Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy

Behavioural Impacts of Ketamine on Stress-Induced Maternal Depression in Albino Mice

A thesis

Submitted to the Council of

College of Pharmacy / University of Mosul

As a partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in Pharmacy

By

Taqwa Bashar Thannoon Hamed Al-abachi

(B.Sc. Pharmacy 2018)

Supervised By

Prof. Dr. Zeina A. Munim A. Majeed Thanoon

Ph.D. in Pharmacology

1446 A.H. **2024 A.D.**

Abstract

Background: The perinatal developmental stage represents an essential stage in life of newborn where mother health status has a great impact on the fetus's health and growth. The impact usually delayed and pass undiagnosed until late adolescence, having great impact on the children, their family, healthcare providers, and society. Maternal depression is one of negatively impacting issue negatively affecting newborn during early and late stage of their life. Typical available antidepressant draw backed by passing placenta, therefore, searching for alternative is vital.

Aim of the study: The present study was designed to examine the antidepressant effect of ketamine on offspring of mother mice exposed to ketamine.

Materials and methods: A total of 40 pregnant mice were exposed to stressors to restrain by keeping them individually in closed transparent plexiglass cylindrical containers [4 cm in diameter and 12 cm long] for 45 min three times daily. Male pups from each set of offspring were categorized jointly in splits of two to three, encouraging social relations and lessening stress during sets of tests. Fluoxetine and ketamine were administered intraperitoneal (I.P.) over six embryonic days (day 14-day 19 of gestation). Stressed dams received I.P. injections of fluoxetine at 10 mg/kg, ketamine at 5 mg/kg, or a saline vehicle control during this critical period. The present study employed a rigorous protocol for behavioural testing on male newborn rats aged 8-10 weeks to ensure consistency and reliability of the results. A set of standard behavioural tests were used to detect the antidepressant effects of ketamine. The use of ANY-maze software to track movements in experimental settings, such as the elevated plus maze test, offers a robust methodology for assessing anxiety-like behaviours in animal models.

Results: Compared to the three groups, fluoxetine treated group has shown a significantly higher area of distance traveled especially at the last 10-20 min of the session. The activity of mice was significantly highest at 50 min in fluoxetine compared to ketamine treated group. Compared to the control mice group (0.59±0.14), and maternal adversity mice group (0.26±0.4) significantly reduced the duration required for exploring the open arms indicating and confirming the elevated level of anxiety, these anxiety levels were slightly neutralized by ketamine (0.42±0.12) and fluoxetine (0.43±0.11). Since ketamine and fluoxetine achieved a modest staying time in the open arm, since the more preferring the open arm the less anxiety with ketamine or fluoxetine. Moreover, ketamine improved nest building, grip strength, and distance travelled compared to fluoxetine or control groups.

Conclusion: Ketamine has provided a significant antidepressant effect parallel to fluoxetine on offspring.

جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة

الآثار السلوكية للكيتامين على اكتئاب الأمهات الناجم عن الإجهاد في الفئران البيضاء

رسالة مقدمة الى مجلس

كلية الصيدلة / جامعة الموصل

كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

تقوى بشار ذنون حامد العباجي

(بكالوريوس صيدلة 2018)

بإشراف

الأستاذ الدكتورة زينة عبد المنعم عبد المجيد ذنون

دكتوراه في علم الادوية

2024 م **1446 ه**

الخلاصة

الخلفية: تمثل مرحلة النمو في الفترة المحيطة بالولادة مرحلة أساسية في حياة المولود الجديد حيث يكون للحالة الصحية للأم تأثير كبير على صحة الجنين ونموه. عادة ما يتأخر التأثير ويمر دون تشخيص حتى أواخر مرحلة المراهقة، مما يكون له تأثير كبير على الأطفال وأسرهم ومقدمي الرعاية الصحية والمجتمع. اكتئاب الأمهات هو أحد القضايا التي تؤثر سلبا على الأطفال حديثي الولادة خلال المرحلة المبكرة والمتأخرة من حياتهم. مضادات الاكتئاب عابرة للمشيمة، لذلك ، فإن البحث عن بديل أمر حيوي.

الهدف من الدراسة: تم تصميم هذه الدراسة لفحص التأثير المضاد للاكتئاب للكيتامين على نسل الفئران الأم المعرضة للكيتامين.

المواد والطرق: استعمل 40 فأرا حاملا لاحداث اكتئاب الحمل عن طريق الاحتفاظ بها بشكل فردي في حاويات أسطوانية شفافة مغلقة لمدة 45 دقيقة ثلاث مرات يوميا. تم تصنيف الجراء الذكور من كل مجموعة من النسل بشكل مشترك في انقسامات من اثنين إلى ثلاثة ، مما يشجع العلاقات الاجتماعية ويقلل من التوتر خلال مجموعات الاختبارات. تم إعطاء فلوكستين والكيتامين داخل الصفاق على مدى ستة أيام جنينية (اليوم 14 - 19 يوما من الحمل). تلقت الامهات الحوامل حقن داخل الصفاق من فلوكستين عند 10 مغ / كغ ، الكيتامين عند 5 مغ / كغ ، أو مغذي النورمال سلاين. استخدمت الدراسة الحالية بروتوكول معتمد للاختبار السلوكي على ذكور الفئران حديثي الولادة الذين تتراوح أعمارهم بين 8-10 أسابيع لضمان اتساق النتائج وموثوقيتها. تم استخدام مجموعة من الاختبارات السلوكية القياسية للكشف عن الآثار المضادة للاكتئاب للكيتامين. استخدام برنامج ANY-maze لتتبع الحركات في الإعدادات التجريبية.

النتائج: بالمقارنة مع المجموعات الثلاث ، أظهرت المجموعة المعالجة بفلوكستين مساحة أعلى بكثير من المسافة المقطوعة خاصة في آخر 10-20 دقيقة من الجلسة. كان نشاط الفئران أعلى معنويا عند 50 دقيقة في فلوكستين مقارنة بالمجموعة المعالجة بالكيتامين. بالمقارنة مع مجموعة الفئران الضابطة (0.59±0.14) ، ومجموعة الفئران الاكتئاب الأمومية (0.26±0.4) قللت بشكل كبير من المدة اللازمة لاستكشاف الأذرع المفتوحة التي تشير إلى مستوى القلق المرتفع وتؤكده ، تم تحييد مستويات القلق هذه قليلا بواسطة الكيتامين (0.42±0.12) وفلوكستين (0.43±0.11). نظرا لأن الكيتامين والفلوكستين حققا وقتا متواضعا للبقاء في الذراع المفتوحة ، فكلما زاد تفضيل الذراع المفتوحة ، قل القلق مع الكيتامين أو الفلوكستين. علاوة على ذلك ، حسن الكيتامين بناء العش ، وقوة القبضة ، والمسافة المقطوعة مقارنة بفلوكستين أو المجموعات الضابطة.

الاستنتاج: قدم الكيتامين تأثيرا مضادا للاكتئاب بشكل كبير مواز للفلوكستين ويظهر الحد الأدنى من التأثيرات على النسل.