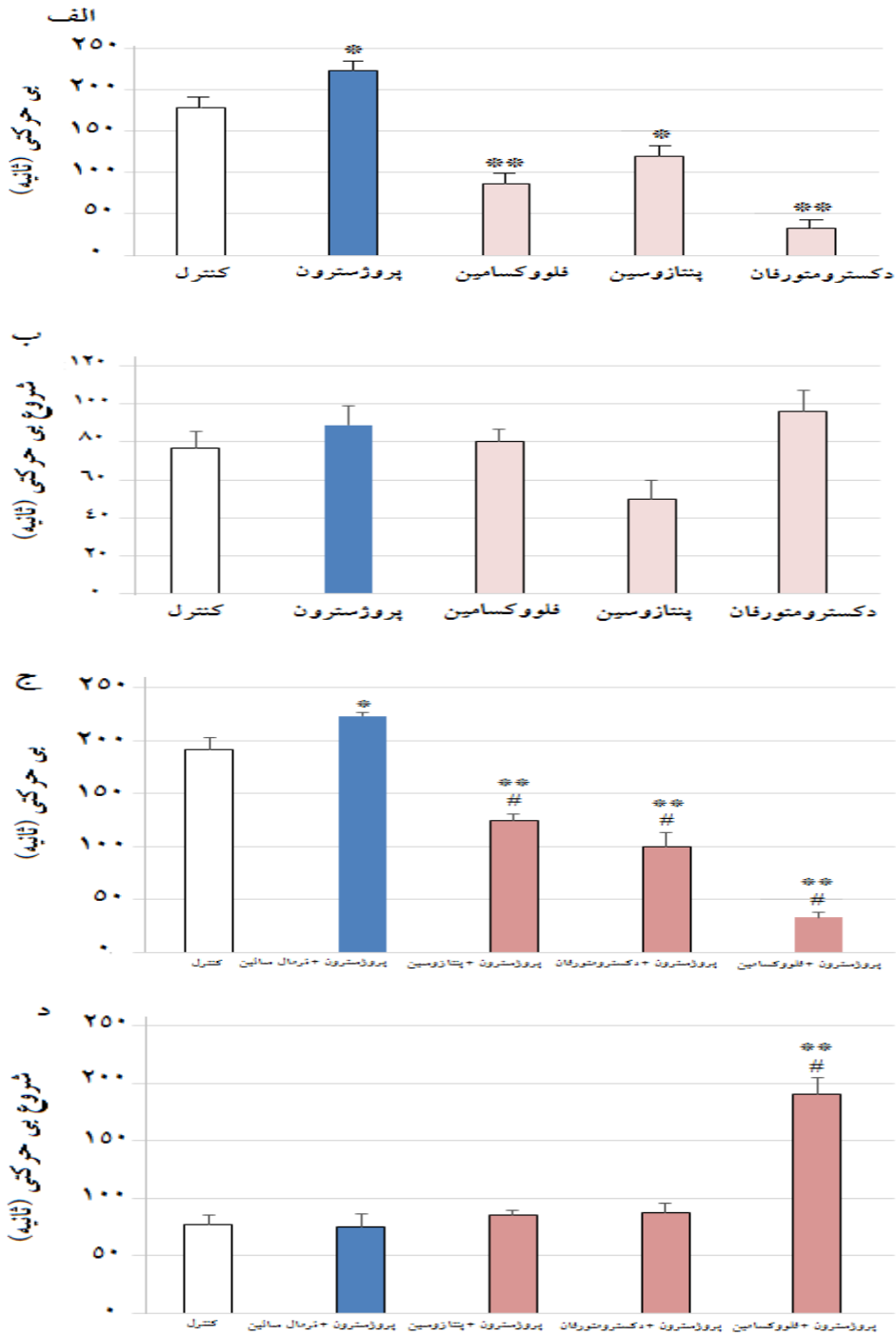
مطابق نمودار شماره ۱ الف حیوانات تحت درمان با پروژسترون برای مدت $223/3 \pm 3/7$ ثانیه بی‌حرکت بودند که در مقایسه با گروه کنترل $179 \pm 10/8$ افزایش معنی داری داشت ($P < 0/05$). این امر نشان‌دهنده رفتار افسردگی حیوان در FST می‌باشد. تجویز تک‌دوز هر کدام از داروهای دکسترومتورفان و پنتازوسین به‌طور قابل توجهی زمان بی‌حرکتی حیوان را با میزان $32 \pm 7/1$ ثانیه و 120 ± 23 ثانیه در آزمون کاهش داد ($P < 0/001$). فلووکسامین به‌عنوان داروی رفرانس تجویز شد که باعث کاهش قابل توجهی در مدت زمان بی‌حرکتی حیوانات گردید ($86/6 \pm 8/8$ ثانیه). شروع بی‌حرکتی حیوانات در گروه‌های مختلف تفاوت قابل ملاحظه‌ای با گروه کنترل نداشتند (نمودار شماره ۱ ب). همانطور که در نمودار شماره ۱ ج مشاهده می‌شود، تزریق دکسترومتورفان (100 ± 13 ثانیه، $P < 0/001$) یا پنتازوسین ($124 \pm 6/9$ ثانیه، $P < 0/01$) هم‌زمان با پروژسترون باعث کاهش قابل توجه بی‌حرکتی در حیوانات در مقایسه با گروه دریافت‌کننده پروژسترون به همراه نرمال سالین گردید. این تغییرات با تغییرات ناشی از تجویز فلووکسامین در یک راستا بودند. به هر حال همانطوری که نمودار شماره ۱ د نشان می‌دهد، داروهای دکسترومتورفان و پنتازوسین تغییری در زمان شروع بی‌حرکتی ایجاد نکرده‌اند. زمان شروع بی‌حرکتی فقط در مصرف هم‌زمان با فلووکسامین افزایش یافت (190 ± 15 ثانیه در مقایسه با پروژسترون + نرمال سالین 75 ± 11 ثانیه، $P < 0/001$).

(شرکت سیگما، آمریکا) با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم پس از رقیق شدن در نرمال سالین به‌صورت داخل صفاقی تجویز شدند. همه داروها روز اول و روز دوم ۰/۵ ساعت قبل از تست افسردگی تجویز شدند. آزمون افسردگی فقط در روز دوم انجام گرفت. حجم تزریق شده به حیوان در همه تزریقات ۱۰ میلی لیتر بر میلی لیتر بود. میزان غذای مصرفی حیوانات نیز اندازه‌گیری شد و برحسب میلی گرم بر گرم وزن حیوان ارزیابی شد.

ملاحظات اخلاقی بر اساس کارکردن صحیح با حیوان آزمایشگاهی و دستورالعمل تصویب شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. موش‌ها فقط یک بار مورد آزمایش قرار می‌گرفتند و بعد به روش سر زدن قربانی می‌شدند. جهت حذف مداخلات زمان بر حرکات حیوانات آزمایشات بین ساعت ۱۳-۸ صورت می‌گرفتند.

افسردگی به کمک آزمایش شنای اجباری (Forced swim test, FST) مورد بررسی قرار گرفت. اساس روش بر این مبنا است که عدم تلاش حیوان جهت فرار از شرایط نامناسب به‌عنوان معیاری از بی‌علاقگی و افسردگی می‌باشد. ۰/۵ ساعت بعد از تزریقات مورد نظر موش‌ها را در سیلندر آب ($25 \times 12 \times 25$ سانتی متر حاوی ۱۵ سانتی متر آب با دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی گراد) قرار داده و به مدت ۶ دقیقه حرکت حیوان بررسی می‌شود. مدت زمانی که طول می‌کشد تا اولین بی‌حرکتی (Latency) ثبت می‌شود و همچنین جمع مدت زمان بی‌حرکتی در ۴ دقیقه آخر تست.

بی‌حرکتی عبارت است از زمانی که حیوان هیچ تلاشی جهت فرار انجام ندهد، تلاش مختصر حیوان جهت حفظ سر در بالای آب حرکت محسوب نمی‌شود. در حالت پایه طول مدت زمان بی‌حرکتی در موش حدود ۲ دقیقه است که داروها با اثر ضدافسردگی این زمان را کاهش می‌دهند (۲۰، ۱۹). جهت گردآوری داده‌ها همه آزمودن‌ها فیلم برداری شده و فیلم‌ها مورد



نمودار شماره ۱: تأثیر مصرف داروها بر رفتار افسردگی حیوان در آزمون شنای اجباری

نمودار الف: تأثیر هرکدام از داروها را بر کل زمان بی حرکتی نشان می دهد؛ نمودار ب: تأثیر هرکدام از داروها را بر زمان شروع بی حرکتی نشان می دهد (Latency). نمودار ج، د: به ترتیب اثر مصرف همزمان دکسترومتورفان (با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، پنتازوسین (با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم)، یا فلوکسامین (با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به همراه پروژسترون (با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) را بر کل زمان بی حرکتی و زمان شروع بی حرکتی است. به گروه کنترل نرمال سالین تجویز شد. تعداد ۶ عدد حیوان در هر گروه قرار داشتند. نتایج ستون‌ها حاصل میانگین \pm انحراف معیار می باشد که توسط آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی ارزیابی شدند. علامت * نمایانگر $P < 0/05$ و ** نمایانگر $P < 0/001$ تفاوت در مقایسه با گروه کنترل و # نمایانگر $P < 0/001$ تفاوت در مقایسه با گروه پروژسترون می باشد.

جدول شماره ۱: تأثیر پروژسترون و سایر داروها بر مصرف روزانه غذا

میلی گرم به ازای گرم وزن بدن	کنترل	پروژسترون همراه	پروژسترون همراه با	پروژسترون همراه	پروژسترون همراه
		با نرمال سالین	دکسترومتورفان	با پنتازوسین	با فلووکسامین
۲۴ ساعت اول	۲۰۰/۶±۱۳	۱۵۵±۱۶	۱۸۷±۲۳/۴	۱۷۹±۲۱/۶	۲۰۲±۲۷
۲۴ ساعت دوم	۱۵۷/۴±۱۳/۲	۱۸۹±۲۳	۱۹۵/۴±۲۱/۵	۱۷۴±۱۰	۱۴۴/۴±۲۹

دکسترومتورفان (با دوز ۳۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، پنتازوسین (با دوز ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم)، فلووکسامین (با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و پروژسترون (با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به گروه کنترل نرمال سالین تجویز شد. نتایج همه گروه‌ها حاصل میانگین \pm انحراف معیار می‌باشد که توسط آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی توکی ارزیابی شدند.

ضدافسردگی می‌گردد و این اثر را با تغییر در بیان ژن زیر واحد گیرنده گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) یا تغییر در بیان ژن پروکاسپیز-۳ در هیپوتالاموس رات‌های ماده مرتبط دانسته‌اند (۲۱). همچنین محققان نشان داده‌اند که قطع مصرف پروژسترون منجر به افسردگی می‌شود و این اثر را به مکانیسم‌های مرتبط با سروتونین نسبت داده‌اند (۲۴-۲۲). قبلاً گزارش شده است که خانم‌های مصرف‌کننده اتنوسترل کاشتنی (فرآورده‌ای از پروژستین که به صورت زیرپوستی کاشته می‌شود و آهسته رهش عمل می‌کند) از مشکلات عصبی شامل حملات اضطرابی و افسردگی رنج می‌برند (۲۵)؛ بنابراین با توجه به اینکه دوز بالای مصرفی در تحقیق حاضر نیز منجر به القا افسردگی شده می‌توان چنین استنباط نمود که پروژسترون در مقادیر فیزیولوژیک اثر ضدافسردگی در خانم‌ها ایجاد می‌کند؛ درحالی که در مقادیر فارماکولوژیک (مثل مقادیر موجود در داروهای ضدبارداری) می‌تواند منجر به افسردگی گردد.

اخیراً گیرنده‌های سیگما به علت نقشی که در القا افسردگی و رفتارهای اضطرابی دارند، مورد توجه قرار گرفته‌اند (۷، ۲۶، ۲۷). در مطالعات متعددی از دوزهای بالای پروژسترون به عنوان آنتاگونیست گیرنده سیگما استفاده شده است (۱۳، ۱۷). Sabino و همکاران نشان دادند، در موش‌های ماده‌ای که ژن گیرنده سیگما

غذای مصرفی حیوانات در گروه‌های درمانی اندازه‌گیری گردید، چنانچه در جدول مشاهده می‌شود این مقادیر تفاوت قابل توجهی با یکدیگر ندارند.

بحث:

کل زمان بی‌حرکتی حیوانات به دنبال تجویز پروژسترون در آزمون شنای اجباری نشان‌دهنده القا افسردگی بود که توسط مصرف هم‌زمان با دکسترومتورفان یا پنتازوسین بهبود یافت، این اثرات مفید بر رفتار افسردگی حیوانات با داروی ضدافسردگی فلووکسامین در یک راستا بودند. فلووکسامین همچنین جهت بررسی صحت تست FST به کار رفت که به طور چشمگیری در این تست کل زمان بی‌حرکتی را کاهش داد.

در این آزمایش‌ها نشان داده شد که دوز بالای پروژسترون توانست کل زمان بی‌حرکتی را در حیوان به حدود ۳ دقیقه افزایش دهد. بی‌حرکت شدن حیوانات در تست شنای اجباری دلالت بر آن دارد که حیوان نسبت به بهبود شرایط بی‌تفاوت می‌شود، در مقابل رفتار عدم افسردگی به صورت تلاش حیوان در جهت فرار از شرایط نامناسب و استرس آور می‌باشد که تحت تأثیر داروهای ضدافسردگی قرار می‌گیرد (۲۰). مطالعات دیگری نشان داده‌اند که دوزهای پایین پروژسترون (۴/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در FST منجر به اثرات

اطلاعات حاصل از FST می‌تواند مفید باشد (۲۰). در آزمایشات ما فقط فلووکسامین در مصرف هم‌زمان با پروژسترون این زمان را افزایش داد و از آنجایی که فلووکسامین به‌تنهایی این تغییر را ایجاد نکرد؛ لذا همسو با مطالعات قبلی اثر افسردگی القاشده با پروژسترون می‌تواند منوط به سروتونین باشد (۱۸). آگونست‌های سیگمای به‌کار رفته در این آزمایش هرچند باعث کاهش بی‌حرکتی شدند ولی تغییری در زمان شروع بی‌حرکتی ایجاد نکردند.

نتیجه‌گیری:

رستورهای سیگما می‌توانند در القا افسردگی ناشی از دوزهای بالای پروژسترون نقش داشته باشند چون این اثر توسط دو داروی شناخته‌شده با اثر آگونست سیگما (دکسترومتورفان و پنتازوسین) برطرف شد. از آنجایی که دوزهای بالای پروژسترون که در روش‌های پیشگیری از بارداری به کار می‌رود می‌تواند در خانم‌ها افسردگی ایجاد کند و دکسترومتورفان و پنتازوسین برخلاف داروهای ضدافسردگی معمول اثرات سریع اعمال می‌کنند. لذا این داروها می‌توانند در افسردگی‌های هورمونی و دوره‌ای در زنان نقش مهمی ایفا کنند و مطالعات بالینی بیشتری در این راستا پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان مراتب تشکر خود را جهت حمایت معاونت پژوهشی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان از پایان‌نامه (به شماره ۳۹۴۷۰۴؛ کد اخلاق: IR.MUI.REC.1394.3.704) ابراز می‌دارند.

در آن‌ها حذف شده بود، رفتار مشابه افسردگی بروز داده‌اند (۲۸). در تحقیق دیگری نشان داده‌اند که استفاده از آگونست‌های مختلف گیرنده‌های سیگما نظیر SA-4503، ایگم‌زین، ۱ و ۳ دی‌تولینگوانیدینو و خیلی دیگر در مدل‌های حیوانی افسردگی شامل FST به‌صورت وابسته به دوز منجر به کاهش زمان بی‌حرکتی شده‌اند و اثر ضدافسردگی حاصل با تجویز آنتاگونست اختصاصی سیگما NE-100 منتفی شده است. در تحقیق پیش رو از دکسترومتورفان و پنتازوسین که قبلاً اثرات آگونست‌های سیگما آن‌ها ثابت شده استفاده شد. به علت اینکه در دسترس هستند و عوارضشان شناخته شده است، لذا در مطالعات بالینی آینده قابل مصرف خواهند بود. دکسترومتورفان در مقایسه با داروهای ضدافسردگی معمول اثرات ضدافسردگی سریع اعمال می‌کند (۱۵). هر دو داروی مصرفی هم‌راستا با داروی شاهد فلووکسامین میزان کل زمان بی‌حرکتی را در حیوان کاهش دادند، بعلاوه بی‌حرکتی القاشده با پروژسترون را منتفی نمودند.

محققان نشان داده‌اند که افسردگی ناشی از پروژسترون احتمالاً به علت اثر بر گیرنده‌های سروتونین HT2-5 می‌باشد. از آنجاکه افسردگی با مصرف داروهای ضدافسردگی مهارکننده باز جذب انتخابی سروتونین (SSRIs) برطرف می‌شود (۱۸). همچنین تداخل بین SSRIs و گیرنده‌های سیگما نیز روش شده است (۲۹). از طرف دیگر آگونست‌های سیگما منجر به آزاد شدن سروتونین می‌شوند؛ لذا این تداخل بین پروژسترون با سروتونین و سیگما در اثرات خلقی آن نقش بسزایی ایفا می‌کند که بررسی‌های بیشتری را می‌طلبد.

گزارشی وجود دارد که اندازه‌گیری زمان شروع بی‌حرکتی در موش‌های نژاد NMRI در تکمیل

منابع:

- Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev.* 2008; 115(2): 291-313.

2. Amore M, Di Donato P, Berti A, Palareti A, Chirico C, Papalini A, et al. Sexual and psychological symptoms in the climacteric years. *Maturitas*. 2007; 56(3): 303-11.
3. Pearson Murphy BE, Steinberg SI, Hu FY, Allison CM. Neuroactive ring A-reduced metabolites of progesterone in human plasma during pregnancy: Elevated levels of 5 alpha-dihydroprogesterone in depressed patients during the latter half of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(12): 5981-7.
4. Cox JL, Murray D, Chapman G. A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *Br J Psychiatry*. 1993; 163: 27-31.
5. Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow DR. Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(6): 924-30.
6. Chrousos GP. The gonadal hormones and inhibitors (Chapter 40). In: BG Katzung, SB Masters, AJ Trevor, Editors. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12 ed. USA: McGraw-Hill Pub; 2012: 1657-1685.
7. Zhang S, Hong J, Zhang T, Wu J, Chen L. Activation of sigma-1 receptor alleviates postpartum estrogen withdrawal-induced "depression" through restoring hippocampal nNOS-NO-CREB activities in mice. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(4): 3017-30.
8. Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 875-83.
9. Skuza G, Rogoz Z. The synergistic effect of selective sigma receptor agonists and uncompetitive NMDA receptor antagonists in the forced swim test in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(2): 217-29.
10. Wang J, Mack AL, Coop A, Matsumoto RR. Novel sigma (sigma) receptor agonists produce antidepressant-like effects in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007; 17(11): 708-16.
11. Maurice T, Su TP. The pharmacology of sigma-1 receptors. *Pharmacol Ther*. 2009; 124(2): 195-206.
12. Bermack JE, Debonnel G. Distinct modulatory roles of sigma receptor subtypes on glutamatergic responses in the dorsal hippocampus. *Synapse*. 2005; 55(1): 37-44.
13. Dhir A, Kulkarni SK. Involvement of sigma-1 receptor modulation in the antidepressant action of venlafaxine. *Neurosci Lett*. 2007; 420(3): 204-8.
14. Rogoz Z, Skuza G. Mechanism of synergistic action following co-treatment with pramipexole and fluoxetine or sertraline in the forced swimming test in rats. *Pharmacol Rep*. 2006; 58(4): 493-500.
15. Lauterbach EC. Dextromethorphan as a potential rapid-acting antidepressant. *Med Hypotheses*. 2011; 76(5): 717-9.
16. Nguyen L, Robson MJ, Healy JR, Scandinaro AL, Matsumoto RR. Involvement of sigma-1 receptors in the antidepressant-like effects of dextromethorphan. *PloS one*. 2014; 9(2): e89985.
17. Johannessen M, Fontanilla D, Mavlyutov T, Ruoho AE, Jackson MB. Antagonist action of progesterone at sigma-receptors in the modulation of voltage-gated sodium channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2011; 300(2): C328-37.
18. Kaur G, Kulkarni SK. Evidence for serotonergic modulation of progesterone-induced hyperphagia, depression and allodynia in female mice. *Brain Res*. 2002; 943(2): 206-15.
19. Mesripour A, Hajhashemi V, Kuchak A. Effect of concomitant administration of three different antidepressants with vitamin B6 on depression and obsessive compulsive disorder in mice models. *Res Pharm Sci*. 2017; 12(1): 46-52.
20. Castagne V, Porsolt RD, Moser P. Use of latency to immobility improves detection of antidepressant-like activity in the behavioral despair test in the mouse. *Eur J Pharmacol*. 2009; 616(1-3): 128-33.

21. Arbo BD, Andrade S, Osterkamp G, Gomez R, Ribeiro MF. Effect of low doses of progesterone in the expression of the GABA(A) receptor alpha4 subunit and procaspase-3 in the hypothalamus of female rats. *Endocrine*. 2014; 46(3): 561-7.
22. Lofgren M, Johansson IM, Meyerson B, Turkmen S, Backstrom T. Withdrawal effects from progesterone and estradiol relate to individual risk-taking and explorative behavior in female rats. *Physiol Behav*. 2009; 96(1): 91-7.
23. Li Y, Pehrson AL, Budac DP, Sanchez C, Gulinello M. A rodent model of premenstrual dysphoria: Progesterone withdrawal induces depression-like behavior that is differentially sensitive to classes of antidepressants. *Behav Brain Res*. 2012; 234(2): 238-47.
24. Li Y, Raaby KF, Sanchez C, Gulinello M. Serotonergic receptor mechanisms underlying antidepressant-like action in the progesterone withdrawal model of hormonally induced depression in rats. *Behav Brain Res*. 2013; 256: 520-8.
25. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): Results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril*. 2009; 91(5): 1646-53.
26. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol*. 2010; 25(3): 193-200.
27. Kishi T, Yoshimura R, Okochi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okumura T, et al. Association analysis of SIGMAR1 with major depressive disorder and SSRI response. *Neuropharmacology*. 2010; 58(7): 1168-73.
28. Sabino V, Cottone P, Parylak SL, Steardo L, Zorrilla EP. Sigma-1 receptor knockout mice display a depressive-like phenotype. *Behav Brain Res*. 2009; 198(2): 472-6.
29. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Eur J Pharmacol*. 2014; 727: 167-73.

Evaluating the effect of pentazocine and dextromethorphan on progesterone induced depression in female mice

Mesripour A^{1*}, Hajhashemi V², Shafiei F²

¹Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran; ²Pharmacology and Toxicology Dept., Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran.

Received: 4/Apr/2017

Accepted: 14/Jun/2017

Background and aims: Progesterone is a female reproductive hormone. Increasing progesterone levels during menstruation or taking synthetic progesterone in oral contraceptives causes some depression in some women. Sigma receptors are considered as new targets in depression medication. Progesterone other than hormonal effects is a neuro-steroid and is an antagonist to sigma receptors. So, the aim of the current study was to investigate the effect of co-concomitant use of progesterone with sigma agonist drugs, dextromethorphan or pentazocine on depression test.

Methods: This research is a basic- applied study. Experiments were performed on female mice weighing 25-30 g. The forced swimming test was used to investigate depression. Progesterone 10 mg/kg along with dextromethorphan HBr 30 mg/kg, or pentazocine 2.5 mg/kg were administered on the first day and 30 min before the FST on the second day. Data were analyzed using One-way ANOVA and Tukey tests.

Results: Progesterone led to an increase in the immobility time (over 3 minutes) in mice, which is a criterion for animal depression ($P < 0.05$). The immobility of animals was decreased by following consumption of dextromethorphan ($100s \pm 13$) ($P < 0.001$), and pentazocine ($124s \pm 6.9$) ($P < 0.01$). These changes were in parallel with antidepressant medications by fluvoxamine.

Conclusion: Since depression caused by progesterone is resolved by Sigma agonists, Sigma receptors are responsible for depression caused by high doses of progesterone. So, these agonists can be considered as an effective antidepressant in progesterone medications with high dose.

Keywords: Depression, Sigma receptor, Progesterone, Forced swim test.

Cite this article as: Mesripour A, Hajhashemi V, Shafiei F. Evaluating the effect of pentazocine and dextromethorphan on progesterone induced depression in female mice. J Shahrekord Univ Med Sci. 2018; 20(2): 100-108.

***Corresponding author:**

Isfahan Pharmaceutical Sciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R. Iran. Tel: 00989131000614, E-mail: a_mesripour@yahoo.com