

اثرات ضد افسردگی اسانس اسطوخودوس *Lavandula angustifolia* Mill و بهار نارنج *Citrus aurantium* Duh بر موش‌های Balbc رزپینه شده

فریبا هاشمی شهرکی: کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران. hashemi50@gmail.com
 *عبدالرسول نامجو: دانشیار و متخصص پاتولوژی، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، ایران (**نویسنده مسئول). ar.namjo72@gmail.com
 عبدال.. قاسمی بیربلوطی: دانشیار و متخصص گیاهان دارویی و معطر، مرکز گیاهان دارویی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد، ایران. ghasemi955@yahoo.com
 زهرا لری گوئینی: استادیار و متخصص فارماکوتوزی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ایران. zahrarorigooini@gmail.com
 محمود رفیعیان کوبایی: استاد و متخصص فارماکولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ایران. rafieian@yahoo.com
 مصطفی غلامی ارنجکی: کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران. mgholamia@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۹/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۵/۶/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: اسانس اسطوخودوس و بهارنارنج دارای ترکیبات فنی بوده و در طب سنتی ایران به عنوان آرام بخش استفاده می‌شوند. این مطالعه به منظور تعیین و مقایسه اثرات ضد افسردگی اسانس اسطوخودوس و بهارنارنج بر موش‌های سوری رزپینه شده بود.
روش کار: در این مطالعه تجربی ۸۰ سر موش سوری به ۱۰ گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه یک: گروه کنترل دریافت کننده نرمال سالین، گروه دوم رزپین (۵ میلی گرم/کیلوگرم)، گروه سوم تا ششم رزپین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) و اسانس بهارنارنج با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن. گروه هفتم تا نهم رزپین (۵ میلی گرم/کیلوگرم) و اسانس اسطوخودوس با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، گروه دهم، رزپین. و ایمی پرامین (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم)، بصورت داخل صفاقی دریافت کردند. در همه گروه‌ها آزمون شنای اجباری انجام، سطح مالون دی آلدئید در بافت مغز جهت وضعیت استرس اکسیداتیو اندازه گیری و اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار SPSS و آزمون آماری ANOVA و توکی تعقیبی آنالیز شدند.
یافته‌ها: بهارنارنج با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسطوخودوس با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های رزپینه شده و سطح مالون دی آلدئید را نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($P < 0.01$).
نتیجه‌گیری: گیاهان اسطوخودوس و بهارنارنج دارای اثرات ضد افسردگی هستند و ممکن است با خاصیت آنتی اکسیدانی در ارتباط باشد.

کلیدواژه‌ها: افسردگی، تست شنای اجباری، رزپین، اسطوخودوس، بهارنارنج، موش Balb/C

مقدمه

سیستماتیک و فرا تحلیلی شیوع افسردگی اساسی در ایران ۴/۱ درصد گزارش شده است. تغییرات اجتماعی و اقتصادی در چند دهه گذشته ممکن است باعث شیوع افسردگی و اختلالات روانی شده باشد (۱). بیشتر داروهای ضد افسردگی سنتتیک با عوارض جانبی نامطلوب همراه هستند (۷ و ۸). در طول یک دهه گذشته مطالعات گسترده ای بر روی فعالیت‌های شبه ضد افسردگی گیاهان دارویی بر روی انسان و حیوانات آزمایشگاهی انجام شده است (۹-۱۱).

افسردگی از منظر بالینی، مجموعه ای از اختلالات روانی، غددی-عصبی و بدنی، همچون کاهش اشتها، ناتوانی جنسی و اختلالات خواب است، و یکی از اصلی ترین موضوعات سلامت انسان بشمار می‌رود (۱ و ۲). ۲۵ درصد از زنان و ۱۲ درصد از مردان تحت تاثیر افسردگی قرار می‌گیرند (۳-۵). این بیماری بعد از بیماری‌های قلب و عروق دومین عامل بیماری و ناتوانی افراد است و عمده‌ترین علت افت کارایی در کشورهای صنعتی محسوب می‌شود (۵ و ۶). در یک بررسی

روش کار

ابتدا نمونه‌های گیاهی اسطوخودوس و بهارنارنج از فروشگاه‌های معتبر فراهم و پس از شناسایی و نامگذاری توسط گیاه شناس مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به ترتیب با شماره‌های ۳۲۵ و ۴۲۱ ثبت شدند. جهت استخراج اسانس گیاه اسطوخودوس و بهارنارنج از دستگاه کلونجر که به روش تقطیر با آب عمل می‌کرد، استفاده شد. به این ترتیب که مقدار ۵۰ گرم از نمونه پودر شده گیاه مورد نظر توسط ترازوی دیجیتال توزین و به بالن حاوی ۵۰۰ میلی لیتر آب مقطر متصل به کلونجر اضافه شد. عمل استخراج به مدت ۴ ساعت انجام و اسانس جمع‌آوری شده، به وسیله سولفات سدیم بدون آب، آگیری شد. اسانس تهیه شده تا زمان استفاده در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۳ و ۱۶). این مطالعه تجربی آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۴ در مرکز تحقیقات آسیب شناسی بیمارستان دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد انجام گرفت و کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

برای انجام تحقیق، تعداد ۸۰ سر موش ماده، نژاد سوری سفید وارپته Balb/c با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم از مرکز انستیتوپاستور ایران خریداری و به طور تصادفی در ۱۰ گروه ۸ سری شامل گروه‌های زیر توزیع گردیدند (۱۸).

۱- گروه کنترل دریافت کننده سالیین با حجم تزریقی ۰/۱ میلی‌لیتر بازای هر ده گرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۲- گروه دریافت کننده رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و تزریق سالیین به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از شنای اجباری.

۳- گروه دریافت کننده رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس بهارنارنج با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

گیاه لاوندولا آگوستوفلیا با نام لاتین *Lavandula angustifolia* Mill. با نام انگلیسی Garden lavend, Common lavender از خانواده نعناعیان، که در ایران به عنوان اسطوخودوس، شناخته شده است (۶). گل که بخش دارویی گیاه را تشکیل می‌دهد به رنگ ارغوانی روشن با سایه‌های بنفش و آبی ملایم می‌باشد (۱۲). اسانس اسطوخودوس در طب سنتی دارای خواص درمانی بسیاری از جمله آنتی‌اکسیدان، ضد التهابی، ضد باکتری، ضد اضطراب و آرام بخش، فعالیت ضد پلاکتی، ضد انعقادی، ضد جهش برخوردار است و در درمان بیماران با زوال عقلی شدید کاربرد دارد (۱۳ و ۱۴). از دم کرده اسطوخودوس به عنوان ضد نفخ، ضد صرع، ضد دردهای روماتیسمی و کمردرد، سردردهای عصبی و میگرنی استفاده می‌شود (۱۲). مطالعات فیتوشیمیایی نشان داده که لینالول، لینالیل استات، مونوترپن‌ها، فلاونوئیدهای شبیه لوتئولین، تری ترپنوئیدها شبیه اسیداورسولیک و کومارین‌ها شبیه آمبلی فرون‌ها و کومارین اصلی ترین ترکیبات بخش‌های هوایی و گل‌های گیاه هستند (۱۲ و ۱۵).

گیاه بهارنارنج با نام لاتین *Duh. Citrus aurantium* و نام انگلیسی Sour Bitter Orange و از خانواده نارنج/است (۱۶). چندین ترکیب همچون آلکالوئیدهای فینیتیل آمین شامل: کتوپامین، سینی فرین، تیرامین، ان اتیل تیرامین، هوردینین و فلاونوئیدهایی همچون: لیمونن، هیسپیریدین، نئوهیسپیریدین، نارنجین، میرسین، تانگاریتین، فورانو کومارین‌ها در این گیاه وجود دارد (۱۷). رایج‌ترین خواص درمانی بهارنارنج اثرات آرامبخشی و آنتی‌اکسیدانی هستند و در درمان عفونت‌های ویروسی، التهابی استفاده می‌شود (۱۶). در سال‌های اخیر ترکیبات فنلی بدلیل اثرات ضد افسردگی توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده‌اند. از این رو در این تحقیق اسانس‌های گیاه اسطوخودوس و بهارنارنج به عنوان گیاهان با خاصیت ضد افسردگی در موش سوری شبه افسرده القاء شده با رزرپین با استفاده از آزمون شنای اجباری مورد مطالعه قرار گرفتند.

سالین ۰/۹ درصد به مقدار ۰/۱ میلی لیتر بازای هر ۱۰ گرم وزن بدن به صورت تزریق داخل صفاقی انجام شد (۱۹). اسانس‌های گیاه اسطوخودوس و بهارنارنج، داروی ایمی پرامین (با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) ۳۰ دقیقه قبل از آزمون شنای اجباری پس از حل کردن در نرمال سالین ۰/۹ درصد به صورت داخل صفاقی به موش‌های سوری رزپین تزریق و زمان بی‌حرکتی موش‌ها طی آزمون شنای اجباری ثبت گردید. القاء افسردگی با رزپین (سیگما، آمریکا) پس از حل کردن در نرمال سالین حاوی اسید استیک گلاسیال (۲۰) با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن ۱۸ ساعت قبل از آزمون شنای اجباری (۲۱) جهت تخلیه پایانه‌های عصبی آمینوژیک از آمین انجام شد.

تست شنای اجباری: ظرف شیشه‌ای به ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۸ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر و موش سوری از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری و به ملایمت درون آب قرار می‌گرفت. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن در نظر گرفته می‌شد. کل زمان آزمون شنای اجباری ۶ دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته می‌شد، زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌شد. پس از ۲ دقیقه حرکات موش تحت نظر قرار می‌گرفت، به طوری که زماهایی که حیوان هیچ حرکت و عکس‌العملی از خود نشان نمی‌داد و به صورت شناور باقی می‌ماند به عنوان زمان بی‌حرکتی با کرومومتر اندازه‌گیری و ثبت گردید (۲۲). بعد از انجام آزمون شنای اجباری حیوانات در یک محفظه با دمای 30 ± 1 درجه سانتی‌گراد خشک شدند (۷).

تعیین مقدار مالون دی‌آلدئید: پس از آزمون شنای اجباری موش‌های Balb/c با استفاده کلروفورم بی‌هوش و پس از برداشت کاسه سر، مغز خارج و مقدار مالون دی‌آلدئید بر اساس روش Ruiz-Larea و همکاران تعیین شد (۲۳ و ۲۴). بدین ترتیب که یک گرم از بافت مغز (ناحیه کورتکس و هیپوکامپ) را جدا و ۹ سی سی محلول هموژنیزاسیون در لوله آزمایشگاهی به

۴- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس بهارنارنج با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۵- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس بهارنارنج با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۶- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس بهارنارنج با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۷- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس اسطوخودوس با دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۸- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس اسطوخودوس با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۹- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و اسانس اسطوخودوس با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

۱۰- گروه دریافت‌کننده رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و ایمی پرامین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی.

شرایط نگهداری برای تمام گروهها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی و دمای محیط 21 ± 2 درجه سانتی‌گراد در قفس‌های مخصوص و در بستری از پوشال در نظر گرفته شد. جیره غذایی و آب نیز به طور آزاد در دسترس قرار گرفت. پس از یک هفته عادت به وضعیت جدید، مطالعه روی موش‌ها از ساعت ۹ صبح تا ۲ بعداز ظهر انجام شد.

انتخاب دوز داروها: ایمی پرامین هیدروکلراید (پارس دارو، تهران، ایران) به مقدار ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن پس از حل کردن در نرمال

بعد از تزریق داخل صفاقی رزرپین با دوز ۵ میلی گرم / کیلوگرم، پاسخ رزرپین بر افزایش زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه کرده. ارزش P در این گروه ها نسبت به گروه رزرپینه (p=۰/۰۰۳) و نسبت به گروه کنترل (p<۰/۰۵). اسانس بهارنارنج با دوز ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم اثر رزرپین بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری اثر نگذاشته (p=۰/۴۵۱) و نسبت به گروه کنترل (p=۰/۰۴) (جدول ۱). همچنین تزریق داخل صفاقی ایمی پرامین، ۱۸ ساعت بعد از تجویز رزرپین (۵ میلی گرم/کیلوگرم)، پاسخ رزرپین بر زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه کرده است (p=۰/۰۰۱). تزریق داخل صفاقی اسانس اسطوخودوس با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، ۱۸ ساعت بعد از تزریق داخل صفاقی رزرپین با دوز ۵ میلی گرم/کیلوگرم، پاسخ رزرپین بر افزایش زمان بی حرکتی موش در آزمون شنای اجباری را آنتاگونیزه کرده (p=۰/۰۳) و ارزش p در گروه های رزرپینه تحت درمان اسطوخودوس نسبت به گروه کنترل اختلاف آماری معنی دار را مشاهده نشد (p<۰/۰۵) (نمودار ۱).

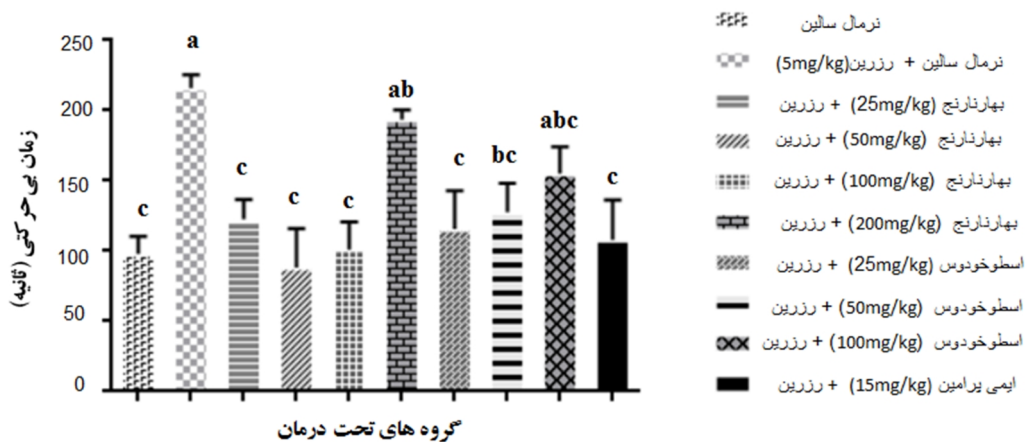
مقدار مالون دی آلدئید در بافت مغز موش های Balb/c تحت مطالعه: مقدار مالون دی آلدئید بین گروه های رزرپین شده تحت

بافت اضافه و به مدت ۱ دقیقه در دور ۱۰۰۰۰، هموژنیزه و هموژنات را در دور ۴۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ نموده، ۱۰۰ میکرولیتر از مایع رویی را جدا کرده و در لوله های استوانه ای اضافه نموده، سپس ۱۰ میکرولیتر بوتیل هیدروکسی تولوئن ۵ مول، ۲۰۰ میکرولیتر سدیم سولفات ۱.۸٪ و سپس ۱/۵ سی سی تیوباربتوریک حل شده در اسید استیک ۲۰٪ به آن اضافه و در بن ماری ۱۰۰ درجه سانتی گراد به مدت یک ساعت قرار داده شد. سپس از بن ماری خارج، سرد کرده و ۳ میلی لیتر بوتانل به آن ها اضافه شد. نمونه ها را در دور ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ کرده و مایع رویی برای تعیین میزان جذب نور با اسپکتروفوتومتر در طول موج ۵۳۲ نانومتر خوانده شد.

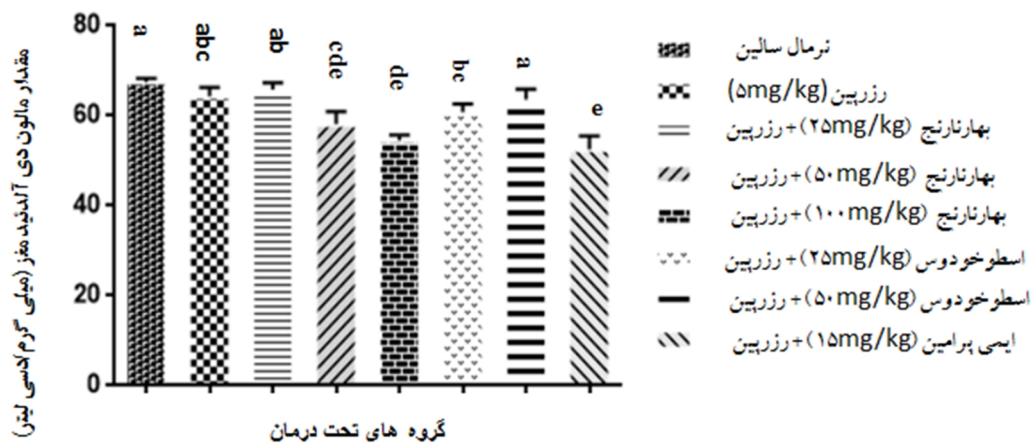
پس از اخذ و ثبت اطلاعات، داده های کمی به دست آمده، به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه و اختلاف معنی دار بین گروه ها توسط آزمون آماری ANOVA (one-way analysis of variance) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری (p<۰/۰۱) توسط بسته نرم افزاری SPSS تعیین و نمودارها با نرم افزار گراف پد پرسم ترسیم شد.

یافته ها

تزریق داخل صفاقی اسانس بهارنارنج با دوز ۵۰، ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن، ۱۸ ساعت



نمودار ۱- زمان بی حرکتی (ثانیه) در موش های سوری نر رزرپینه شده تحت درمان با دوزهای مختلف بهارنارنج، اسطوخودوس و ایمی پرامین در آزمون شنای اجباری. حروف غیر متشابه در هر گروه نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار (p < ۰/۰۵) می باشد. تعداد نمونه در هر گروه (n = ۸) سر موش سوری.



نمودار ۲- مقدار مالون دی آلدئید مغز (میلی گرم در دسی لیتر) در کورتکس مغز موش های سوری نر رزپینه شده تحت درمان با دوزهای مختلف بهارنارنج، اسطوخودوس و ایچی پرامین در آزمون شنای اجباری. حروف غیر متشابه در هر گروه نشان دهنده اختلاف آماری معنی دار ($p < 0.05$) می باشد. تعداد نمونه در هر گروه $n = 8$ سر موش سوری

طریق مونو آمین اکسیداز و تولید بیش از حد رادیکال های آزاد باعث سمیت عصبی و القاء افسردگی بالینی در جوندگان و انسان می شود (۷). بعد از تزریق رزپین با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در موش صحرائی برای مدت یک هفته غلظت نوراپی نفرین، دوپامین و سرتونین در بافت مغز در سطوح پایین باقی مانده (۲۷). مطالعات Patil و همکاران نشان داد که تزریق سه دوز رزپین به صورت زیر پوستی در موش سوری بطور معنی دار موجب القاء پراکسیداسیون چربی ها، کاهش سطح گلووتاتیون مغز و آنزیم های دفاعی آنتی اکسیدان همچون، سوپراکسیداز، کاتالاز در مغز حیوانات آزمایشگاهی می شود (۲۸). در این مطالعه تزریق یک دوز رزپین تنها به طور معنی دار باعث افزایش زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری در مقایسه با گروه کنترل شد و تاثیری بر اکسیداسیون لیبوپروتئین غشاء سلولی مغز و میزان مالون دی آلدئید مغز در مقایسه با گروه کنترل نداشته و به نظر می رسد مصرف یک دوز رزپین نمی تواند باعث استرس اکسیداتیو شود، که با مطالعات Ahmed و همکاران مطابقت دارد (۲۴). در مطالعه حاضر مجموعه نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی اسطوخودوس و بهارنارنج در موش های رزپینه شده خاصیت ضد افسردگی و

درمان با بهارنارنج با دوز ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و گروه کنترل کاهش معنی دار را نشان داد ($p = 0.001$). مقدار مالون دی آلدئید بین گروه رزپین شده تحت درمان با اسطوخودوس با دوز ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی دار را نشان داد ($p = 0.018$)، مقدار مالون دی آلدئید بین گروه رزپین شده تحت درمان با گروه ایچی پرامین و گروه کنترل کاهش معنی دار مشاهده شد ($p = 0.001$). مقدار مالون دی آلدئید بین گروه کنترل و گروه رزپینه شده اختلاف معنی دار مشاهده نشد ($p > 0.05$) (نمودار ۲).

بحث و نتیجه گیری

آزمون شنای اجباری یکی از معتبرترین و رایج ترین آزمون های حیوانی برای بررسی داروهای ضد افسردگی می باشد (۲۵). این آزمون در جوندگان به علت استفاده آسان و قابلیت دسترسی به عنوان مدلی جهت بررسی فعالیت ضد افسردگی طیف وسیعی از داروها استفاده می شود (۲۶). رزپین یک اندول آلکالوئیدی است، که به صورت غیر قابل برگشت جذب و ذخیره سرتونین، نوراپی نفرین و دوپامین بداخل وزیکول های مونوآمین سیناپسی را بلوک نموده و به دنبال متابولیسم نوروترانسمیتر مونوآمینی همچون دوپامین از

افسردگی اسانس‌های بهارنارنج و اسطوخودوس در مدل افسردگی القاء شده با رزرپین در مقایسه با ایمی پرامین دارای فعالیت شبه ضدافسردگی هستند. ایمی پرامین هیدروکلراید، با ممانعت از باز جذب مجدد نوروترانسمیترهای مونوآمینی همچون: نوراپی نفرین (NE)، اپی نفرین، دوپامین (DA) و سروتونین (5-HT) و افزایش قابلیت دسترسی آن‌ها در موقعیت‌های پس سیناپس به عنوان داروی انتخابی در درمان افسردگی استفاده می‌شود (۳۶-۳۸). یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که ایمی پرامین توانایی کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از استرس فیزیولوژیک محیط شنای اجباری را دارد. تحقیقات Novio و همکاران نشان داد، داروهای ضد افسردگی در بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و پروستاگلاندین E2 و تولید گونه‌های فعال اکسیژن اثر مهاری دارند (۳۹). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثرات شبه ضد افسردگی اسانس اسطوخودوس و بهارنارنج با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و احتمالاً با فعالیت نوروآدرنرژیک ارتباط داشته باشد. مطالعات Rai و همکاران نشان داد که اثر ضد افسردگی مواد موثره گیاهان دارویی از طریق خنثی سازی پارامترهای استرس زای مختلف و بازگرداندن سطوح مونوآمینرژیک‌ها و انتقال دهنده‌های عصبی به وضعیت طبیعی در ارتباط است (۴۰) و ممکن است باعث افزایش سطح نوروترانسمیترهای مونوآمین در نواحی از کورتکس مغز شود. پیشنهاد می‌شود در مطالعه آتی با تعیین مونوآمین ترانسمیترها در هیپوکامپ موش به روش HPLC و تعیین مقدار فعالیت پارامترهای استرس اکسیداتیو همچون کاتالاز و سوپراکسیداز در ناحیه کورتکس مغز به عنوان مکانیسم اثر شبه ضد افسردگی اسانس‌های اسطوخودوس و بهارنارنج ثابت شود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اثرات شبه ضد افسردگی اسانس اسطوخودوس و بهارنارنج به دلیل وجود فلاونوئیدها با فعالیت آنتی‌اکسیدانی و اثرات مثبت بر روی پارامترهای استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز ضد افسردگی دارد.

آنتی‌اکسیدانی دارد، و موجب کاهش زمان بی‌حرکتی و کاهش میزان مالون دی‌آلدئید بافت کورتکس و هیپوکامپ در مقایسه با گروه رزرپینه می‌شود. به نظر می‌رسد اسانس اسطوخودوس و بهارنارنج موجب بهبود فعالیت آنتی‌اکسیدانی مغز بعد از القاء افسردگی شده و از فعالیت مونوآمین اکسیداز و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد همچون آنیون‌های سوپر اکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل بسیار واکنش پذیر ممانعت به عمل آورده. وجود مواد موثر متعدد مانند مونوترپن و سزکویی ترپن از جمله لینالول و ترکیبات فنلی مثل لوتئولین در اسطوخودوس احتمال برداشت و حذف گونه‌های فعال اکسیژن بر مناطق مختلف دستگاه اعصاب مرکزی را تقویت می‌کند (۱۲) و (۲۹). ترکیبات فنلی با تاثیر بر گیرنده‌های بنزودیازپینی متصل به گیرنده‌های گابا و اثر ضد اضطرابی، آرام بخش و ضد تشنجی را تقویت می‌کند (۳۲-۳۰). نتایج مطالعه حاضر نشان داد اسانس اسطوخودوس در موش‌های سوری رزرپینه شده به صورت وابسته به دوز اثرات آرام بخشی دارد و موجب افزایش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری شده. لینالول به عنوان مهم‌ترین ترکیب اسانس اسطوخودوس در دوز بالا از آزاد شدن استیل کولین ممانعت نموده و موجب تغییر عملکرد کانال‌های یونی در اتصال عصبی-عضلانی می‌شود (۳۳). اما در دوزهای پایین با انتقال نوروترانسمیترهای دوپامینی و افزایش گیرنده‌های دوپامینی تحت تیپ D₃ در ارتباط بوده و باعث کاهش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری می‌گردد (۳۴). Hosseinzadeh و همکاران در مطالعه اثرات ضد صرعی عصاره بهارنارنج در موش‌های القاء به تشنج نشان داد که ترکیبات فتلی، ساپونین، آلکالوئید و تانن موجود در عصاره آبی و الکلی با فعالیت آنتی‌اکسیداتیو خاصیت محافظت‌کنندگی دارد (۱۷). اسانس بهارنارنج دارای اثرات تحریک سیستم عصبی مرکزی، آرام بخشی و تسکین دهنده‌گی است (۳۰). مطالعات بالینی Fugh-Berman و همکاران نشان داد درمان افسردگی با مکمل بهارنارنج اثرات درمانی شبیه فلوکستین دارد (۳۵). در مطالعه حاضر اثرات ضد

12. Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B. Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *J Ethnopharmacol* 2003;89(1):67-71.

13. Hamidi M, Ziaee M, Delashoub M, Marjani M, Karimitabar F, Khorami A, et al. The effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* on sperm parameters quality and reproductive hormones in rats exposed to cadmium. *JRPS* 2015;4(2):121-8.

14. Wang D, Yuan X, Liu T, Liu L, Hu Y, Wang Z, et al. Neuroprotective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. *Molecules* 2012;17:9803-17.

15. Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Mokhtari S, Shahrani M. Effect of dietary ethanolic extract of *Lavandula officinalis* on serum lipids profile in rats. *IJPR* 2014;13(4):1295-301.

16. Khakpour s, Khosravi m, Mashayekhipour Z, Hadipour Jahromy M. Effect of Citrus aurantium L. essential oil and haloperidol on anxiety in male mice. *WJNS* 2014;4:427-33.

17. Hosseinzadeh H, Sayadi SKM, Taghiabadi E, Razavi BM. Anticonvulsant effect of Citrus bigaradia Duh. leaves extracts in mice. *Pharmacologyonline* 2009;3:412-8.

18. Namjoo AR, MirVakili M, Shirzad H, Faghani M. Biochemical, liver and renal toxicities of *Melissa officinalis* hydroalcoholic extract on balb/C mice. *J HerbMed Pharmacol* 2013;2(2):35-40.

19. Emamghoreishi M, Talebianpour MS. Antidepressant effect of *Melissa officinalis* in the forced swimming test. *DARU* 2009;17(1):42-7.

20. Abdel Majeed S, Mohammad A, Shaima, AB, Mohammad R, Mousa SA. Inhibition property of green tea extract in relation to reserpine induced ribosomal strips of rough endoplasmic reticulum (rER) of the rat kidney proximal tubul cells. *J Toxicol Sci* 2009;34(6):637-45.

21. Ottani A, Ferrari F, Giuliani D. Neuroleptic-like profile of the cannabinoid agonist, HU 210, on rodent behavioural models. *Prog Neuro Psycho Pharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(1):91-6

22. Abelaira HM, Reus GZ, Quevedo J. Animal models as tools to study the pathophysiology of depression. *Rev Bras Psiquiatr* 2013;35(2):S112-20.

23. Ruiz-Larea MB, Leal AM, Liza M, Lacort M, De Groot H. Antioxidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol on ironinduced lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Steroids* 1994;59:383-8.

24. Ahmed RF, Abdel-Rahman R., Farid O A.H.A, El-Marasy SA, Hessin AF. Combined hepatoprotective and antidepressant effects of resveratrol in an acute model of depression. *Bull Fac Pharm Cairo Univ* 2014;52:191-7.

25. Costa AP, Vieira C, Bohner LO, Silva CF, Santos EC, De Lima TC, et al. A proposal for refining the forced swim test in Swiss mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 1(45):150-5.

تقدیر و تشکر

این مقاله اقتباس از پایان نامه سرکار خانم فریبا هاشمی شهرکی جهت دریافت مدرک کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری می باشد. بدین وسیله نویسندگان مقاله از کلیه همکاران مرکز تحقیقات گیاهان دارویی و مرکز تحقیقات بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تشکر و قدردانی به عمل می آورند.

منابع

1. Sadeghirad B, Haghdoost AA, Amin-Esmaeili M, Ananloo ES, Ghaeli P, Rahimi-Movaghar A, et al. Epidemiology of major depressive disorder in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med* 2010;1(2):81-91.

2. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 177(3):245-55.

3. Dhingra D, Chhillar R. Antidepressant-like activity of ellagic acid in unstressed and acute immobilization-induced stressed mice. *Pharmacological Reports* 2012;64:796,807.

4. Gelenberg AJ. The prevalence and impact of depression. *J Clin Psychiatry* 2010;71(3):e06. doi: 10.4088/JCP.8001tx17c.

5. Cryan JF, Mombereau C. In search of a depressed mouse: utility of models for studying depression-related behavior in genetically modified mice. *Mol Psychiatry* 2004;9(4):326-57.

6. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Hahn SR, Morganstein D. Cost of lost productive work time among US workers with depression. *JAMA* 2003;289:3135-44.

7. El-Sisi S FI. Evaluation of the antidepressant like effect for some natural supplements against reserpine induced behavioral depression in mice. *N Y Sci J* 2011;4(10):93-104.

8. Losi G, Puia G, Garzon G, de Vuono MC, Baraldi M. Apigenin modulates GABAergic and glutamatergic transmission in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 2004;11:502(1-2):41-6.

9. Niederhofer H. Observational study: *Matricaria chamomilla* may improve some symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Phytomedicine* 2009;16(4):284-6.

10. Pinto SA, Bohland E, Coelho Cde P, Morgulis MS, Bonamin LV. An animal model for the study of *Chamomilla* in stress and depression: pilot study. *Homeopathy* 2008;97(3):141-4.

11. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: a systematic review. *Phytother Res* 2007;21(8): 703-16.

HK. Adaptogenic effect of *Bacopa monniera* (brami). *Pharmacol Bio Chem Behave* 2003;75:823.

26. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. *Trends Pharmacol Sci* 2002;23:238-45.

27. Huang QJ, Jiang H, Hao XL, Minor TR. Brain IL-1 beta was involved in reserpine-induced behavioral depression in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25:293-6.

28. Patil R, Dhawale K, Gound H, Gadakh.R Protective effect of leaves of *Murraya koenigii* on reserpine-induced orofacial dyskinesia. *IJRP* 2012;11(2):635-41.

29. Rahnema S, Rabiei Z, Alibabaei Z, Mokhtari S, Rafieian-kopaei M, Deris F. Anti-amnesic activity of *Citrus aurantium* flowers extract against scopolamine-induced memory impairments in rats. *Neurol Sci*. 2015;36(4):553-60.

30. Salah SM, Jager AK. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *J Ethnopharmacol* 2005;97(1):145-9.

31. Gottesmann C. GABA mechanisms and sleep. *Neuroscience* 2002;111(2):231-9.

32. Rezaie A, Jafari B, Jalilzadeh HM. [Study of sedative, preanaesthetic and anxiolytic effects of herbal extract of *Lavandula stoechas* in comparison with diazepam in rat]. *Veterinary J Tabriz* 2010;4(3):899-905. (Persian)

33. Re L, Barocci S, Sonnino S, Mencarelli A, Vivani C, Paolucci G, et al. Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol Res* 2000;42(2):177-82.

34. Kim Y, Kim M, Kim H, Kim K. Effect of lavender oil on motor function and dopamine receptor expression in the olfactory bulb of mice. *J Ethnopharmacol* 2009;125(1):31-5.

35. Fugh-Berman A, Myers A. *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004;229(8):698-704.

36. Mannan MDA, Abir AB, Rahman. MDR. Antidepressant-like effects of methanolic extract of *Bacopa monniera* in mice. *BMC Complement Altern Med* 2015;15:337.

37. Yu L, Jiang X, Liao M, Ma R, Yu T. Antidepressant-like effect of Tetramethylpyrazine in mice and rats. *NM* 2011;2(2):142-8.

38. Chenu F, Guiard BP, Bourin M, Gardier AM. Antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors combined with a NK1 receptor antagonist in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res* 2006;25:172(2):256-63.

39. Novio S, Nunez MJ, Amigo G, Freire-Garabal M. Effects of fluoxetine on the oxidative status of peripheral blood leucocytes of restraint-stressed mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109(5):365-71.

40. Rai D, Bhatia G, Palit G, Pal R, Singh S, Singh

Antidepressant- like effect of *Lavandula angustifolia* Mill and *Citrus aurantium* Duh essential oils with forced swimming test in reserpinized mice Balb/C.

Fariba Hashemi Shahraki, MSc in Animal Physiology, Department of Animal Physiology, School of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran. hashemi50@gmail.com

***AbdulRasul Namjou**, Associate Professor of Veterinary pathology, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran (*Corresponding author). ar.namjo72@gmail.com

Abdollah Ghasemi Pirbalouti, Associate Professor of Medicinal Plants, Department of Medicinal Plants, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran. ghasemi955@yahoo.com

Zahra Lorigooini, Assistant Professor of Pharmacognosy, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. zahralorigooini@gmail.com

Mahmoud Rafieian-kopaei, Professor of Pharmacology, Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. rafieian@yahoo.com

Mostafa Gholami Arjenaki, MSc in Animal Physiology, Clinical Biochemistry Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran. mgholamia@yahoo.com

Abstract

Background: *Levandula angustifolia* and *Citrus aurantium* essential oils possess phenolic compounds and in Iranian traditional medicine are commonly used as sedative. The aim of this study was to evaluate the antidepressant activities of *Levandula angustifolia* and *Citrus bigaradia* in adult reserpinized mice.

Methods: In this experimental study, mice were divided into 10 groups of 8 mice each, including: Group 1, control group received normal saline. Group 2, was treated reserpine (5 mg/kg, IP). Group 3, 4, 5 and 6 were treated with reserpine (5 mg/kg, IP) and four *Citrus aurantium* different doses (25, 50, 100, 200 mg/kg). Group 7, 8 and 9 were treated with reserpine (5 mg/kg, IP) and three *Levandula angustifolia* doses (25, 50, 100 mg/kg). Group 10 was treated with reserpine (5 mg/kg, IP) and imipramine (15 mg/kg). In all groups the forced swimming test was done and the level of malondialdehyde (MDA) in brain tissue was measured to estimate the oxidative stress status. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey post hoc test.

Results: *Levandula angustifolia*, *Citrus aurantium* and imipramine in reserpinized mice caused the mice to spend less time in the forced swimming test, compared to the control group ($p < 0.01$). Also *Citrus aurantium* with dose of 50 and 100 mg/kg and *Levandula angustifolia* with dose of 25 and 50 mg/kg in reserpinized mice reduced immobility time and levels of MDA compared the control group ($p < 0.01$).

Conclusion: Lavander and *Citrus aurantium* essential oils have considerable antidepressant activity which might be attributed to their antioxidant effects.

Keywords: Depression, Forced swimming test, *Levandula angustifolia*, *Citrus aurantium*, Mice Balb/C