مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی
دوره پنجم، شماره بیستم - پائیز ۱۳۹۴

Research Article
مقاله تحقیقی

مطالعه نقش گیرنده های گابا A در دوران تکوین جنینی بر روی میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال زاده ها

لاله فاتحی قره لر[۱]، پریچهر یغمایی[۲*]،کاظم پریور[۳]، آزاده ابراهیم حبیبی[۴]، مسعود ملکی[۵]

۱- د انشجوی دکتری، گروه زیست شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات ،تهران،ایران.

۲-دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات ،تهران،ایران.

۳-استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات ،تهران،ایران.

۴-دانشیار،مرکز تحقیقات بیوسنسور، پژوهشکده علوم سلولی- مولکولی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۵-استاد یار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات آذربایجان شرقی،ایران.

چکیده

سابقه و هدف: در شمار وسیعی از مطالعه ها ارتباط بین التهاب در نواحی مختلف مغز و اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی تایید شده است و عامل التهاب باعث افزایش سایتوکاین ها می شود. از طرف دیگر افزایش سایتوکاین ها در ارتباط با اختلالات عصبی مثل آلزایمر، پارکینسون، اضطراب و افسردگی می باشد. گاما آمینو بوتیریک اسید (گابا) بزرگترین و مهمترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی پستانداران است هم چنین بسیاری از مطالعه ها نقش گابا را در اختلال های عصبی مثل اضطراب، افسردگی ثابت کرده اند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر آگونیست و آنتاگونیست گابا بر روی میزان سایتوکاین ها و التهاب در زاده ها می باشد.

مواد وروش ها: در پژوهش حاضر مادران باردار (موش ها) در اواخر بارداری به مدت ۳ روز از روز ۱۶ تا ۱۸ بارداری با آنتاگونیست یا آگونیست گیرنده $GABA_A$ در دوزهای : بیکوکولین ۸۰۰µg/kg و ۵۰۰، ۲۰، ۷۰، ۱۴۰ و موسیمول ۷۰۰µg/kg و۵۰۰ ، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰ تیمار شدند ودر زاده ها پس از رسیدن به دوران بلوغ در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال سنجش سایتوکاین ها با استفاده از تکنیک الایزا انجام گرفت.

یافته ها: نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که تیمار با دوزهای ۵۰۰ و ۷۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول (آگونیست گابا) و دوزهای ۱۴۰ و۵۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم از بیکوکولین (آنتاگونیست گابا) در اواخر بارداری (روزهای ۱۸-۱۶) تأثیری بر روی میزان سایتوکاین ها نداشت.

نتیجه گیری:در نتیجه، نتایج حاصل از این مطالعه ها نشان داد که نقص در سنتز گابا بر روی التهاب نقشی ندارد.

کلمات کلیدی: گیرنده های گاباA، سایتوکاین، موش

مقدمه

گابا بزرگترین و مهم ترین نوروترانسمیتر مهاری در سیستم عصبی مرکزی پستانداران است. در انسان درصد بالایی از مسیرهای عصبی را سیستم گابائرژیک تشکیل می دهند و تغییر در فعالیت این سیستم می تواند بر فعالیت همه سیستم های نوروترانسمیتری تأثیر بگذارد هم چنین بسیاری از مطالعات نقش نقص در سنتز گابا را در اختلالات عصبی مثل اضطراب، افسردگی نشان داده اند (۱۱).

نوروترانسمیترها نقش اصلی در ارتباطات سیناپسی دارند و بسیاری از اطلاعات مورد نیاز را برای عملکرد مغز و شبکه های آن انتقال می دهند. امروزه نقش گیرنده های گابا در تمایز،

نویسنده مسئول:
گروه زیست شناسی،دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران،ایران
ایمیل: yaghmaei_p@srbiau.ac.ir
تاریخ دریافت :۱۳۹۳/۰۴/۰۳
تاریخ پذیرش :۱۳۹۳/۱۱/۱۴

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]

مهاجرت، مرگ نورون ها و شکلگیری نواحی مختلف مغز مشخص شده است (۲۴،۲۰).

مطالعات اخیر نشان می دهد که در طول هفته آخر بارداری، گابا به طور گذرا در نزدیکی نورون های مهاجرتی بیان می شود و آزاد سازی گابا از سلول ها در این مناطق ممکن است مهاجرت نورون ها را در شرایط in vivo تحریک کند (۱۹،۵،۴،۳).

در این رابطه، تحقیقات اخیر دانشمندان نقش مهم گیرنده های نوروترانسمیتری از جمله GABA را درتکوین ساختارهای عصبی-مغزی در دوران جنینی و اولیه پس از تولد بر روی شکلگیری اختلالات عصبی-روانی به وضوح نشان داده اند (۲۴،۵).

مطالعات توسط Alfonso Represa در سال ۲۰۰۵ هم چنین نشان می دهد که گابا اولین نوروترانسمیتری است که در شبکه های در حال رشد و نمو به کار می رود و عوامل تحریکی اولیه را فراهم می کند. در این رابطه، گابا یک مثال یا نمونه ای از فرم های متعدد و اعمالی که یک مولکول می تواند در مراحل مختلف رشد و نمو انجام دهد را فراهم می کند (۲۶).

شمار وسیعی از مطالعه ها از وجود ارتباط بین التهاب در نواحی مختلف مغز و اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی حکایت دارد. در همین راستا، مطالعات حیوانی شواهد مفیدی را برای نقش سایتوکاین ها در زمینه افسردگی ارائه می کند (۳۰،۸). سایتوکاین ها سنتز، انتشار و جذب تمامی نوروترانسمیترها را تحت تأثیر قرار می دهند (۲۱،۱۰،۱) به عنوان مثال، اینترلوکین ۱ بتا (IL-1ß) باعث افزایش جذب سروتونین در مغز می شود(۳۱) علاوه بر این، شدت افسردگی با سطوح بالاتر مایع مغزی – نخاعی CSF) (و اینترلوکین۶ (IL-6)و سطوح پایین تر از ۵-هیدروکسی ایندول استیک اسید متابولیت سروتونین مرتبط است و نشان می دهد که در مغز فعالیت سروتونرژیک کاهش می یابد (۲۵) هم چنین سایتوکاین های متعدد قادر به فعال سازی محورهیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال یا HPA به عنوان محور اصلی استرس در مغز می باشند (۲۸).

ساختارهای عصبی متعددی در فرآیند اضطراب دخیل می باشند که ازجمله مهم ترین آنها، هیپوکامپ، آمیگدال، قشر پره فرونتال، هیپوتالاموس و سپتوم را می توان نام برد. اختلال در ساختارهای عصبی مرتبط می تواند در پاتولوژی اختلال های اضطرابی نقش داشته باشد (۱۷).
هیپوکامپ از جمله تشکیلات سیستم لیمبیک است که علاوه بر شرکت در فرآیندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند: حافظه و یادگیری، در بروز رفتار اضطرابی نقش دارد (۱۲،۲). بررسیها توسطKendel در سال ۲۰۰۰ بر روی شمپانزه نشان داد که برداشتن لوپ پیشانی باعث کاهش اضطراب می شود و از طرف دیگر موجب تشنج و اختلالات شخصیتی میگردد (۱۶). با توجه به اینکه نقص در سنتز گابا در بسیاری از اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی تأثیرگذار است و از طرفی دیگر ثابت شده است که بین التهاب و اختلالات عصبی در نواحی مختلف مغز نیز ارتباط وجود دارد بنابراین هدف از پژوهش حاضر این است که آیا فعال سازی و مهار گیرنده $GABA_A$ از طریق آگونیست و آنتاگونیست گابا در دوران تکوین جنینی بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال نوزادان تاثیر گذار است یا نه.

مواد و روش ها

حیوانات

موش های ماده باردار نژاد NMRI با وزن تقریبی ۴۰- ۳۰ گرم از انستیتو پاستور ایران تهیه و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۱±۲۳درجه سانتی گراد نگه داری و آب وغذای کافی در مدت آزمایش در اختیار آنها قرار گرفت. زاده ها در روز ۲۱ پس از تولد از شیر گرفته و به صورت گروه های پنج تایی به تفکیک جنسیت و گروه نگه داری شدند.

تیمارها:

مادران باردار (موش ها) در اواخر بارداری به مدت ۳ روز یعنی از روز ۱۶ تا ۱۸ بارداری با آنتاگونیست یا آگونیست گیرنده $GABA_A$ در دوزهای : (موسیمول: µg/kg۷۰۰ و۵۰۰ و بیکوکولین: µg/kg ۵۰۰ و ۱۴۰) با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تیمار شدند (در هر روز یک بار تزریق صورت گرفت). و در زاده ها پس از رسیدن به دوران بلوغ پس از تولد در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال سنجش سایتوکاین ها با استفاده از تکنیک الایزا انجام گرفت. برای هر دو ماده هم موسیمول و هم بیکوکولین از سالین به اضافه Sulfoxide Dimethyl (DMSO)به عنوان حلال استفاده شد.

گروه ها:

گروه کنترل: بدون دادن هیچ دارویی و فقط حلال را دریافت کردند .

گروه تجربی۱: در این گروه دوز ۱۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]

با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی۲: در این گروه دوز ۵۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۳: در این گروه دوز ۱۰۰میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۴: در این گروه دوز ۵۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۵: در این گروه دوز۷۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از موسیمول به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی۶: در این گروه دوز۲۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی۷: در این گروه دوز۷۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی۸: در این گروه دوز ۱۴۰میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۹: در این گروه دوز۵۰۰ میکرو گرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

گروه تجربی ۱۰: در این گروه دوز۸۰۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از بیکوکولین به مادران باردار در روزهای ۱۸-۱۶ با استفاده از سرنگ انسولین به صورت درون صفاقی تزریق شد.

سپس در نوزادان پس از رسیدن به سن بلوغ یعنی ۷۰-۶۰ روزگی هیپوکامپ و پره فرونتال کورتکس مغز جهت سنجش سایتوکاین های TNF- α ، IL-۱، IL-۶ و IL-۱۰ در گروه هایی که دوز مؤثر را نشان دادند انتخاب شدند که این گروه ها در مطالعه قبلی ما که بررسی رفتاری در آنها انجام شده و دوز مؤثر (بیکوکولین ۵۰۰و۱۴۰ µg/kg و موسیمول ۵۰۰و۷۰۰ µg/kg) از طریق افزایش رفتار اضطرابی نسبت به گروه کنترل مشخص شده است.

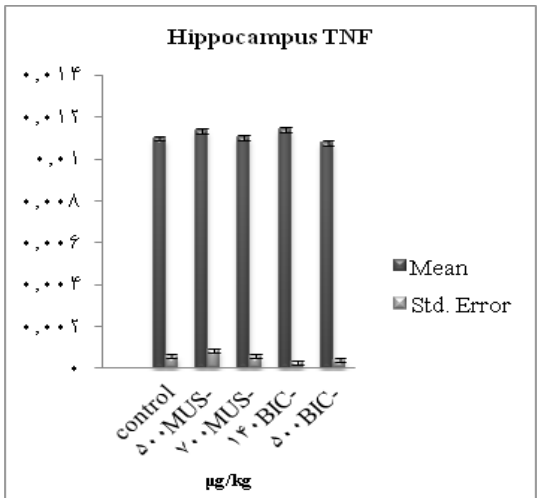
جداسازی هیپوکامپ و پره فرونتال کورتکس برای سنجش سایتوکاین ها:

پروتوکل تهیه بافت و آنالیز سایتوکاین ها از Nguyen وهمکارانش اقتباس شده است. برای اطمینان از اینکه-IL ۱ß، TNF-α، IL-۶ یا IL-۱۰ از بافت ناحیه هیپوکامپ و پره فرونتال اندازه گیری شوند، تمام موش ها به وسیله کتامین بیهوش و قلب با سالین ۰/۹٪ پرفیوژن شد. قسمت های جدا شده مغز به سرعت در نیتروژن مایع منجمد و در ۸۰- درجه سانتی گراد تا زمان بررسی، ذخیره شد. پروتئین تام به طور مکانیکی از بافت به وسیله بافر تجزیه کننده سلول مورد جدا سازی قرار گرفت. نمونه ها سپس با دور ۱۵۰۰۰ در ۴ درجه سانتی گراد، به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. در گام بعد، مایع رویی برداشته و در ۲۰- درجه سانتی گراد جهت سنجش سایتوکاین ها با استفاده از تکنیک الایزا بر اساس دستورالعمل کیت ذخیره شدند (۲۹).

نتایج

تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا A بر روی میزان سایتوکاین در هیپوکامپ

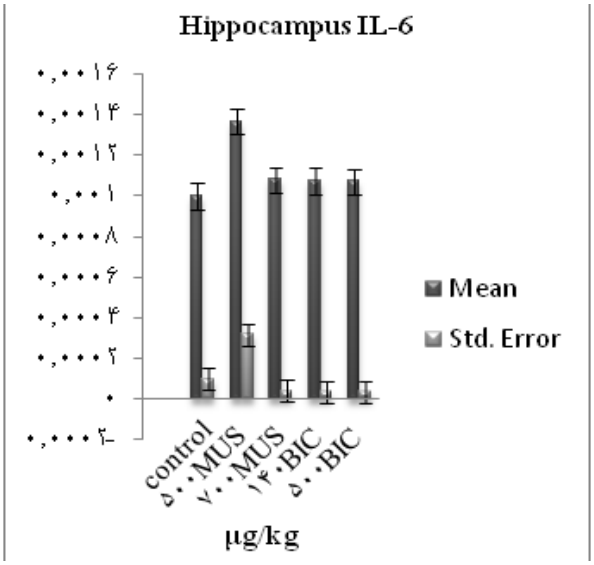
اشکال زیر تأثیر دوزهای مختلف موسیمو ل و بیکوکولین را بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ نشان می دهد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار با دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین تأثیر معنی داری بر روی میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل ندارد.



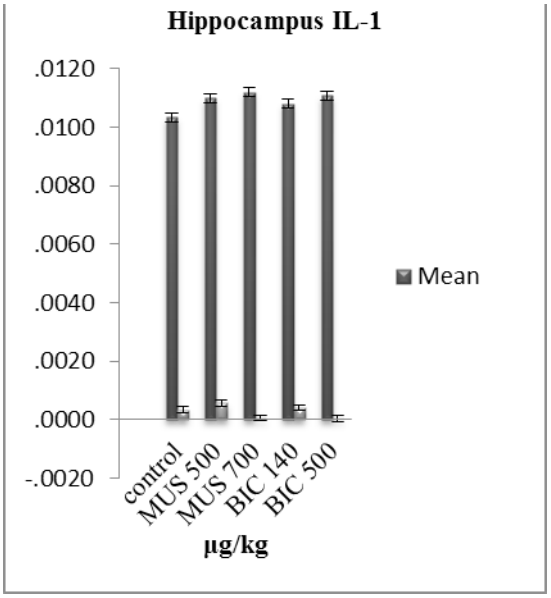
نمودار۱) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان TNF در هیپوکامپ نشان می دهد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

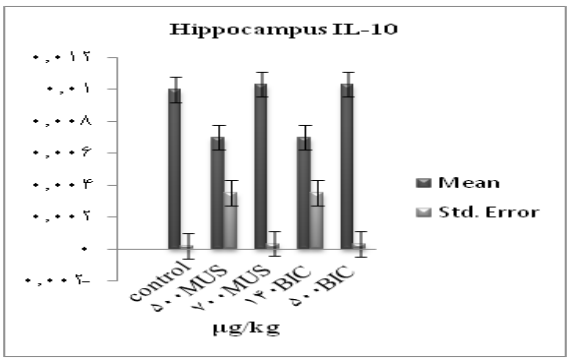
[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]



نمودار۲) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان ۶-IL در هیپوکامپ نشان می دهد.



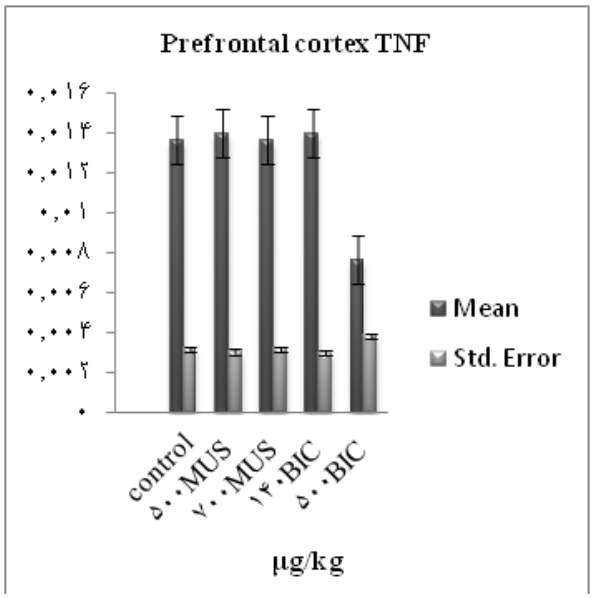
نمودار۳) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان ۱-IL در هیپوکامپ نشان می دهد.



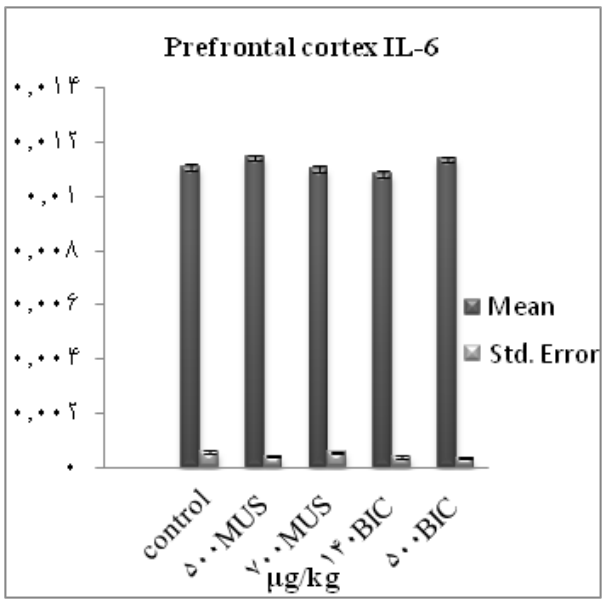
نمودار۴) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان ۱۰-IL در هیپوکامپ نشان می دهد.

تأثیر آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا A بر روی میزان سایتوکاین در قشر پره فرونتال

اشکال زیر تأثیر دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین را بر میزان سایتوکاین ها در قشر پره فرونتال نشان می دهد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار با دوزهای مختلف موسیمول و بیکوکولین تأثیر معنی داری بر روی میزان سایتوکاین ها در قشر پره فرونتال در مقایسه با گروه کنترل ندارد.



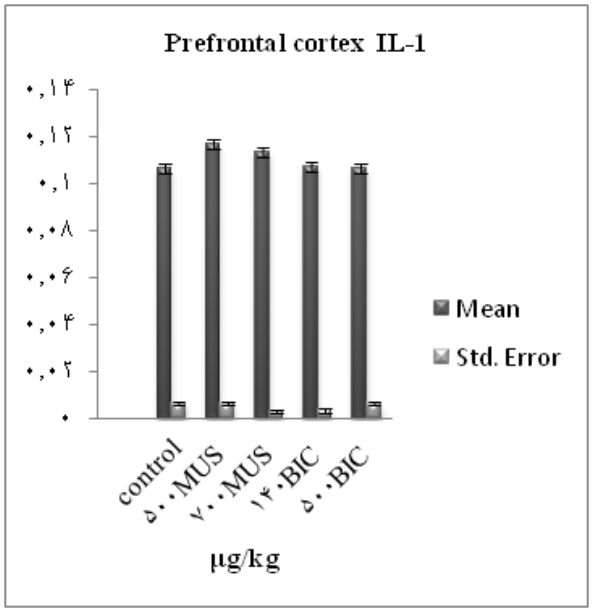
نمودار ۵) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان TNF در قشر پره فرونتال نشان می دهد.



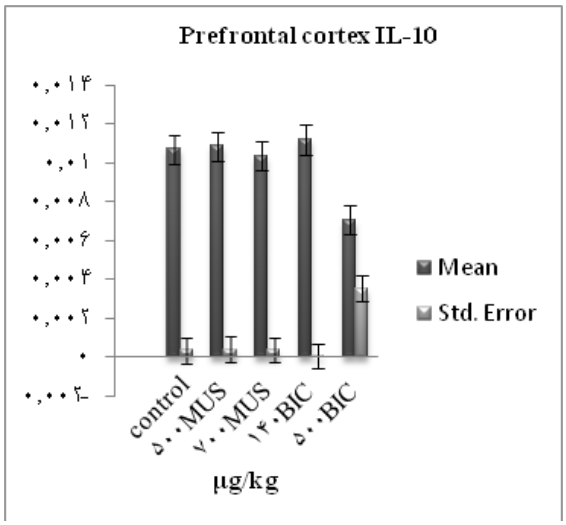
نمودار۶) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان ۶-IL در قشر پره فرونتال نشان می دهد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]



نمودار۷) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-۱ در قشر پره فرونتال نشان می دهد.



نمودار۸) تأثیر موسیمول و بیکوکولین را در دوزهای مؤثر بر روی میزان IL-۱۰ در قشر پره فرونتال نشان می دهد.

بحث

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می دهد که تیمار با آگونیست و آنتاگونیست گیرنده گابا A تأثیری بر روی

سایتوکاین ها و التهاب ندارد. بسیاری از مطالعه ها نقش نقص در سنتز گابا را در اختلالات عصبی مثل اضطراب، افسردگی نشان داده اند به عنوان مثال طبق مطالعه ها تحریک گیرنده های گابا (A وB) باعث کاهش اضطراب می شود. مطالعه ها نشان می دهد که بنزودیازپین ها جزو مؤثرترین و کم خطرترین داروها در درمان کوتاه مدت اضطراب هستند. اثرات درمانی بنزودیازپین ها از طریق تأثیر بر گیرنده های گابا اعمال می شود. داروهای دیگری که بر گابا تأثیرگذار هستند مثل گاباپنتین و تیاگابین نیز در درمان اضطراب مؤثر هستند (۱۱).

هیپوکامپ از جمله تشکیلات سیستم لیمبیک است که علاوه بر شرکت در فرآیندهای مختلف سیستم عصبی مرکزی مانند: حافظه و یادگیری، در بروز رفتار اضطرابی نقش دارد. به خصوص نواحی پشتی هیپوکامپ که تحت تأثیر برخی از داروهای مؤثر بر اضطراب مانند اتانول و بنزودیازپین ها هم قرار میگیرد (۱۲،۲). سیستم سپتوهیپوکامپ به عنوان ارزیاب محرک خطر عمل می کند و به هنگام تشخیص خطر یک سلسله از رفتارها را موجب می شود (۱۵).

قشر پیشانی به علت اتصال های متعددی که با مناطق پاراهیپوکامپ، ژیروس سینگولا و هیپوتالاموس دارد ممکن است در بروز اختلالات اضطرابی نقش داشته باشد. هم چنین قشر گیجگاهی هم به عنوان یکی از محل هایدخیل در پاتوفیزیولوژی اضطراب شناخته می شود (۱۷).

مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان می دهد که هنگام بروز اختلالات اضطرابی و خلقی عدم تقارن فعالیت نیمکره های مغزی مشاهده می شود و به نظر میرسد که فعالیت لوب پره فرونتال و آهیانه راست در اضطراب افزایش می یابد (۶).

از طرف دیگر مطالعه ها نشان می دهد که افزایش سایتوکاین ها در ارتباط با اختلالات عصبی مثل آلزایمر، پارکینسون، اضطراب و افسردگی می باشد (۱۴) هم چنین سایتوکاین ها می توانند دامنه های پاتوفیزیولوژیکی مانند متابولیسم نوروترانسمیترها، عملکرد نورو اندوکرینی و فعالیت نواحی مغزی که همه آنها مربوط به اختلال های عصبی مثل اضطراب وافسردگی هستند را تحت تأثیر قرار دهند (۳۲،۲۷،۱۸).

طبق تحقیقات دانشمندان در سال ۲۰۰۸ موش هایی که در معرض استرس خفیف مزمن بودند، افزایش سطوح اینترلوکین۱بتادر هیپوکامپ را نشان داده اند (۱۳) و به موازات آن تغییر در نشانه های افسردگی و نیز در مطالعه دیگری رفتار افسردگی در موش ها همزمان با افزایش سطوح اینترلوکین ۶ پلاسما و هیپوکامپ دیده شده است (۲۳) علاوه بر این، قرار گرفتن در معرض سایتوکاین TNF-α باعث تولید رفتار های شبه افسردگی در موش ها می شود (۳۲،۱۸).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]

از طرف دیگر تحقیقات نشان دادند که سایتو کاین ها اثرات مختلفی روی رفتار و اختلالات عصبی دارند (۷). طبق مطالعه های فارماکولوژی تیمار با سایتوکاین هایی مانند اینترلوکین ۲ (IL-۲) و اینترفرون آلفا۲بتا (INFα-۲b) تأثیری بر روی اضطراب نداشت و ارتباطی بین سایتوکاین و اختلال عصبی اضطرابی یافت نشد (۷).

و در پژوهش حاضر نیز ممکن است با تکیه بر این تحقیقات بین گابا و سایتوکاین ها ارتباطی وجود نداشته است.
تحقیقات دیگری نیز ارتباطات مختلفی بین گابا و سایتوکاین ها نشان می دهند به عنوان مثال اینتر لوکین ۱ عملکرد گیرنده های گاباA را در مغز افزایش می دهد در صورتی که اینتر لوکین ۶ و فاکتور نکروز توموری (TNF) روی عملکرد گیرنده های گابا A در مغز تأثیری ندارد و بنابراین ارتباطی بین گابا و سایتوکاین های مذکور یافت نشد (۲۲) نتیجه مطالعه حاضر نیز احتمالا در توافق با این تحقیقات می باشد .

نتیجه گیری

بنابراین با توجه به اینکه نقص در سنتز گابا در بسیاری از اختلالات عصبی مثل اضطراب و افسردگی نقش دارد و از طرفی دیگر ثابت شده است که بین سایتوکاین ها و اختلال های عصبی در نواحی مختلف مغز نیز ارتباط وجود دارد و در پژوهش حاضر فعال سازی و مهار گیرنده $GABA_A$ از طریق آگونیست و آنتاگونیست گابا در دوران تکوین جنینی بر میزان سایتوکاین ها در هیپوکامپ و قشر پره فرونتال نوزادان تأثیر نداشت این نتیجه در توافق با مطالعات اخیری است که توسط محققین انجام شده و در بالا به آن ها اشاره شد بنابراین اگرچه گابا در اختلالات رفتاری مثل اضطرب و افسردگی تأثیرگذار است ولی در مطالعه حاضر بر روی التهاب تأثیری نداشته است و احتمالا گابا تأثیر خود را بر روی التهاب از مسیرهای دیگری مثل پروستا گلاندین ها گذاشته است و ما ارتباط بین التهاب و گابا را از طریق پروستا گلاندین ها در مطالعات آتی پیشنهاد می کنیم.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ درجه دکتری تخصصی بود که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات با همکاری بخش پژوهشکده جابر بن حیان دانشکده علوم پایه دانشگاه تبریز صورت پذیرفت و از تمامی کسانی که در انجام این تحقیق همکاری صمیمانه ای با ما داشتند، تشکر و قدر دانی به عمل می آید.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]

منابع

1. Anisman H, Merali Z, Hayley S .Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders. Prog Neurobiol, 2008; 85:1–74.

2. Bannerman DM. Regional dissociations within the hippocampus- memory and anxiety. Neuroscience and Biobehavioral Reviews , 2004; 28: 273-283.

3. Behar TN, Dugich-Djordjenic MM, Li Y-X ,Ma W,Somogyi R,Wen X, Brown E,et al. Neurotrophins Stimulate chemotaxis of embryonic cortical neurons . Eur J Neurosci, 1997;9:2561-2570.

4. Behar TN ,Schaffner AE,Scot CA,Oconnell C, Barker Jl . Differential response of cortical Pate and ventricular Zone Cells tO GABA as amigration stimulus.J Neurosci , 1998;18:6378-6387.

5. Behar TN, Schaffner AN, Scott CA, Greene CL, Barker JL.GABA receptor antagonists modulate postmitotic cell migrstion in slice cultures of embryonic rat cortex.Cereb Cortex, 2000;10(9):899-909.

6. Capciopp J T, Tassinany C G, Berntson G L, Handbook of psychophysiology,London: Cambridge university press, 2000 , 92-437.

7. Capuron L, Ravaud A,Dantzer R.Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. J Clin Oncol, 2000; 18(10):2143-51.

8. Dantzer R . Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. Ann N Y Acad Sci , 2001;933:222– 234.

9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW . From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci, 2008; 9:46–56.

10. Dunn AJ .Effects of cytokines and infections on brain neurochemistry. Clin Neurosci Res, 2006; 6:52–68.

11.Fabienne M. Effects of GABAergic Ligands on the anxiolytic-like activity of DO1 in the four-plate test in mice. Eur J Neuropsychopharmacol, 2007;17: 483- 491.

12.Ferreira M, Valen Z.F, Morat GS. Role of nitric oxide- dependent pathways in ehanol- induced anxiolytic effects in rats. AlcohalclinExP Res, 1999; 23: 904-1898.

13. Goshen I, Kreisel T, Ben-Menachem-Zidon O, Licht T, Weidenfeld J, Ben-Hur T, Yirmiya R .Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. Mol Psychiatry,2008; 13:717–728.

14. Gruol DL , Nelson TE Technical Information Cytokines in the Nervous System Mol. Neurobiol, 1997 ; 3:307.

15. Jetty P V,Charney D S. Neurobiology of generalized anxiety disorder. Psychiatr clin north am. 2001; 24(1): 75-67.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]

16. Kandel E R, Schwartz J H, Jessell T M, principles of neural science, New York:mcgraw- hill-company, 2000, 1222-5.

17. Kaplan HI, Sadock BJ, Synapsis of psichiatery,New York: Williams & Wilkins,1998, 581-5.

18. Kaster MP, Gadotti VM, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL . Depressive-like behavior induced by tumor necrosis factor-alpha in mice. Neuropharmacol J, 2012; 62:419–426.

19.Komuro H,rakic P. Modulation of Neuronal migration by NMDA receptors. scince , 1993;260:95-97.

20. Lima AL, Taylora DA, Malone DT. Consequences of early life MK-801 administration: Long-term behavioural effects and relevance to schizophrenia research. Behavioural Brain Research, 2012; 227 : 276– 286.

21. Miller AH, Maletic V, Raison CL .Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry , 2009; 65:732–741.

22. Miller LG, Galpern WR, Dunlap K, Dinarello CA, Turner TJ. Interleukin-1 augments gamma-aminobutyric acidA receptor function in brain. Mol Pharmacol,1991 ; 39(2):105-8.

23. Monje FJ, Cabatic M, Divisch I, Kim EJ, Herkner KR, Binder BR, Pollak DD . Constan darkness induces IL-6-dependent depression-like behavior through the NF-kappaB signaling pathway. J Neurosci . 2011;31:9075–9083.

24. Platel JC, Stamboulian S, Nguyen I, Bordey A. Neurotransmitter signaling in postnatal neurogenesis: The first leg. Brain Research Reviews, 2 0 1 0 ; 6 3 :6 0 – 7 1.

25. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B Miller AH . Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferonalpha: relationship to monoamines and depression. Biol Psychiatry, 2009; 65:296–303.

26. Represa A, Ben-Ari Y. Trophic actions of GABA on neuronal development .TRENDS in Neurosciences, 2005; 28 (6)278-283 : .

27. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M .Cytokines and major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005; 29:201–217.

28. Turnbull AV, Rivier CL .Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. Physiol Rev,1999; 79:1–71.

29. Walker AK, Nakamura T, Hodgson DM. Neonatal lipopolysaccharide exposure alters central cytokine responses to stress in adulthood in Wistar rats. stress, 2010; 13(6): 506–515.

30. Yirmiya R, Winocur G, Goshen . Brain interleukin-1 is involved in spatial memory and passive avoidance conditioning. Neurobiol Learn Mem,2012; 78:379–389.

31. Zhu CB, Lindler KM, Owens AW, Daws LC, Blakely RD, Hewlett WA . Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters. Neuropsychopharmacology, 2010; 35:2510–2520.

32. Zunszain PA, Hepgul N, Pariante CM. Inflammation and Depression .J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012 ; 44(12): 1-17.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-09]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1394.5.20.8.2]