

اثر ضد افسردگی عصاره اتانولی نعنا فلفلی (*Mentha piperita*) در آزمون شنای اجباری و آزمون معلق ماندن دم در موش سوری نر

سعید عباسی ملکی^{۱*}، اعظم بختیاریان^۲، وحید نیکویی^۳

(۱) گروه فارماکولوژی و سم شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

(۲) گروه فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

(۳) مرکز تحقیقات دارویی رازی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۴/۱۸

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۲۳

چکیده

مقدمه: مطالعات قبلی خواص ضد درد، ضد التهاب و آنتی اکسیدانی نعنا فلفلی را گزارش نموده اند. از این رو، در این مطالعه اثر ضد افسردگی عصاره اتانولی نعنا فلفلی در آزمون شنای اجباری (FST) و آزمون معلق ماندن دم (TST) در موش سوری نر بررسی گردید.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۹۶ سر موش سوری نر به طور تصادفی به ۱۲ گروه ۸ تایی تقسیم شده و به ترتیب نرمال سالین (۱۰ ml/kg)، ایمی پیرامین (۳۰ mg/kg)، فلوکستین (۲۰ mg/kg) و دوزهای مختلف نعنا فلفلی (۴۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰ mg/kg) را دریافت نمودند. در آزمون FST مدت زمان بی حرکتی، شنا کردن، و صعود کردن و در آزمون TST مدت زمان بی حرکتی حیوان در طی ۶ دقیقه ثبت شدند. در این بررسی تمام داروها و عصاره ها به شکل داخل صفاقی و در حجم معین ۱۰ ml/kg تزریق شدند.

یافته های پژوهش: نتایج نشان داد که دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره، ایمی پیرامین و فلوکستین مدت زمان بی حرکتی را در آزمون های FST و TST کاهش دادند ($P < 0.001$). هم چنین، عصاره اتانولی و فلوکستین سبب افزایش مدت زمان شنا کردن ($P < 0.001$) بدون تغییر معنی دار در زمان صعود کردن گردیدند ($P > 0.05$). در مقایسه، ایمی پیرامین باعث افزایش صعود کردن ($P < 0.001$) بدون تغییر معنی دار در شنا کردن شد ($P > 0.05$).

بحث و نتیجه گیری: این عصاره هم چون داروهای سروتونرژیک (مثل فلوکستین) سبب کاهش مدت زمان بی حرکتی و افزایش مدت زمان شنا کردن بدون تغییر معنی دار در صعود کردن می شود. از این رو احتمالاً ترکیبات نعنا فلفلی (به ویژه منتول) با مکانیسم سروتونرژیک اثرات خود را القاء می کند. با این وجود، مطالعات بیشتری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز می باشد.

واژه های کلیدی: ضد افسردگی، نعنا فلفلی، عصاره اتانولی، موش سوری

*نویسنده مسئول: گروه فارماکولوژی و سم شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران

Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

Copyright © 2018 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

مقدمه

افسردگی اساسی (Major depression, MD) سندرمی مزمن، راجعه و ناتوان کننده و تهدیدکننده زندگی شخص با مشخصه ابتلاء و مرگ و میر بالا می باشد. هم چنین این اختلال عمده علت خودکشی در افراد بوده و سبب افزایش اختلالات فیزیکی در شخص می شود. از این گذشته، برآورد می شود که این اختلال در سال ۲۰۲۰ به دومین علت ناتوانی در جهان تبدیل خواهد شد (۱). اگر چه امروزه تشخیص و مراقبت های پرستاری افسردگی پیشرفت کرده است ولی با این حال تعداد کثیری از افراد افسرده احساس رضایت درمانی ندارند. علاوه بر این بسیاری از بیماران افسرده اغلب به دلیل عوارض جانبی داروهای ضد افسردگی معمول از جمله خشکی دهان، یبوست، اختلالات جنسی و غیره تمایلی به مصرف آن ها ندارند (۲). بنا بر این یافتن داروهای موثرتر و کم عارضه تر (به ویژه داروهای گیاهی) موثر بر افسردگی هنوز نیز از جمله اولویت های تحقیقاتی در جهان و کشورمان می باشد. در همین راستا مطالعات مختلف اثرات ضد افسردگی عصاره ها یا اسانس های گیاهی مختلفی هم چون گل ساعتی، آیسون، رزماری و گل رنگ را گزارش نموده اند (۳-۶).

نعنا فلفلی با نام علمی *Mentha piperita* (MP)، گیاهی است علفی و پایا که ارتفاعش تا ۹۰ سانتی متر نیز می رسد. ساقه این گیاه چهار گوش و به رنگ سبز و یا مایل به بنفش بوده و برگ هایش بیضی شکل، نوک تیز و دندانه دار هستند. گل های آن نیز کوچک و به صورت مجتمع سنبله، در انتهای ساقه ها قرار گرفته اند. رنگ گل های نعنا صورتی یا مایل به گلی است. به علت مصرف زیاد نعنا فلفلی، آن را در اکثر نقاط جهان کشت می کنند. قسمت مورد استفاده، اندام هوایی و عمدتاً برگ آن است که اکثراً از اسانس آن در صنایع غذایی، دارویی، آرایشی و بهداشتی استفاده می شود. یکی از پرمصرف ترین اسانس ها، اسانس نعنا فلفلی بوده که با نام تجارتي پپرمنت اویل (Peppermint oil) مشهور می باشد. خواص متعددی از نعنا فلفلی از جمله خواص آرام بخش، ضد درد، ضد التهاب، ضد میکروب، ضد تهوع، ضد ویروس تبخال،

ضد ورم، آنتی اکسیدان، ضد خارش، ضد تب، ضد عفونی کننده، ضد اسپاسم، ضد سرفه، ضد ویروس، ضد زخم های داخلی، ضد نفخ، قابض، آلرژی زا، گشادکننده برونش ها، بلوکه کننده کلسیم، مقوی قلب، صفرا آور، مسکن، خارج کننده سموم بدن، قانده آور، خلط آور، درمان کننده خستگی های ذهنی و غیره را گزارش نموده اند (۷،۸). هم چنین مطالعات اثرات ضد بی خوابی، ضد استرس و ضد اضطراب نعنا را نیز مشخص نموده اند (۹). در تایید این یافته ها؛ مطالعات قبلی نشان داده اند که عصاره نعنا فعالیت هر دو سیستم اعصاب مرکزی و محیطی را متاثر می کند (۱۰). با این پیش زمینه و با توجه به این که تاکنون مطالعه ای در خصوص بررسی خاصیت ضد افسردگی این عصاره صورت نگرفته است. از این رو؛ هدف تحقیق حاضر بررسی اثر ضد افسردگی عصاره اتانولی نعنا فلفلی در دو آزمون شنای اجباری (Forced FST, swim test) و آزمون معلق ماندن دم (Tail suspension test, TST) در موش سوری نر می باشد.

مواد و روش ها

حیوانات و گروه های تجربی: در این مطالعه تجربی از ۹۶ سر موش سوری نر بالغ نژاد آلبینو (تهیه شده از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران) در محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس های جداگانه و محیط تحت کنترل (در دمای 23 ± 2 درجه سانتی گراد؛ رطوبت ۴۵ الی ۵۰ درصد و چرخه منظم ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی) نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای تجارتي در اختیار آن ها قرار گرفته و از هر حیوان تنها یک بار استفاده شد. تمام آزمایشات در طی دوره روشنایی صورت گرفتند. در بررسی حاضر، تمام اصول اخلاقی و برخورد با حیوانات آزمایشگاهی مطابق قوانین حمایت و نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی و بیانیه های دانشگاه علوم پزشکی ارومیه رعایت گردیدند. در این مطالعه حیوانات به شکل کاملاً تصادفی به ۱۲ گروه ۸ تایی مطابق گروه بندی زیر تقسیم بندی شدند:

گروه های آزمون *FST*: در این بخش از مطالعه، ۴۸ سر موش در گروه های ۸ تایی به ترتیب نرمال

time) و صعود حیوان از دیواره های استوانه به عنوان مدت زمان صعود کردن (Climbing time) در نظر گرفته شد. کل آزمون ۶ دقیقه بوده که ۲ دقیقه اول برای تطابق حیوان به محیط در نظر گرفته شده و در ۴ دقیقه بعد هر یک از رفتارهای بی حرکتی، شنا کردن و صعود کردن توسط کورنومتر (کاسیو، ساخت ژاپن) بر حسب ثانیه ثبت گردیدند (۱۲).

آزمون TST: بدین منظور از پایه های فلزی به ارتفاع ۷۰ سانتی متر استفاده شد. بین دو پایه فلزی یک ریسمان ۵۰ سانتی متری در امتداد طولی کشیده شد. دم موش توسط یک بند بسته شده تثبیت گردید. سپس آزمون با یک حرکت شدید موش آغاز شد. به دنبال آن موش که از دم آویخته شده کاملاً بی حرکت، غیرفعال و بدون عکس العمل می شد مدت زمان بی حرکتی با کورنومتر (کاسیو، ساخت ژاپن) بر حسب ثانیه ثبت گردید. در این آزمون نیز هم چون روش FST کل آزمون، ۶ دقیقه بوده که ۲ دقیقه اول را برای تطابق حیوان به محیط در نظر گرفته و در ۴ دقیقه بعد مدت زمان بی حرکتی ثبت گردید (۱۳). در هر دو آزمون جهت جلوگیری از هر گونه خطا و Bias در تحقیق، تمام رکوردها توسط یک نفر که هیچ آگاهی به گروه ها نداشت صورت گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری: در این مطالعه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. بدین منظور از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و متعاقب آن تست تکمیلی Newman-Keuls استفاده شد. جهت تجزیه و تحلیل و ترسیم نمودارها از برنامه GraphPad نسخه ۷ (San Diego, CA, USA) استفاده شده و در هر مورد هم $P < 0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته های پژوهش

تاثیر ایمی پیرامین، فلوکستین و دوزهای مختلف عصاره اتانولی MP بر مدت زمان بی حرکتی، شنا کردن و صعود کردن در آزمون FST در موش سوری نر: همان طور که در نمودار شماره ۱ دیده می شود ایمی پیرامین ($P < 0.001$) و فلوکستین ($P < 0.001$) هر دو در مقایسه با گروه کنترل (نرمال سالین) مدت زمان بی حرکتی را کاهش دادند. نتایج هم چنین نشان داد

سالین با دوز ۱۰ ml/kg (به عنوان کنترل منفی)، ایمی پیرامین (۳۰ mg/kg) و فلوکستین (۲۰ mg/kg) (به عنوان گروه های داروی استاندارد) و دوزهای مختلف ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نعنا فلفلی (به عنوان گروه تحت درمان) را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعد از دریافت دارو یا عصاره تحت آزمون FST قرار گرفتند.

گروه های آزمون TST: هم چون روش FST، ۴۸ سر موش در گروه های ۸ تایی به ترتیب نرمال سالین با دوز ۱۰ ml/kg (به عنوان کنترل منفی)، ایمی پیرامین (۳۰ mg/kg) و فلوکستین (۲۰ mg/kg) (به عنوان گروه های داروی استاندارد) و دوزهای مختلف ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم نعنا فلفلی (به عنوان گروه تحت درمان) را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعد از دریافت دارو یا عصاره آزمون TST در آن ها انجام گرفت. در هر دو این آزمون ها، انتخاب تمام دوزهای مصرفی و حتی نحوه تجویز داروها و عصاره ها بر اساس مطالعات و فرانس های قبلی صورت گرفتند (۳-۶، ۱۱).

داروها و عصاره اتانولی نعنا فلفلی: در این تحقیق از پودر فلوکستین هیدروکلراید (داروسازی شهر دارو، ایران) و ایمی پیرامین هیدروکلراید (داروسازی امین، ایران) استفاده شد. عصاره اتانولی نعنا فلفلی نیز به شکل آماده (با شماره Bath No: 006) از شرکت داروسازی گیاه اسانس دکتر سلیمانی (گرگان، ایران) تهیه گردید. در این بررسی تمام داروها و عصاره به شکل داخل صفاقی (Intraperitoneal, i.p.) و در حجم معین ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم به موش ها تزریق شدند.

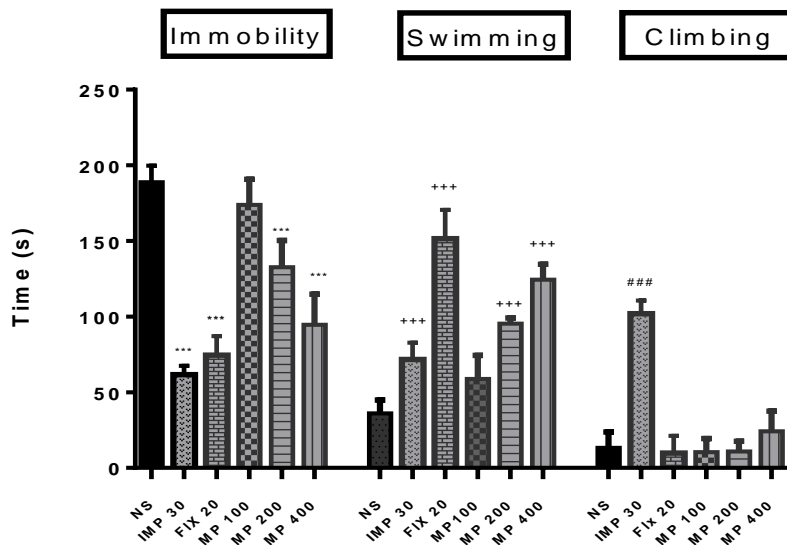
آزمون FST: در این آزمون مدت زمان بی حرکتی (Immobility time) دال بر اثر افسردگی و کاهش آن به مانند اثر ضد افسردگی ثبت گردید. موش ها بعد از تزریق عصاره یا دارو؛ به طور جداگانه در ظروفی شیشه ای به مشخصات (۸×۱۲×۲۵) که حاوی آب با دمای 25 ± 1 درجه سانتی گراد می باشد؛ قرار داده می شوند. به طور قراردادی قطع حرکات دست و پا به عنوان زمان بی حرکتی، حرکات دورانی حیوان در دور استوانه به عنوان مدت زمان شنا کردن (Swimming

افسردگی این عصاره شبیه داروی فلوکستین بود (نمودار شماره ۱).

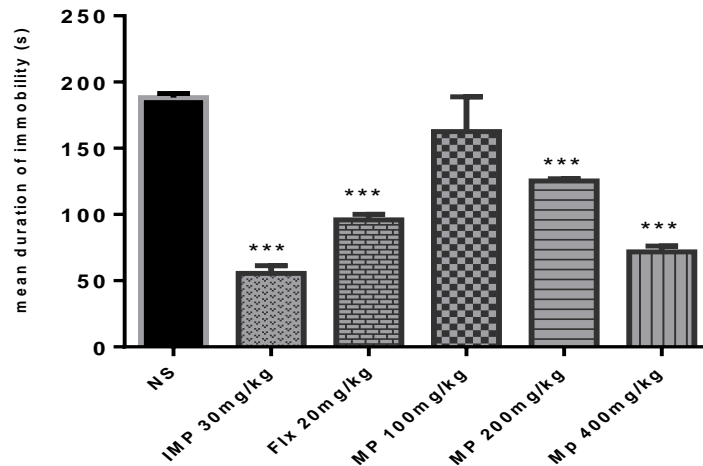
تاثیر ایمی پیرامین، فلوکستین و دوزهای مختلف عصاره اتانولی عصاره اتانولی MP بر مدت زمان بی حرکتی در آزمون TST در موش سوری نر: همان طور که در نمودار شماره ۲ دیده می شود ایمی پیرامین ($P < 0.001$) و فلوکستین ($P < 0.001$) هر دو در مقایسه با گروه کنترل (نرمال سالین) سبب کاهش مدت زمان بی حرکتی گردیدند. هم چون آزمون شنای اجباری، نتایج نشان داد که تنها دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره به طور معنی داری ($P < 0.001$) مدت زمانی بی حرکتی را کاهش دادند.

که فلوکستین سبب افزایش ($P < 0.001$) مدت زمان شنا کردن بدون تغییر معنی دار در مدت زمان صعود کردن گردید ($P > 0.05$). درست برعکس آن، ایمی پیرامین باعث افزایش ($P < 0.001$) مدت زمان صعود کردن بدون تغییر معنی دار در مدت زمان شنا کردن شد ($P > 0.05$).

نتایج نشان داد که تنها دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره اتانولی نعنا فلفلی به طور معنی داری ($P < 0.001$) مدت زمانی بی حرکتی را کاهش دادند. هم چنین این دوزها رفتار شنا کردن را به طور معنی داری ($P < 0.001$) افزایش دادند. دوزهای مختلف عصاره، رفتار صعود کردن را به طور معنی داری افزایش ندادند ($P > 0.05$). بنا بر این اثرات ضد



نمودار شماره ۱. اثر دوزهای مختلف (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) عصاره اتانولی نعنا فلفلی (MP)، ایمی پیرامین (IMP؛ ۳۰ mg/kg) و فلوکستین (FLX؛ ۲۰ mg/kg) بر مدت زمان بی حرکتی، شنا کردن و صعود کردن در آزمون شنای اجباری. نتایج به شکل میانگین \pm انحراف معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. ***, ***, ### نشانگر اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.001$ به ترتیب در مقایسه با گروه کنترل یا نرمال سالین (NS؛ ۱۰ ml/kg) برای مدت زمان بی حرکتی، شنا کردن و صعود کردن می باشند.



نمودار شماره ۲. اثر دوزهای مختلف (۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) عصاره اتانولی نعنا فلفلی (MP)، ایمی پیرامین (IMP؛ ۳۰ mg/kg) و فلوکستین (FLX؛ ۲۰ mg/kg) بر مدت زمان بی حرکتی در آزمون معلق ماندن دم. نتایج به شکل میانگین \pm انحراف معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است. *** نشانگر اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.001$ به ترتیب در مقایسه با گروه کنترل یا نرمال سالین (NS؛ ۱۰ ml/kg) برای مدت زمان بی حرکتی می باشد.

بحث و نتیجه گیری

در تحقیق حاضر اثر ضد افسردگی عصاره اتانولی نعنا فلفلی در دو آزمون FST و TST در موش سوری نر بررسی گردید. در همین راستا، امروزه از الگوها یا مدل های حیوانی مختلفی جهت تعیین میزان افسردگی در حیوانات آزمایشگاهی (به ویژه موش سوری و رت) استفاده می شود. در این بین؛ جهت بررسی افسردگی حاد معمولاً از دو آزمون FST و TST استفاده می شود. آزمون FST در مقایسه با آزمون TST، کم هزینه تر، سریع تر و قابل اعتمادتر می باشد. ولی از جمله معایب آن می توان به سطح ضعیف و استرس شنا و دمای ناشی از آن اشاره نمود. در مقایسه با این روش؛ از جمله مهم ترین مزایای آزمون TST نیز می توان به ساده و ارزان بودن و عدم وجود استرس شنا و دمای ناشی از آن اشاره نمود (۱۴).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره اتانولی نعنا فلفلی از اثرات ضد افسردگی معنی داری در هر دو آزمون FST و TST برخوردار می باشد. یافته های ما هم چنین نشان داد که دوزهای مختلف این عصاره سبب افزایش مدت زمان شناکردن بدون تغییر معنی دار در مدت زمان صعود کردن می شوند. از سویی، گزارش

نموده اند که داروهای ضد افسردگی مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین (مثل ایمی پیرامین) باعث کاهش مدت زمان بی حرکتی و افزایش مدت زمان صعود کردن می شوند (۱۵، ۶). برعکس، داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (مثل فلوکستین) سبب کاهش مدت زمان بی حرکتی و افزایش شنا کردن بدون افزایش صعود کردن می شوند (۱۶، ۶). در تایید این یافته ها، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ایمی پیرامین سبب کاهش معنی دار مدت زمان بی حرکتی و افزایش صعود کردن بدون تغییر (افزایش) معنی دار در شناکردن می شود. بر این اساس اثرات عصاره اتانولی نعنا فلفلی شبیه فلوکستین عمل می کند. البته با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه نمی توان مکانیسم دقیق عصاره اتانولی نعنا فلفلی را مشخص نمود. برخی از مطالعات بر این باورند که ضد افسردگی های معمول با افزایش مقدار مونو آمین ها (مثل سروتونین و نوآپی نفرین) در شکاف سیناپسی اثر خود را القاء می کنند (۱۷). بنا بر این این دسته از داروها به دلیل افزایش مقدار این مونو آمین ها در شکاف سیناپسی جهت درمان افسردگی به کار برده می شوند. بنا بر این، از جمله نقاط قوت این مطالعه می توان به بررسی اثر ضد افسردگی این عصاره در

همکاران (در سال ۲۰۱۰) اثرات ضد افسردگی ترپنوئیدهای موجود در گیاه *Valeriana wallichii* (از خانواده سنبل الطیب) را هر دو آزمون FST و TST نشان داده اند (۲۶).

به غیر از منتول، منتون (Menthone) نیز به مقدار قابل توجهی نیز در ساختمان نعنا فلفلی یافت می شود که از جمله مونوترپن ها بوده و خواصی شبیه منتول را از خود نشان می دهد (۷). در همین راستا Xue (۲۰۱۵) و همکاران در مطالعه خود خاصیت ضد افسردگی ال منتون (L-Menthone) را در مدل افسردگی مزمن را گزارش نموده اند (۲۷). آن ها نشان دادند که تجویز این ماده موثره (۱۰ الی ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش علائم افسردگی مزمن می شود. آن ها هم چنین مشخص نمودند که اثر ضد افسردگی منتون با وساطت سیستم مونوآمینرژیک (سیستم های سروتونرژیک و نورآدرنرژیک) وساطت می شود.

مطالعات قبلی مشخص نموده اند که در عصاره نعنا فلفلی به مقدار قابل توجهی ۱ و ۸ سینئول (1,8-cineole) نیز یافت می شود (۷، ۱۸). این ترکیب از جمله ترپن ها می باشد. مطالعات قبلی خاصیت ضد اضطراب (در آزمون ماز به علاوه) و ضد افسردگی (در هر دو آزمون FST و TST) ۱ و ۸ سینئول را گزارش نموده اند (۲۸).

یکی دیگر از ترکیبات نعنا فلفلی لینولیک اسید (Lineolenic acid) می باشد (۷، ۱۸). البته لینولیک اسید نیز از خاصیت آنتی اکسیدانی برخوردار می باشد (۴۵). از سویی مطالعات قبلی خاصیت ضد افسردگی لینولیک اسید را گزارش نموده اند. در همین راستا و موافق با یافته های ما Belzung و همکاران (۱۹۹۸) نشان داده اند که کمبود مزمن لینولیک اسید سبب آسیب به انتقال میانجی های عصبی (نوروترانسمیشن) سیستم های سروتونرژیک و دوپامینرژیک می شود (۲۹). به غیر از این ها در ساختمان نعنا فلفلی ترکیبات متعددی هم چون آلکالوئیدها، ساپونین ها، فلاونوئیدها، بتائین نیز به مقدار جزئی یافت می شوند (۷، ۱۸). البته مطالعات قبلی نیز اثرات ضد افسردگی تک تک این ترکیبات را گزارش نموده اند (۳۲-۳۰).

مدل های حاد افسردگی و از جمله نقاط ضعف آن عدم بررسی تاثیر آن بر روی افسردگی مزمن، عدم تعیین مکانیسم دقیق آن و از سویی بررسی تاثیر تک تک اجزاء موجود در عصاره و تعیین اثرات ضد افسردگی هر کدام از آن ها اشاره نمود.

فیتوشیمی نعنا فلفلی نشان داده که در ساختمان آن ترکیبات متعددی از جمله مونو ترپن ها، ترپن ها، تانن ها، فلاونوئیدها و اسیدهای فنولیک یافت می شوند (۱۸). البته این نوع نعنا دارای ۰/۵ الی ۴ درصد اسانس بوده و در این بین گزارش نموده اند که منتول (Menthol) مهم ترین ترکیب موجود در نعنا فلفلی (اسانس) می باشد (۱۹). به عبارتی، اکثراً اسانس نعنا فلفلی را با توجه به منتول موجود در آن استاندارد و شناسایی می کنند (۱۱). از طرفی، بسیاری از خصوصیات بیولوژیک و فارماکولوژیک نعنا فلفلی را به منتول موجود در آن ربط می دهند (۲۰). البته میزان منتول موجود در نعنا فلفلی با سن گیاه و آب و هوای محل کشت نیز در تغییر می باشد. منتول از دسته مونوترپن ها بوده و مطالعات قبلی خواص ضد درد و ضد التهاب آن را نشان داده اند (۲۱). علاوه بر این، مطالعات خواص آنتی اکسیدانی منتول را نیز گزارش نموده اند (۲۲). از سویی، مطالعات مختلف نشان داده اند که آنتی اکسیدان ها از خاصیت ضد افسردگی برخوردار می باشند (۶). در تایید این یافته ها، تحقیقات بخشی از مکانیسم اثر ضد افسردگی این دسته از داروها را (مثل آمی تریپتیلین و فلوکستین) را به اثرات آنتی اکسیدان آن ها ربط می دهند (۲۳). علاوه بر این، مطالعات نشان داده اند که آنتی اکسیدان ها باعث مهار باز جذب سروتونین یا همان 5-hydroxy tryptamine (5HT) و بروز اثرات ضد افسردگی می شوند (۲۴). همسو و مشابه یافته های ما گزارش نموده اند که احتمالاً نعنا فلفلی (غنی از منتول) با مکانیسم سروتونرژیک و با وساطت گیرنده های 5-HT₃ اثر ضد قی خود را به جا می گذارد (۲۵). البته به غیر از منتول در اسانس نعنا فلفلی ۴۰ ماده دیگر نیز وجود داشته که اکثراً از نوع ترپنوئید ها می باشند (۷). مطالعات قبلی هم چنین نشان داده اند که ترپنوئیدها دارای خاصیت ضد افسردگی می باشند. در تایید این یافته ها Subhan و

مونو آمینرژیک(مثل آنتاگونیست های سروتونرژیک، دوپامینرژیک و یا نورآدرنرژیک) جهت تعیین مکانیسم دقیق ضد افسردگی نعنا فلفلی پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل طرح پژوهشی به شماره ۴۰۸۲ بوده که با حمایت مالی معاونت محترم پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه در سال ۱۳۹۵ انجام شده است. نویسندگان مقاله از آن معاونت به خاطر حمایت مالی و از شرکت گیاه اسانس گرگان(دکتر سلیمانی) به خاطر تهیه و تحویل عصاره اتانولی نعنا فلفلی کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Oleary OF, Dinan TG, Cryan JF. Faster, better, stronger: towards new antidepressant therapeutic strategies. *Eur J Pharmacol* 2015; 753; 32-50.doi: 10.1016/j.phymed.2012.05.015.
2. Zhang YJ, Huang W, Huang X, Wang Y, Wang Z, Wang C, et al. Fructus Aurantii induced antidepressant effect via its monoaminergic mechanism and prokinetic action in Rat. *Phytomedicine* 2010;19:1101-7.doi: 10.1016/j.phymed.2012.05.015.
3. Jafarpoor N, Abbasi Maleki S, Asadisamani M, Khayatnouri MH. Evaluation of antidepressant like effect of hydroalcoholic extract of Passiflora incarnata in animal models of depression in male Mice. *J Herb Med Pharmacol* 2014; 3:41-5.
4. Abbasimaleki S, Mousavi Z. Hydroethanolic extract of Carthamus tinctorius induces antidepressant like effects modulation by dopaminergic and serotonergic systems in tail suspension test in Mice Iran. *J Basic Med Sci* 2017; 20:1063-1073.doi: 10.22038/IJBMS.2017.9277.
5. Machado DG, Bettio LE, Cunha MP, Capra JC, Dalmarco JB, Pizzolatti MG, et al. Antidepressant like effect of the extract of Rosmarinus officinalis in Mice involvement of the monoaminergic system. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatr* 2009;33:642-50.doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.004.
6. Shahamat Z, Abbasi Maleki S, Mohammadi Motamed S. Evaluation of

با توجه به نتایج مطالعه حاضر چنین به نظر می رسد که احتمالاً مونوترپین های(به ویژه منتول) موجود در ساختمان نعنا فلفلی با مکانیسم سروتونرژیک سبب بروز اثرات ضد افسردگی می شوند. با این حال، مطالعات بیشتری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز می باشد. به عبارت بهتر، در مطالعات بعدی جهت تعیین دقیق مواد موثره موجود در عصاره اتانولی نعنا فلفلی انجام کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا یا همان High performance liquid chromatography (HPLC) و از سویی بررسی تاثیر تک تک ترکیبات موثره این عصاره بر روی افسردگی و از سویی استفاده از آنتاگونیست های مختلف سیستم

- antidepressant like effects of aqueous and ethanolic extracts of Pimpinella anisum fruit in mice. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6: 322-8.
7. Salehisurmaghi MH. Medicinal Plants and Phytotherapy. 3th ed. Tehran Doniaie Taghzieh Publication. 2010.P.359-63.
 8. Sharifirad J, Sureda A, Tenore GC, Daglia M, Sharifirad M, Valussi M, et al. Biological activities of essential oils: from plant chemoeology to traditional healing systems. *Molecules* 2017; 22:1-55.doi: 10.3390/molecules22010070.
 9. Norrish MI, Dwyer KL. Preliminary investigation of the effect peppermint oil on an objective measure of daytime sleepiness. *Int J Psychophysiol* 2005; 55; 291-8. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2004.08.004.
 10. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol* 1998; 60: 117-24.
 11. Taher YA. Antinociceptive activity of Mentha piperita leaf aqueous extract in mice. *Libyan J Med* 2012;7:1-5.doi: 10.3402/ljm.v7i0.16205.
 12. Zomkowski ADE, Santos ARS, Rodrigues ALS. Involvement of opioid system in the agmatine antidepressant like effect in the forced swimming test. *Neurosci Lett* 2005; 381: 279-83.doi: 10.1016/j.neulet.2005.02.026.
 13. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P. The tail suspension test a new method for screening antidepressants in Mice. *Psychopharmacol* 1985; 85: 367-70.

14. Deussing JM. Animal models of depression. *Drug Discov Today Dis Models*.2006; 3: 375-83.doi: doi.org/10.1016/j.ddmod.2006.11.003.
15. Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*1995; 121: 66-72.
16. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby JG, Lucki I. Serotonergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. *Psychopharmacology* 1999; 147: 162-7.
17. Andrade C, Sanjaykumar N. How antidepressant drugs act A primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatr* 2010; 52: 378-86.doi: 10.4103/0019-5545.74318.
18. Guedon DJ, Pasquier BP. Analysis and distribution of flavonoid glycosides and rosmarinic acid in 40 mentha x piperita clones. *J Agric Food Chem* 1994. 42:679-84.
19. Skalicka K, Walasek M. Preparative separation of menthol and pulegone from peppermint oil *Mentha piperita* L. by high performance counter current chromatography. *Phytochem Let* 2014; 1:95-9.doi: 10.1016/j.phytol.2014.06.007.
20. Spirling LI, Daniels IR. Botanical perspectives on health peppermint: more than just an after dinner mint. *JR Soc Health* 2001; 121:62-3.
21. Kamatou GPP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM. Menthol a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry*2013.15-25. doi: 10.1016/j.phytochem.2013.08.005.
22. Goncalves RS, Battistin A, Pauletti G, Rotal L, Serafini LA. Antioxidant properties of essential oils from *Mentha* species evidenced by electrochemical methods. *372 Rev Bras Pl Med Botucatu* 2009; 11:372-82.doi: 10.1590/S1516-05722009000400004.
23. Kolla N, Wei Z, Richardson JS, Li XM. Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30:196-201.
24. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin reuptake inhibitors. *Redox Rep* 2003.8:365-70.doi: 10.1179/135100003225003393.
25. Heimes K, Hauk F, Verspohl EJ. Mode of action of peppermint oil and menthol with respect to 5-HT₃ receptor subtypes binding studies, cation uptake by receptor channels and contraction of isolated rat ileum. *Phytother Res* 2011;25:702-8.doi: 10.1002/ptr.3316.
26. Subhan F, Karim N, Gilani AH, Sewell RD. Terpenoid content of *Valeriana wallichii* extracts and antidepressant like response profiles. *Phytother Res* 2010; 24:686-91.doi: 10.1002/ptr.2980.
27. Xue J, Li H, Deng X, Ma Z, Fu Q, Ma S. Menthone confers antidepressant like effects in an unpredictable chronic mild stress mouse model via NLRP3 inflammasome mediated inflammatory cytokines and central neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 134 42-8.doi: 10.1016/j.pbb.2015.04.014.
28. Gomes PB, Feitosa ML, Silva MI, Noronha EC, Moura BA, Venancio ET, et al. Anxiolytic like effect of the monoterpene 1,4-cineole in Mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2010; 96:287-93.doi: 10.1016/j.pbb.2010.05.019.
29. Belzung C, Leguisquet AM, Barreau S, Delionvancassel S, Chalon S, Durand G. a-linolenic acid deficiency modifies distractibility but not anxiety and locomotion in rats during aging. *J Nutr* 1998;128:1537-42.
30. Perviz S, Khan H, Pervaiz A. Plant Alkaloids as an emerging therapeutic alternative for the treatment of depression. *Front Pharmacol* 2016; 7:1-7.doi: 10.3389/fphar.2016.00028.
31. Chen L, Dai J, Wang Z, Zhang H, Huang Y, Zhao Y. The antidepressant effects of ginseng total saponins in male C57BL/6N Mice by enhancing hippocampal inhibitory phosphorylation of GSK-3 β . *Phytother Res* 2014; 28:1102-6.
32. Guan LP, Liu BY. Antidepressant like effects and mechanisms of flavonoids and related analogues. *Eur J Med Chem* 2016;4:47-57.doi: 10.1016/j.ejmech.2016.05.026.

The Antidepressant-Like Effect of the Ethanolic Extract of *Mentha Piperita* in Forced Swimming Test and Tail Suspension Test in Male Mice

Abbasimaleki S¹*, Bakhtiarian A², Nikoui V³

(Received: May 13, 2017)

Accepted: July 9 2017)

Abstract

Introduction: Previous studies have revealed analgesic, anti-inflammatory, and antioxidant properties of *Mentha piperita* (MP). Hence, in this study, the antidepressant effects of the ethanolic extract of MP in forced swim test (FST) and tail suspension test (TST) in male mice were investigated.

Materials & Methods: In this experimental study, 96 male mice were randomly divided into 12 groups of 8 that received normal saline (10 ml/kg), imipramine (30 mg/kg), fluoxetine (20 mg/kg), and different doses of MP (100, 200 and 400 mg/kg), respectively. In FST, immobility time, swimming time, and climbing time and immobility time in TST were recorded during 6 minutes. In this study, all the drugs and extracts were injected intraperitoneally (i.p.) at the constant volume of 10 ml/kg.

Findings: Results shows that 200 and 400 mg/kg of the extract, as well as fluoxetine

and imipramine reduced immobility time compared to the control group in FST and TST ($p < 0.001$). In addition, the ethanolic extract and fluoxetine increased swimming time ($p < 0.001$) without any significant change in climbing time ($p > 0.05$). In contrast, imipramine increased climbing time without any significant change in swimming time ($p > 0.05$).

Discussion & Conclusions: This extract like serotonergic agents (e.g., fluoxetine) decreases immobility time and increases swimming time without any significant change in climbing time. Hence, MP compounds (especially menthol) induced their effects through serotonergic mechanism. However, further studies are needed to clarify their exact mechanism of action.

Keywords: Antidepressant, *Mentha piperita*, Ethanolic extract, Mice

1. Dept of Pharmacology and Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran

2. Dept of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Razi Drug Research Centers, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir