

Investigating the Effect of Gallic Acid on Serum BDNF Levels in Patients with Major Depression

Seyed Hamzeh Hosseini¹,
Hossein Khadem haghghian²,
Zahra Yari Sarokolae³,
Atefeh Arab firozjae⁴,
Sara Bayat⁵,
Reza Eshaghi Gorji⁶,
Majid Saeedi^{7,8},
Gholamreza Houshmand⁹

¹ Professor, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Nutrition, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

³ Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD Student in Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Internal Medicine Specialist, Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ Student in Laboratory Sciences, Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran,

⁷ Professor, Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁸ Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁹ Associate Professor, Department of Pharmacology, Psychiatry and Behavioral Sciences Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received May 25, 2024; Accepted April 7, 2025)

Abstract

Background and purpose: Changes in Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels are associated with psychiatric disorders, including depression. Research has demonstrated that patients suffering from depression exhibit reduced BDNF levels, and antidepressant treatments have been shown to increase these levels. Gallic acid, a natural compound known for its antioxidant and neurotrophic properties, shows significant potential for enhancing BDNF levels and alleviating depressive symptoms. This study aims to investigate the effect of gallic acid supplementation on serum BDNF levels in patients diagnosed with depression.

Materials and methods: This study was conducted using serum samples obtained from our previous research involving 30 patients diagnosed with major depressive disorder who visited Shahid Zareh Hospital in Sari. The patients were randomly divided into two groups: an intervention group and a placebo group. Individuals in the intervention group received 200 mg of gallic acid daily in capsule form. Blood samples (10 cc) were collected from each participant at both the start and the end of the study. Following serum separation, the levels of BDNF in the plasma samples were measured using a specific ELISA kit.

Results: After the intervention, the findings showed a significant difference between the plasma BDNF levels of the research groups. The plasma BDNF levels in the intervention group increased significantly compared to the placebo group.

Conclusion: According to the results, gallic acid supplementation increases the level of BDNF, and this supplement may be used in conjunction with existing antidepressants to reduce the side effects of current drugs.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20141025019669N17)

Keywords: BDNF, depression, gallic acid, drug

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (244): 104-113 (Persian).

Corresponding Author: Gholamreza Hoshmand - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: Dr. Gholamreza Houshmand)

بررسی اثر گالیک اسید بر میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در سرم بیماران مبتلا به افسردگی اساسی

سید حمزه حسینی^۱حسین خادم حقیقیان^۲زهرا یاری ساروکلانی^۳عاطفه عرب فیروزجایی^۴سارا بیات^۵رضا اسحاقی گرجی^۶مجید سعیدی^{۸ و ۷}غلامرضا هوشمند^۹

چکیده

سابقه و هدف: تغییرات در سطح BDNF با اختلالات روانی، از جمله افسردگی، ارتباط دارد. در بیماران دچار افسردگی کاهش سطح BDNF مشاهده شده است، و تحقیقات نشان داده‌اند که درمان‌های ضد افسردگی می‌توانند سطح BDNF را افزایش دهند. گالیک اسید به عنوان یک ترکیب طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و نوروتروفیکی، پتانسیل بالایی برای افزایش سطح BDNF و بهبود علائم افسردگی دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثر گالیک اسید بر میزان BDNF در سرم خون بیماران افسردگی درمان شده با مکمل یاری گالیک اسید، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی نمونه‌های سرم جدا شده از مطالعه کارآزمایی بالینی گذشته، که بر روی ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان شهید زارع ساری انجام شده بود، صورت گرفت. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله و دارونما تقسیم شدند. افراد در گروه مداخله روزانه ۲۰۰ میلی گرم اسید گالیک به صورت کپسول دریافت کردند. در ابتدا و پایان مطالعه ۱۰ cc نمونه خون وریدی گرفته شد. پس از جداسازی سرم شاخص فاکتور رشد مغزی (BDNF) Brain-Derived Neurotrophic Factor در پلاسمای افراد شرکت کننده با استفاده از کیت مخصوص و به روش الایزا اندازه گیری شد.

یافته‌ها: سطح BDNF پس از تیمار با گالیک اسید در مقایسه با قبل از تیمار به طور معنی‌داری افزایش داشته است ($P < ۰/۰۰۰۱$)، در حالی که در گروه دارونما هیچ گونه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشده است.

استنتاج: با توجه به نتایج به دست آمده مکمل یاری گالیک اسید باعث افزایش سطح BDNF می‌شود و می‌توان از این مکمل در کنار داروهای ضد افسردگی موجود استفاده کرد و از عوارض ناشی از داروهای موجود کاست.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT ۲۰۱۴۱۰۲۵۰۱۹۶۶۹ N ۱۷

واژه های کلیدی: BDNF، افسردگی، گالیک اسید، دارو

E-mail: Dr.Gholamreza Houshmand

مؤلف مسئول: غلامرضا هوشمند - ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استاد طب روان‌تنی گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار علوم تغذیه، گروه علوم بهداشتی در تغذیه، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. متخصص داخلی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. استاد فارماسیوتیکس، گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۸. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۹. دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات روانپزشکی و علوم رفتاری با گرایش اعتیاد، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱/۱۸

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۳/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۵

مقدمه

افسردگی یکی از رایج‌ترین اختلالات روانی است که یک پنجم از مردم دنیا حداقل یکبار آن را تجربه نموده‌اند. افسردگی، افکار، رفتار، احساسات و خلق و خوی فرد را تحت تاثیر قرار داده و می‌تواند سبب کاهش فعالیت و مشکلات جسمی گردد (۱). با توجه به تحقیقات اخیر تا سال ۲۰۲۰ مشخص شده است که افسردگی به عنوان دومین علت ناتوانی در سراسر دنیا می‌باشد (۲). هم‌چنین بر اساس مطالعه ملی بیماری‌ها و آسیب‌ها در ایران افسردگی سومین مشکل سلامتی کشور است. شیوع افسردگی در جمعیت‌های مختلف ایرانی از ۶ تا ۷۳ درصد متغیر می‌باشد که نشان دهنده شیوع بالا و اهمیت اختلال افسردگی در ایران است (۳). افسردگی در واقع یک بیماری تخریب‌کننده‌ای است که می‌تواند بر تمامی جنبه‌های زندگی یک فرد اثر مضر داشته باشد. این بیماری می‌تواند علاوه بر عوارض جدی از قبیل سوء مصرف مواد، خودکشی، سبب نقصان تصور مثبت، حس سلامت از خود و هم‌چنین افت واضح عملکرد شود. به‌همین علل باعث شده است که این بیماری به عنوان چهارمین علت ناتوانی در دنیا شناخته شده باشد (۴، ۵).

درمان‌های موثر و قابل دسترس برای بیماری افسردگی شامل دو گروه دارو درمانی و مشاوره درمانی می‌باشد. اما اساس درمان اصلی و فعلی افسردگی، دارو درمانی است. در حال حاضر سه دسته اصلی دارویی شامل، مهارکننده‌های مونوآمینوآکسیداز، مهارکننده‌های اختصاصی باز جذب سروتونین و تری‌سیکلیک‌ها برای درمان افسردگی می‌باشد. اما استفاده از این داروها برای درمان افسردگی دارای عوارضی هم‌چون مشکلات گوارشی، اختلال در متابولیسم و افزایش وزن، مشکلات قلبی و عروقی، اختلال در خواب، تعریق، کاهش عملکرد جنسی، مسمومیت کبدی و در پی خواهد داشت (۶). با توجه به این که کم‌تر از ۲۵ درصد از بیماران افسرده دارو مصرف می‌کنند، تمایل بیماران برای

استفاده از درمان‌های مکمل و جایگزین، خصوصاً تغذیه و مکمل‌های غذایی افزایش یافته است (۵، ۷). از جمله این مکمل‌ها، می‌توان به گالیک اسید که یک مکمل آنتی‌اکسیدانی پلی فنولیک می‌باشد، اشاره نمود که به‌طور طبیعی در مواد غذایی چون توت فرنگی، انگور، انبه، گردو، فندق، روغن زیتون و میوه‌های دیگر وجود دارد و هم‌چنین نقش محافظی این آنتی‌اکسیدان از سیستم اعصاب و روان به خوبی شناخته شده است (۸).

در برخی از مطالعات اخیر حیوانی، اثر مثبت ضد افسردگی گالیک اسید دیده شده است. براساس این مطالعه اسید گالیک بدلیل داشتن فعالیت آنتی‌اکسیدانی و نیز فعالیت مهارکنندگی مونوآمینوآکسیداز، دارای نقش شبه ضد افسردگی می‌باشد؛ هم‌چنین در این مطالعه اسید گالیک در موش‌های تحت استرس سبب کاهش سطوح کورتیکواسترون گردید (۹).

فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) یکی از اعضای خانواده فاکتورهای رشد پلی پپتیدی نوروتروفین است (۱۰). نوروتروفین‌ها برای جنبه‌های مختلف رشد و عملکرد عصبی ضروری هستند.

به خصوص BDNF نقش مهمی در تولد، بلوغ، تمایز، مهاجرت و بقا و حفظ چندین سیستم عصبی دارد. علاوه بر این BDNF در بسیاری از فرآیندهای انعطاف‌پذیری سیناپسی عملکردی و ساختاری نقش دارد و هم‌چنین برای رشد دندریتی، شکل‌پذیری سیناپسی و تقویت طولانی مدت ضروری است. BDNF و گیرنده‌اش تیروزین کیناز برای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکمپ ضروری هستند. این فاکتورها در انعطاف‌پذیری سیناپسی نیز نقش دارند. فاکتور BDNF نقش بسیار گسترده‌ای در حفظ حیات نورون‌ها و ایجاد سیناپس‌های جدید و گسترش اعصاب ایفا می‌کنند (۱۱، ۱۲). فعالیت BDNF به بسیاری از اشکال یادگیری عاطفی و شناختی، از جمله کسب ترس و شکست اجتماعی، و یادگیری فضایی و زمینه‌ای کمک می‌کند (۱۲).

مطالعات نشان داده اند که رابطه ای میان سطح BDNF پلاسما و افسردگی وجود دارد. بنابراین مطالعات در افرادی که دارای افسردگی می باشند میزان BDNF پلاسما کاهش یافته است. بنابراین میزان BDNF پلاسما می تواند تاثیر قابل توجهی در نجات از افسردگی داشته باشد (۱۳، ۱۴).

اسید گالیک بعنوان یک آنتی اکسیدان پلی فنولی موثر بر سلامت انسان و بهبود علائم بسیاری از بیماری ها و اثرات سودمند آن بر شاخص های التهابی (با توجه به مطالعات انسانی صورت گرفته)، می تواند دارای فعالیت ضد افسردگی باشد و هم چنین میزان سطح BDNF می تواند در نجات از افسردگی موثر باشد. بنابراین هدف مطالعه بررسی اثر گالیک اسید بر میزان BDNF در سرم خون بیماران افسردگی درمان شده است.

مواد و روش ها

این مطالعه با کد اخلاق IR.MAZUMS REC.1402.645، بر روی نمونه های سرم جدا شده از مطالعه کارآزمایی بالینی گذشته با عنوان "بررسی تاثیر مکمل یاری گالیک اسید بر وضعیت آنتی اکسیدانی در افراد مبتلا به افسردگی اساسی" با کد اخلاق IR.MAZUMS REC.1399.4810، بر روی ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان شهید زارع ساری انجام شده بود، صورت گرفت.

در مطالعه ی صورت گرفته، پس از توجیه افراد در مورد کلیات مطالعه در صورت تمایل از آنها رضایت نامه ی آگاهانه جهت شرکت در مطالعه گرفته شد. از بین این افراد، بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بر اساس یک مصاحبه کلینیکی ساختار یافته و با اعلام نظر مشاور روانپزشک طرح، با معیارهای تشخیصی-DSM V توسط پرسش نامه همیلتون و با نمره همیلتون (HDR'S) بالای ۲۰ مشخص شد. سپس با توجه به پرسش نامه مشخصات فردی شامل معیارهای ورود و

خروج به مطالعه، افراد واجد شرایط برای ورود به مطالعه مشخص گردیدند. هم چنین اندازه گیری قد و وزن انجام گرفت و بیماران واجد شرایط از لحاظ سن و جنس و وزن همسان سازی شدند و سپس این افراد با استفاده از جدول ارقام تصادفی به طور تصادفی به دو گروه مداخله و دارونما تخصیص یافتند.

افراد در گروه مداخله روزانه ۲۰۰ میلی گرم اسید گالیک به صورت کپسول دریافت کردند. گروه پلاسبو هم روزی یک عدد کپسول ۲۰۰ میلی گرمی حاوی آرد گندم که در گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی ساخته شد و از نظر مشخصات ظاهری کاملاً مشابه ماده مورد مداخله باشد، داده شد. دوره ی مطالعه به مدت ۸ هفته بود. مکمل گالیک اسید از شرکت سیگما آلد ریچ (sigma Aldrich) خریداری گردید و در گروه داروسازی صنعتی دانشکده داروسازی به فرم دارویی کپسول تبدیل شد.

در روش مصاحبه پرسشنامه های خصوصیات فردی و پرسش نامه یادآمد غذایی و پرسشنامه افسردگی همیلتون تکمیل گردید. پرسشنامه یادآمد غذایی شامل پرسشنامه ثبت سه روزه خوراک بوده است که یک روز تعطیل را نیز در بر گرفته و در ابتدا، هفته چهارم و انتهای مطالعه تکمیل گردید. تجزیه و تحلیل پرسشنامه های یادآمد خوراک با استفاده از نرم افزار نوتریشن فور انجام داده شد. برای هر فرد پرسشنامه افسردگی همیلتون که شامل ۱۷ سؤال بود در دوره های قبل و بعد از مکمل یاری از طریق مصاحبه با افراد توسط رزیدنت روانپزشکی برای تعیین نمره و شدت افسردگی تکمیل شد. در ابتدا و پایان مطالعه ۱۰ cc نمونه خون وریدی گرفته شد. در مجموع ۶۰ نمونه سرم موجود بود که ۳۰ نمونه قبل مداخله و ۳۰ نمونه بعد مداخله از گروه های مداخله و دارونما گرفته شد. نمونه ها سریعاً در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شده اند. پس از جداسازی سرم، شاخص فاکتور رشد مغزی (BDNF) در پلاسمای افراد شرکت کننده با

استفاده از کیت الایزا و با روش SANDWICH-ELISA اندازه گیری شده‌اند.

در مطالعه‌ی صورت گرفته، پیگیری بیماران به منظور کنترل آن‌ها از نظر مصرف کپسول اسید گالیک و جلوگیری از ریزش آن‌ها هر ۷ روز یک بار از طریق تماس تلفنی با بیماران صورت گرفت. در این مطالعه ارزشیابی میزان رعایت بیماران از نظر مصرف کپسول‌های اسید گالیک با تعیین تعداد کپسول‌های باقیمانده در پایان هفته هشتم مطالعه انجام شده بود و بیمارانی که بیش از ۱۰ درصد مکمل دریافتی خود را مصرف نکرده بودند از روند بررسی حذف گردیدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل، تمایل به همکاری، نمره همیلتون بالای ۱۸ DSM- V مبتلا به افسردگی اساسی طبق معیارهای تشخیصی، سن بالای ۱۸ سال، مصرف فلوکستین و عدم مصرف هر نوع مکمل در حداقل ۲ هفته گذشته و معیارهای خروج از مطالعه، بارداری و شیردهی، بیماران مبتلا به اختلال کلیوی و کبدی، هر گونه بیماری حادی که ممکن است مطالعه را تحت تاثیر قرار دهد (بیماران قلبی عروقی، بیماران ریوی، کلیوی، سرطان)، عدم تمایل به شرکت در مطالعه، سابقه هر نوع آلرژی، سیگار کشیدن، مصرف الکل، مسافرت، بروز هر گونه عارضه جانبی ناشی از مداخله و عدم تمایل به شرکت یا ادامه همکاری، بوده است.

داده‌ها به صورت میانگین ($\pm$ انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی نشان داده شده و نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov ارزیابی شد. در مورد متغیرهای کمی اگر توزیع آن‌ها نرمال باشد، جهت مقایسه میانگین آن‌ها در هر گروه از آزمون Paired test t و برای مقایسه ی میانگین آن‌ها بین دو گروه از آزمون Student t-test استفاده شد و در صورت نرمال نبودن داده‌ها جهت مقایسه آن‌ها در هر گروه از آزمون Wilcoxon و برای مقایسه آن‌ها بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney استفاده شده است.

در مطالعه‌ی صورت گرفته، در انتخاب و تقسیم‌بندی دو گروه دریافت کننده مکمل و دارونما، تا حد ممکن مشابه‌سازی دو گروه رعایت گردید ولی در صورت وجود تفاوت بین دو گروه مکمل و دارونما، عوامل مخدوش کننده از طریق آنالیز کوواریانس کنترل شده و تاثیر آن‌ها حذف گردید. در این پژوهش از نظر آماری مقدار P کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه که بر روی نمونه‌های سرمی جدا شده از ۳۰ بیمار مبتلا به افسردگی که در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی گذشته مورد بررسی قرار گرفته بودند، انجام شد، گروه‌های مورد بررسی از نظر میانگین سنی و جنس و قد و وزن همسان سازی شده بودند. بیماران به دو گروه مداخله و دارونما تقسیم شده بودند و سرم خون قبل و بعد مداخله هر دو گروه مورد آنالیز قرار گرفت. نتیجه حاصل از آنالیز نشان داد که بین سطح سرمی BDNF پلاسمایی گروه مداخله بعد و قبل دریافت مکمل و مقایسه آن با گروه دارونما تفاوت معناداری وجود دارد. میزان BDNF به طور معنی داری بعد از دریافت مکمل گالیک اسید افزایش داشته است. نتایج بررسی‌های انجام شده در جداول شماره ۱ و ۲ بیان شده است.

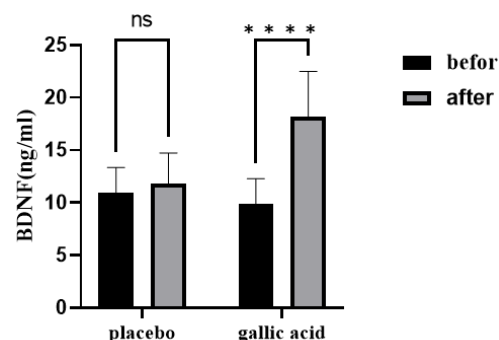
جدول شماره ۱: نتایج حاصل از اندازه گیری سطح BDNF سرم خون در گروه دارونما قبل و بعد از دریافت مکمل

گروه A دارونما		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله
A:1	۱۲/۳۴۴۲۸	۱۵/۵۴۶۸۴
A:2	۶/۴۱۹۵۴	۱۱/۲۲۳۳۸
A:3	۱۰/۷۴۲۹۹	۷/۲۲۰۱۸
A:4	۱۱/۲۲۳۳۸	۱۱/۲۲۳۳۸
A:5	۱۰/۷۴۲۹۹	۱۳/۴۶۵۱۷
A:6	۱۳/۴۶۵۱۷	۱۲/۳۴۴۲۸
A:7	۷/۷۰۰۵۶	۹/۱۴۱۷۱
A:8	۹/۹۴۲۳۵	۸/۰۲۰۸۲
A:9	۱۲/۰۲۴۰۲	۱۰/۴۲۲۷۴
A:10	۱۲/۳۴۴۲۸	۱۰/۷۴۲۹۹
A:11	۷/۷۰۰۵۶	۱۵/۵۴۶۸۴
A:12	۹/۴۶۱۹۷	۱۰/۵۸۲۸۷
A:13	۱۴/۴۵۹۴	۱۰/۴۲۲۷۴
A:14	۱۲/۳۴۴۲۸	۱۷/۶۲۸۵۰
A:15	۱۲/۳۴۴۲۸۰	۱۳/۹۴۵۵۶

جدول شماره ۲: نتایج حاصل از اندازه گیری سطح BDNF سرم خون در گروه گالیک اسید قبل و بعد از دریافت مکمل

گروه B گالیک اسید		
	قبل از مداخله	بعد از مداخله
B:1	۷/۸۶۰۶۸۹	۱۵/۵۶۸۴۰
B:2	۱۰/۷۴۲۹۹۰	۲۳/۵۵۳۲۴۰
B:3	۸/۳۴۱۰۷۳	۱۵/۵۶۸۴۰
B:4	۷/۲۲۰۱۷۶	۱۱/۷۰۳۷۶۰
B:5	۱۲/۳۴۴۲۸۰	۱۷/۷۶۸۳۷۰
B:6	۱۰/۷۴۲۹۹۰	۱۳/۹۵۵۵۶۰
B:7	۷/۳۸۰۳۰۴	۱۶/۰۲۷۲۲۰
B:8	۹/۱۴۱۷۱۳	۱۹/۷۱۰۱۷۰
B:9	۱۰/۷۴۲۹۹۰	۲۲/۱۱۲۰۹۰
B:10	۸/۱۸۰۹۴۵	۱۵/۳۹۹۷۱۰
B:11	۱۱/۵۴۶۶۳۰	۱۹/۲۲۹۷۸۰
B:12	۱۵/۵۴۶۸۴۰	۲۸/۳۵۷۰۹۰
B:13	۷/۲۲۰۱۷۶	۱۶/۷۴۶۲۰۰
B:14	۱۲/۶۶۶۵۳۰	۲۱/۹۹۱۸۳۰
B:15	۷/۸۶۰۶۸۹	۱۷/۴۶۸۳۷۰

محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism از مسیر تحلیل grouped با استفاده از آنالیز و پس آزمون Two-way Anova- Repeated measures ارزیابی Sidak's در سطح معنی داری ۰/۰۵ انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند. سطح معنی داری داده‌ها در سطح $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. همان‌طور که در تصویر شماره ۱ و جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود سطح BDNF پس از تیمار با گالیک اسید در مقایسه با قبل از تیمار به طور معنی داری افزایش داشته است ($P < 0.0001$) در حالی که در گروه دارونما هیچ گونه تفاوت معنی داری مشاهده نشده است.

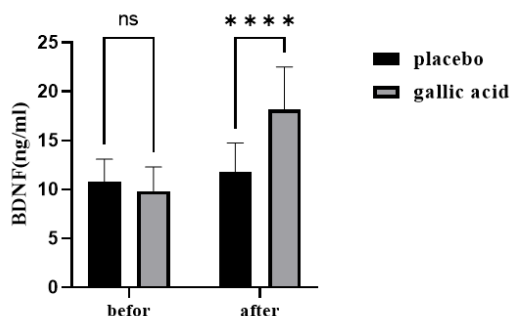


تصویر شماره ۱: سطح BDNF سرم پس از درمان با گالیک اسید در مقایسه با قبل از درمان در گروه گالیک اسید و دارونما. اختلاف آماری معنی دار بین گروه‌های مختلف با علامت **** و **** با سطح معنی داری، $P < 0.01$ ، $P < 0.05$ ، $P < 0.001$ و $P < 0.0001$ نشان داده شد.

جدول شماره ۳: نتایج حاصل از تست تعقیبی Sidak's در گروه درمان و پلاسبو

Sidak's تست تعقیبی	Mean Diff.	00% CI of diff./95	Summary	Adjusted P Value
قبل و بعد از مداخله				
دارونما	-۰/۸۴۳۳	-۲/۳۳۲۱۰ / ۰/۶۴۵۳	ns	۰/۳۴۶۳
گالیک اسید	-۸/۳۳۷	-۹/۸۲۶۰۶ / ۰/۸۴۹	****	<۰/۰۰۰۱

همان‌طور که در تصویر شماره ۲ و جدول شماره ۴ مشاهده می‌شود سطح BDNF پس از تیمار با گالیک اسید در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری افزایش داشته است ($P < 0.0001$).



تصویر شماره ۲: سطح BDNF سرم قبل و بعد از درمان با گالیک اسید در گروه گالیک اسید و دارونما. اختلاف آماری معنی دار بین گروه‌های مختلف با علامت **** و **** با سطح معنی داری، $P < 0.01$ ، $P < 0.05$ ، $P < 0.001$ و $P < 0.0001$ نشان داده شد.

جدول شماره ۴: نتایج حاصل از تست تعقیبی Sidak's قبل و بعد از مداخله

Sidak's تست تعقیبی	Predicted (LS) mean diff.	00% CI of diff./95	Summary	Adjusted P Value
گروه دارونما و گالیک اسید				
قبل	۱/۰۱۵	۶۷۳/۶۴۳۱۰ / ۳/-۱	ns	۰/۳۲۰۳
بعد	-۶/۳۴۱	۷۱۹/۹۶۳۱۰ / ۳/-۸	****	۰/۰۰۱

همان‌طور که در تصویر مشاهده می‌شود سطح BDNF پس از تیمار با گالیک اسید در مقایسه با گروه دارونما به طور معنی داری افزایش داشته است ($P < 0.0001$).

بحث

در پژوهش حاضر در گروه مداخله بعد دریافت مکمل تغییرات مثبت و معنی داری در سطح BDNF

ایجاد شد. هم راستا با این نتیجه پژوهش حقیقت و همکاران در سال ۲۰۲۱ مطالعه‌ای کارازمایی بالینی، تحت عنوان تاثیر مکمل‌های سین‌بیوتیک و پروبیوتیک بر سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز سرم، علائم افسردگی و اضطراب در بیماران همودیالیزی انجام داده‌اند که در این مطالعه متوجه شدند که مکمل سین بیوتیک باعث بهبود بیش‌تر در علائم افسردگی و سطح BDNF سرم در مقایسه با مکمل پروبیوتیک در بیماران HD به ویژه در زیر گروه بیماران مبتلا به علائم افسردگی شد؛ بنابراین میزان BDNF در گروه درمان با سین بیوتیک افزایش داشته است (۱۳).

هم‌چنین در سال ۲۰۲۰، پوربافرانی و همکاران مطالعه‌ای کارازمایی بالینی، تحت عنوان استفاده از مکمل روغن بذر کتان بر شدت افسردگی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز انجام داده‌اند که در این مطالعه به تاثیر مکمل روغن بذر کتان بر میزان سطح BDNF پلاسما پرداخته شده بود. آن‌ها در این مطالعه دریافتند که مکمل روغن بذر کتان می‌تواند فوایدی برای سلامتی را در زنان افسرده به همراه داشته باشد، از جمله این فواید، افزایش غلظت BDNF سرم، همراه با بهبود وضعیت افسردگی می‌باشد (۱۵).

در سال ۲۰۲۰، حیدر زاده و همکاران مطالعه‌ای کارازمایی بالینی تصادفی تحت عنوان اثرات یک مکمل روان‌بیوتیک بر سطوح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز سرم در بیماران افسرده انجام داده‌اند که در این مطالعه به بررسی اثرات مکمل روان‌بیوتیک بر روی سطح BDNF پلاسما در بیماران افسرده پرداخته شده است که نتیجه گرفتند که مکمل روان‌بیوتیک باعث افزایش سطح BDNF پلاسما شده است که باعث بهبود علائم افسردگی شده است (۱۶).

در برخی از مطالعات اخیر حیوانی، اثر مثبت ضد افسردگی گالیک اسید دیده شده است. براساس این مطالعه اسید گالیک بدلیل داشتن فعالیت آنتی‌اکسیدانی و نیز فعالیت مهارکنندگی مونو آمینواکسیداز، دارای

نقش شبه ضد افسردگی می‌باشد. هم‌چنین در این مطالعه اسید گالیک در موش‌های تحت استرس سبب کاهش سطوح کورتیکواسترون گردید (۹). در مطالعه خواجه نصیر و همکارانش نیز نشان داده شد که ترکیباتی که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشند مانند اسیداسکوربیک در کاهش افسردگی و فاکتورهای التهابی می‌توانند موثر باشند (۱۷).

در مطالعه تجربی دیگر انجام شده در سال ۲۰۱۸، عدالت منش و همکاران، ۵۰ سر موش صرایی نر را از جهت اثر اسید گالیک بر سطح افسردگی، شاخص‌های استرس اکسیداتیو، و سایتوکاین‌های التهابی در هیپوکامپ به دنبال مسمومیت با تری متیل تین انجام دادند که نتیجه نشان داد که گالیک اسید با تعدیل فاکتورهای التهابی و کاهش استرس اکسیداتیو سبب بهبود علائم افسردگی ایجاد شده توسط TMT گردید (۱۸).

در مطالعه دیگری تحت عنوان تاثیر گالیک اسید بر درد مزمن و رفتارهای ناشی از افسردگی با مهار گیرنده P2X7 مدیاتور فروپتوز در نخاع موش‌ها، Wen و همکاران در سال ۲۰۲۲ دریافتند که گالیک اسید با مهار گیرنده P2X7 باعث بهبود تغییرات رفتاری در موش‌های صحرایی مبتلا به درد و افسردگی شدند (۱۹).

شواهد نشان می‌دهد که رژیم غذایی و سبک زندگی می‌تواند نقش مهمی در به تأخیر انداختن شروع یا متوقف کردن گسترش اختلالات وابسته به سن بازی کند و می‌تواند عملکرد شناختی را بهبود بخشد (۲۰). در سال‌های اخیر توجه محققین به تأثیر فعالیت بدنی و تغذیه سالم روی عملکرد مغز، بویژه تأثیر آن‌ها روی نوروتروفین‌ها و عوامل رشدی (عوامل مربوط با عصب زایی و تحلیل عصبی) متمرکز شده است.

نوروتروفین‌ها (مجموعه‌ای از پروتئین‌های نوروتروفیکی) از لحاظ ساختاری گروهی از عوامل رشد پلی‌پتیدی هستند که در رشد، بقا و عملکرد سیستم عصبی مرکزی و محیطی با هم همکاری می‌کنند. این عوامل نوروتروفیکی فعالیت‌های منحصر به

فردی روی سلول‌های عصبی هدف و انواع دیگر سلول‌ها در سیستم عصبی دارند. آن‌ها می‌توانند از بافت‌های هدف ترشح شده و از مرگ سلول‌های عصبی جلوگیری کنند؛ از این رو موجب بقاء سلول‌های عصبی می‌شوند. علاوه بر این نقش قابل توجهی در پاسخ‌های آسیبی و بیماری‌های فیزیولوژیکی سیستم عصبی دارند (۲۱). هم‌چنین نشان داده شده است که سطح پروتئین BDNF نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری آلزایمر دارد (۲۲).

عامل نوروتروفیک مشتق از مغز به طور گسترده‌ای در سرتاسر مغز افراد بزرگسال بیان می‌شود، در حالی که به طور قابل توجهی در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر کاهش می‌یابد (۲۳). تحقیقات متعدد نشان داده‌اند نوروتروفین‌ها احتمالاً مهم‌ترین عوامل قابل انتشاری هستند که عصب زایی را تنظیم می‌کنند (۲۴).

تحقیقات متعدد به خوبی ثابت کرده‌اند، نوروتروفین‌ها در شکل‌پذیری سیناپسی هیپوکامپ نقش به‌سزایی ایفا می‌کنند و از طرفی هیپوکامپ، در عملکردهای یادگیری، حافظه و شناختی تأثیرگذار است. در این مطالعات گزارش شده است هر عاملی که موجب افزایش سطح نوروتروفین‌ها در بدن انسان شود، می‌تواند به تغییراتی در یادگیری، حافظه، عملکردهای شناختی و اختلالات عصبی - شناختی منجر شود (۲۵، ۲۶). مطالعات نشان داده‌اند که رابطه‌ای میان سطح BDNF پلاسما و افسردگی وجود دارد. بنابراین

مطالعات در افرادی که دارای افسردگی می‌باشند میزان BDNF پلاسما کاهش یافته است. بنابراین میزان BDNF پلاسما می‌تواند تأثیر قابل توجهی در نجات از افسردگی داشته باشد (۱۳، ۱۴).

اسید گالیک به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان پلی‌فنولی موثر بر سلامت انسان و بهبود علائم بسیاری از بیماری‌ها و اثرات سودمند آن بر شاخص‌های التهابی، می‌تواند دارای فعالیت ضد افسردگی باشد و نتایج حاصل از آنالیز طبق فرضیه بیان شده بود، میزان BDNF در گروه مداخله با دریافت این مکمل به صورت معنی‌داری افزایش داشته نسبت به گروه دارونما تغییرات مثبت داشته است.

از این رو از گالیک اسید که باعث افزایش فاکتور BDNF در پلاسما می‌شود می‌توان به عنوان مکمل یاری در کنار داروهای ضد افسردگی در جهت بهبود حال بیماران استفاده کرد.

سپاسگزاری

این مقاله ادامه کار تحقیقاتی کارآزمایی بالینی انجام شده با عنوان بررسی تأثیر مکمل یاری گالیک اسید بر وضعیت آنتی‌اکسیدانی در افراد مبتلا به افسردگی اساسی و کد اخلاق IR.MAZUMS.REC.1399.4810 می‌باشد. نمونه‌های سرم مورد استفاده در این مطالعه از مطالعه قبلی به‌دست آمده است. نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند از همکاران مطالعه قبلی تشکر و سپاسگزاری نمایند.

References

1. Sotodeh N. A study of impact of group mindfulness-based cognitive therapy on depression reduction and increase of marital satisfaction in married women. 2011.
2. Lopez AD, Murray CJ. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Summary. Harvard School of Public Health. 1996.
3. Montazeri A, Mousavi SJ, Omidvari S, Tavousi M, Hashemi A, Rostami T. Depression in Iran: a systematic review of the literature (2000-2010). 2013.
4. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S, Lewis G, Jones PB. Association of serum

- interleukin-6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(10): 1121-131. PMID: 25133871.
5. Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ. Treating depression to prevent diabetes and its complications: understanding depression as a medical risk factor. *Clin Diabetes* 2006; 24(2):79-86.
 6. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: a critical review of the literature. *Psychother Psychosom* 2016; 85(5): 270-88. PMID: 27508501.
 7. Ravindran AV, Balneaves LG, Faulkner G, Ortiz A, McIntosh D, Morehouse RL, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Section 5. Complementary and alternative medicine treatments. *Focus* 2018;16(1):85-94. PMID: 27486153.
 8. Daglia M, Di Lorenzo A, F Nabavi S, S Talas Z, M Nabavi S. Polyphenols: well beyond the antioxidant capacity. Gallic acid and related compounds as neuroprotective agents. *Curr Pharm Biotechnol* 2014; 15(4): 362-72. PMID: 24938889.
 9. Chhillar R, Dhingra D. Antidepressant-like activity of gallic acid in mice subjected to unpredictable chronic mild stress. *Fundam Clin Pharmacol* 2013; 27(4):409-18. PMID: 22458864.
 10. Bath KG, Akins MR, Lee FS. BDNF control of adult SVZ neurogenesis. *Dev Psychobiol* 2012; 54(6): 578-89. PMID: 21432850.
 11. Zagrebelsky M, Korte M. Form follows function. BDNF and its involvement in sculpting the function and structure of synapses. *Neuropharmacology* 2014; 76: 628-38. PMID: 23752094.
 12. Rakofsky J, Ressler K, Dunlop B. BDNF function as a potential mediator of bipolar disorder and post-traumatic stress disorder comorbidity. *Mol Psychiatry* 2012;17(1):22-35. PMID: 21931317.
 13. Haghighat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of synbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients. A randomized, double-blinded, clinical trial. *Nutr Neurosci* 2021;24(6):490-9. PMID: 31379269.
 14. Lee B-H, Kim H, Park S-H, Kim Y-K. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. *J Affect Disord* 2007;101(1-3):239-44. PMID: 17173978.
 15. Poorbaferani F, Rouhani MH, Heidari Z, Poorbaferani M, Safavi SM. Flaxseed oil supplementation on severity of depression and brain-derived neurotrophic factor. A randomized, double-blind placebo controlled clinical trial. *Int J Food Prop* 2020; 23(1): 1518-26.
 16. Heidarzadeh-Rad N, Gökmen-Özel H, Kazemi A, Almasi N, Djafarian K. Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients. A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Neurogastroenterol Motil* 2020;26(4):486. PMID: 32989186.
 17. Khajehnasiri F, Mortazavi SB, Allameh A, Akhondzadeh S. Effect of omega-3 and ascorbic acid on inflammation markers in depressed shift workers in Shahid Tondgoyan Oil Refinery, Iran. A randomized double-blind

- placebo-controlled study. *J Clin Biochem Nutr* 2013; 53(1): 36-40. PMID: 23874068.
18. Edalatmanesh MA, Shahsavan S, Rafiei S, Khodabandeh H. The effect of gallic acid on depression symptoms, oxidative stress markers and inflammatory cytokines in rats' hippocampus after TMT intoxication. An experimental study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2018; 17(9): 815-28.
 19. Wen L, Tang L, Zhang M, Wang C, Li S, Wen Y, Tu H, Tian H, Wei J, Liang P, et al. Gallic acid alleviates visceral pain and depression via inhibition of P2X7 receptor. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 6159.
 20. Taheri Chadorneshin H, Afzalpour ME, Abtahi H, Foadoddini M. Effect of intense exercise training on hydrogen peroxide, tumor necrosis factor-alpha and the selected neurotrophins in rat's brain. *Q Horiz Med Sci* 2015;20(4):231-6.
 21. Svensson M, Lexell J, Deierborg T. Effects of physical exercise on neuroinflammation, neuroplasticity, neurodegeneration, and behavior. What we can learn from animal models in clinical settings. *Neurorehabil Neural Repair* 2015 ;29(6): 577-89. PMID: 25527485.
 22. Hennigan A, O'Callaghan RM, Kelly AM. Neurotrophins and their receptors. Roles in plasticity, neurodegeneration and neuroprotection. *Biochem Soc Trans* 2007; 35(Pt 2):424-7. PMID: 17371291.
 23. Beilharz JE, Maniam J, Morris MJ. Diet-induced cognitive deficits. The role of fat and sugar, potential mechanisms and nutritional interventions. *Nutrients* 2015;7(8):6719-38. PMID: 26274972.
 24. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF11, a marker of successful aging. A preliminary investigation. *Physiol Rep* 2017; 5(13). PMID: 28701523.
 25. Bartlett DB, Shepherd SO, Wilson OJ, Adlan AM, Wagenmakers AJM, Shaw CS, et al. Neutrophil and monocyte bactericidal responses to 10 weeks of low-volume high-intensity interval or moderate-intensity continuous training in sedentary adults. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 8148742. PMID: 28656073.
 26. Piepmeier AT, Etnier JL. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a potential mechanism of the effects of acute exercise on cognitive performance. *J Sport Health Sci* 2015;4(1):14-23.