مقاله پژوهشی

# اثر ضدافسردگی اسانس نعنا قمی (*Mentha spicata*) در مدل‌های حیوانی افسردگی در موش سوری نر

**بهنام جدی بهنیا[۱]، سعید عباسی ملکی[۲*]، سیده الهه موسوی[۳و۱]**

۱- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد علوم داروئی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران
۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دنشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۸/۱۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۱/۱۶

## چکیده

**زمینه و هدف:** محققان قبلی خواص ضد درد و آرام بخشی نعنا قمی را نشان داده‌اند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر ضدافسردگی اسانس نعنا قمی در آزمون شنای اجباری (FST) و آزمون معلق ماندن دم (TST) در موش سوری نر است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۸۴ سر موش سوری نر به‌طور تصادفی به ۱۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند: گروه‌های کنترل منفی نرمال سالین (۱۰ ml/kg,i.p.) و گروه کنترل مثبت فلوکستین (۲۰ mg/kg,i.p.) و ایمی پیرامین (۳۰ mg/kg,i.p.) و گروه‌های تحت درمان اسانس نعنا قمی (۲۴۰ mg/kg,i.p. و ۱۲۰ و ۶۰، ۳۰) را دریافت کردند. در آزمون FST مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن و در آزمون TST مدت‌زمان بی‌حرکتی حیوان در طی ۶ دقیقه ثبت شدند.

**نتایج:** نتایج نشان داد که دوزهای ۱۲۰ mg/kg و ۲۴۰ اسانس، فلوکستین و ایمی پیرامین در مقایسه با گروه کنترل سبب کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی در آزمون‌های FST و TST می‌شوند ($p<۰/۰۰۱$). همچنین، این اسانس و فلوکسیتن باعث افزایش مدت‌زمان شنا کردن ($p<۰/۰۰۱$) بدون تغییر معنی‌دار در زمان صعود کردن می‌شود ($p>۰/۰۵$). در مقایسه، ایمی پیرامین باعث افزایش صعود کردن ($p<۰/۰۰۱$) بدون تغییر معنی‌دار در شنا کردن گردید ($p>۰/۰۵$).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر اثرات ضدافسردگی اسانس نعنا قمی شبیه فلوکستین بوده و احتمالاً ترکیبات موجود در آن (به‌ویژه کارون) با مکانیسم سروتونرژیک اثرات خود را القاء می‌کنند. بااین‌حال، مطالعات بیشتری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز است.

**کلمات کلیدی:** نعنا قمی، آزمون شنای اجباری، آزمون معلق ماندن دم، سیستم سروتونرژیک، موش سوری

## مقدمه

افسردگی اساسی یکی از اختلالات روانی بوده که طیف وسیعی از مردم جهان را متأثر می‌کند (۱). این اختلال با تغییر در رفتار، انرژی، اشتها، وزن و خواب بیمار شناخته می‌شود (۲). اعتقاد بر این است که کاهش سطح میانجی‌های عصبی (نوروترانسمیترها) مغز عمده دلیل افسردگی اساسی است (۳). در تائید این یافته‌ها نشان داده‌اند که هر دارویی سبب افزایش این میانجی‌ها در مغز شود؛ می‌تواند برای درمان افسردگی مناسب باشد (۴). داروهای ضدافسردگی (مثل فلوکستین و ایمی پیرامین) سبب افزایش سطح سیناپسی برخی از میانجی‌های عصبی مونوآمینرژیک همچون سروتونین (5-hydroxytryptamine, 5-HT)، نورآدرنالین (Noradrenaline, NA) و یا نرمال نمودن سطح آن‌ها در مغز (شکاف سیناپسی) می‌شوند (۵). علاوه بر این‌ها سیستم دوپامینرژیکی نیز در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش دارد (۶). امروزه مهم‌ترین درمان‌های دارویی افسردگی شامل ضدافسردگی‌های دسته سه حلقه‌ای (Tricyclic antidepressants, TCAs)، مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (Selective serotonin re- uptake inhibitors, SSRIs)، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (Monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نورآدرنالین (Serotonin–

*نویسنده مسئول: **سعید عباسی ملکی**، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir

norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) می‌باشند (۷). این داروها در درمان افسردگی مؤثر بوده، اما عوارض ناشی از آن‌ها سبب محدودیت مصرف آن‌ها می‌شود (۸)؛ بنابراین یافتن داروهای ضدافسردگی جدید با کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر ضروری به نظر می‌رسد. در همین راستا، عصاره‌ها یا اسانس‌های دارویی ممکن است انتخابی مناسب برای درمان اختلالات روانی باشند، چراکه آن‌ها فعالیت روان‌درمانی را در طیف وسیعی از مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند (۹). در تائید این یافته‌ها مطالعات قبلی خواص ضدافسردگی عصاره‌ها یا اسانس‌های مختلفی همچون اسطوخودوس، انیسون، گل ساعتی، بادرنجبویه، پونه و روغن کنجد را گزارش نموده‌اند (۱۰-۱۵).

نعنا قمی با نام علمی *Mentha spicata*(MS)، گیاهی با برگ‌های بسیار معطر است. این گیاه از تیره نعناعیان بوده و با برگ‌های سبزرنگ که جزو گیاهان گل‌دار دولپه‌ای است؛ مشخص می‌شود. از اسانس نعنا قمی یا همان روغن اسپرمینت (Spearmint) به‌طور وسیعی در صنایع غذایی، آرایشی و دارویی استفاده می‌شود (۱۶). در طب سنتی از نعنا قمی به‌عنوان ضد نفخ، درمان دردهای ناشی از استئوآرتریت، مدر، درمان مشکلات تنفسی، مسکن و آرام‌بخش استفاده می‌شود (۲۰-۱۷). با این پیشینه و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه‌ای در خصوص بررسی خاصیت ضدافسردگی اسانس نعنا قمی صورت نگرفته است، ازاین‌رو هدف مطالعه حاضر بررسی اثر ضدافسردگی اسانس نعنا قمی در دو آزمون شنای اجباری (Forced swim test, FST) و آزمون معلق ماندن دم ( Tail suspension test, TST) به‌عنوان دو مدل حیوانی افسردگی در موش سوری نر است.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۸۴ سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI (تهیه‌شده از موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی، ایران) در محدوده وزنی ۲۰ الی ۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های جداگانه و در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و دوره منظم ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در این مدت آب و غذای تجارتی (تهیه‌شده از موسسه تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی) در اختیار آن‌ها قرار گرفته و از هر حیوان یک‌بار 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 بیانیه‌های دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردید.

### داروها و اسانس گیاهی

در این تحقیق از پودر فلوکستین هیدروکلراید (آریا، ایران؛ دسته ضدافسردگی) و ایمی پیرامین هیدروکلراید (پارس‌دارو، ایران؛ دسته ضدافسردگی) استفاده شد. اسانس نعنا قمی نیز به شکل آماده از شرکت داروسازی گیاه اسانس دکتر سلیمانی (گرگان، ایران؛ دسته آرام‌بخش- خواب‌آور) تهیه گردید. در این بررسی تمام داروها و اسانس به شکل داخل صفاقی (Intraperitoneal, i.p.) و در حجم معین ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم به موش‌ها تزریق شدند (۲۱ و ۲۲).

### آزمون FST

در این آزمون زمان بی‌حرکتی (Immobility time) معادل افسردگی و کاهش آن به‌مانند اثر ضدافسردگی ثبت گردید. موش‌ها بعد از تزریق اسانس یا دارو؛ به‌طور جداگانه در ظروفی به مشخصات (۸×۱۲×۲۵) که حاوی آب با دمای ۱±۲۵ درجه سانتی‌گراد است؛ قرار داده شدند. به‌طور قراردادی قطع حرکات دست و پا به‌عنوان زمان بی‌حرکتی، حرکات دورانی حیوان در دور استوانه به‌عنوان زمان شنا کردن (Swimming time) و صعود حیوان از دیواره‌های استوانه به‌عنوان 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 بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن توسط کورنومتر (سیتی‌زن، ساخت ژاپن) برحسب ثانیه ثبت گردیدند (۲۳).

### آزمون TST

بدین منظور از پایه‌های فلزی به ارتفاع ۷۰ سانتی‌متر استفاده شد. بین دوپایه فلزی یک ریسمان ۵۰ سانتی‌متری در امتداد طولی کشیده شد. دم موش توسط یک‌بند بسته شده تثبیت گردید. سپس آزمون با یک حرکت شدید موش آغاز شد. به دنبال آن موش که از دم آویخته شده کاملاً بی‌حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل شده مدت‌زمان بی‌حرکتی با کورنومتر (سیتی‌زن، ساخت ژاپن) برحسب ثانیه ثبت گردید. در این آزمون نیز همچون روش FST کل زمان آزمون، ۶ دقیقه

بوده که ۲ دقیقه اول برای تطابق حیوان به محیط در نظر گرفته و در ۴ دقیقه بعد مدت‌زمان بی‌حرکتی ثبت گردید (۲۴).

**گروه‌بندی حیوانات و طراحی تجربی**

در این مطالعه حیوانات به شکل کاملاً تصادفی به ۱۴ گروه ۶ تایی مطابق گروه‌بندی زیر تقسیم‌بندی شدند:

گروه‌های آزمون FST

۱- گروه کنترل منفی (یا حامل): در این گروه ۶ سر موش نرمال سالین به همراه توبین ۸۰ (۱۲ درصد) را با دوز ۱۰ml/kg را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعدازآن آزمون FST صورت گرفت.

۲- گروه‌های کنترل مثبت: در این گروه ۱۲ سر موش به ترتیب فلوکستین (۲۰mg/kg) و ایمی پیرامین (۳۰mg/kg) را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعدازآن آزمون FST انجام گرفت.

۳- گروه دوزهای مختلف اسانس نعنا قمی: در این گروه ۲۴ سر موش به ترتیب دوزهای مختلف ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس نعنا قمی را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعد، آزمون FST صورت گرفت.

گروه آزمون TST

۱- گروه کنترل منفی (یا حامل): همچون آزمون FST در این گروه نیز ۶ سر موش نرمال سالین به همراه توبین ۸۰ (۱۲ درصد) را با دوز ۱۰ml/kg را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعد، تحت آزمون TST قرار گرفتند.

۲- گروه‌های کنترل مثبت: در این گروه ۱۲ سر موش به ترتیب فلوکستین (۲۰mg/kg) و ایمی پیرامین (۳۰mg/kg) را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعدازآن آزمون TST انجام گرفت.

۳- گروه دوزهای مختلف اسانس نعنا قمی: در این گروه ۲۴ سر موش به ترتیب دوزهای مختلف ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس MS را دریافت نموده و ۳۰ دقیقه بعد، تحت آزمون TST قرار گرفتند. در این بررسی انتخاب تمام دوزهای مصرفی بر اساس مطالعات و رفرنس‌های قبلی بود (۱۱، ۱۲، ۲۵ و ۲۶).

جهت انجام کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی (Gas chromatography-mass spectrometry, GC/MS) از دستگاه مدل 5975,7890 (ساخت کمپانی Agilent آمریکا) مجهز به دتکتور MS و داده‌پرداز Capillary از نوع H5-5MS استفاده شد. در این دستگاه طول ستون ۳۰ متر، قطر داخلی آن ۰/۲۵ میلی‌متر و ضخامت لایه آن ۰/۵ میکرومتر، حجم تزریق ۱ میکرولیتر و گاز حامل هلیوم با سرعت جریان ۱ میلی‌متر در دقیقه و دمای محفظه تزریق ۲۶۰ درجه سانتی‌گراد بود. شناسایی ترکیبات اسانس با استفاده از اندیکس بازدارندگی کواتس و بررسی طیف‌های جرمی مطابق ترکیبات استاندارد و رهنمون‌های کتابخانه Wiley دستگاه کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی انجام گرفت (۲۷).

**تجزیه‌وتحلیل داده‌ها**

در این مطالعه داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار برای ۶ سر موش در هر گروه نشان داده‌شده است. بدین منظور از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و متعاقب آن تست Newman-Keuls استفاده شد. از برنامه GraphPad نسخه ۷ (Inc, San Diego, CA, USA) جهت تجزیه‌وتحلیل و ترسیم نمودارها استفاده شده و در هر مورد هم $p<0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

## نتایج

**GC/MS**

نتایج آنالیز ترکیبات اسانس نعنا قمی مشخص نمود که بیشترین ترکیبات موجود در ساختمان آن کارون (۲۷/۷۰ درصد)، منتول (۱۷/۲۱ درصد)، ایزوپروپیل میرستات (۱۶/۱۲ درصد)، لیمونن (۱۰/۷۳ درصد)، سیکلوهگزانون، ۵ متیل-۲-(۱ متیلیلن (۷/۹۸ درصد)، سیکلوهگزانون، ۵ متیل-۲- ۱ متیل ترانس (۳/۰۰ درصد)، آلفا پینن (۲/۶۹ درصد) و ۲ بتا پینن (۲/۳۳ درصد)، بورنیل استات (۱/۱۲ درصد)، کاریوفیلن اکساید (۱/۰۷ درصد) و بقیه زیر ۲ درصد بوده و ذکر نشدند (جدول ۱).

**نتایج تأثیر فلوکستین، ایمی پیرامین و دوزهای مختلف اسانس MS بر مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن در FST در موش سوری نر**

همان‌طور که در نمودار ۱ دیده می‌شود فلوکستین ($p<0/001$) و ایمی پیرامین ($p<0/001$) هر دو در مقایسه با گروه کنترل (حامل) سبب کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی می‌شوند. نتایج همچنین نشان داد که فلوکستین سبب افزایش ($p<0/001$) شنا کردن بدون تغییر معنی‌دار در مدت‌زمان صعود کردن می‌شود ($p>0/05$). برعکس آن، ایمی پیرامین سبب افزایش ($p<0/001$) صعود کردن بدون تغییر معنی‌دار شنا کردن می‌شود ($p>0/05$).

**جدول ۱**- ترکیب‌های موجود در اسانس نعنا قمی با روش GC/MS

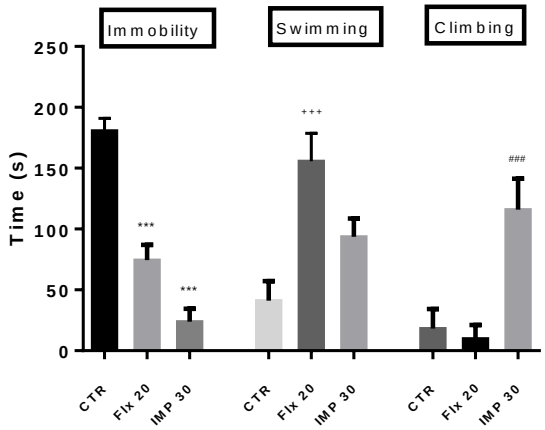
| ردیف | نام ترکیب | درصد (٪) | (دقیقه) زمان بازداری |
|---|---|---|---|
| 1 | THUJENE | 0.14 | 6.332 |
| 2 | .ALPHA.-PINENE | 2.69 | 6.564 |
| 3 | Cyclohexanone, 3-methyl-, (R)- | 0.48 | 7.092 |
| 4 | Sabinene | 0.80 | 7.976 |
| 5 | 2-.BETA.-PINENE | 2.33 | 8.089 |
| 6 | Cyclohexene, 4-methyl-1-(1-methylethyl)- | 0.25 | 8.361 |
| 7 | .beta.-Myrcene | 0.77 | 8.659 |
| 8 | 3-Octanol | 1.30 | 8.869 |
| 9 | Pseudolimonene | 0.16 | 9.136 |
| 10 | Benzene, 1-methyl-4-(1-methylethyl)- | 1.23 | 10.025 |
| 11 | dl-Limonene | 10.73 | 10.271 |
| 12 | 3-Oxatricyclo[4.1.1.02,4]octane, 2,7,7-trimethyl- | 0.13 | 13.173 |
| 13 | trans-p-Mentha-2,8-dienol | 0.11 | 14.241 |
| 14 | Limonene oxide, cis- | 0.32 | 14.785 |
| 15 | TRANS-LIMONENE OXIDE | 0.18 | 15.006 |
| 16 | (-)-Isopulegol | 0.49 | 15.35 |
| 17 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethyl)-, trans- | 3.00 | 15.745 |
| 18 | MENTHOFURAN | 1.64 | 16.192 |
| 19 | neo-Menthol | 0.17 | 16.28 |
| 20 | Menthol | 17.21 | 16.834 |
| 21 | Myrtenal | 0.13 | 17.671 |
| 22 | TRANS-(+)-CARVEOL | 0.13 | 19.119 |
| 23 | Cyclohexanone, 5-methyl-2-(1-methylethylidene)- | 7.98 | 19.997 |
| 24 | Carvone | 27.70 | 20.511 |
| 25 | cis-Carane | 1.21 | 22.688 |
| 26 | trans-Caryophyllene | 0.23 | 27.726 |
| 27 | Caryophyllene oxide | 1.89 | 33.283 |
| 28 | Isopropyl myristate | 16.12 | 40.236 |

نتایج نشان داد که تنها دوز ۱۲۰ و ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس نعنا قمی به‌طور معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) مدت‌زمانی بی‌حرکتی را کاهش دادند. همچنین این دوزها رفتار شنا کردن را به‌طور معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) افزایش دادند. دوزهای مختلف اسانس، رفتار صعود کردن را به‌طور معنی‌داری افزایش ندادند ($p>۰/۰۵$)؛ بنابراین اثرات ضدافسردگی این اسانس شبیه داروی فلوکستین است (نمودار ۲).

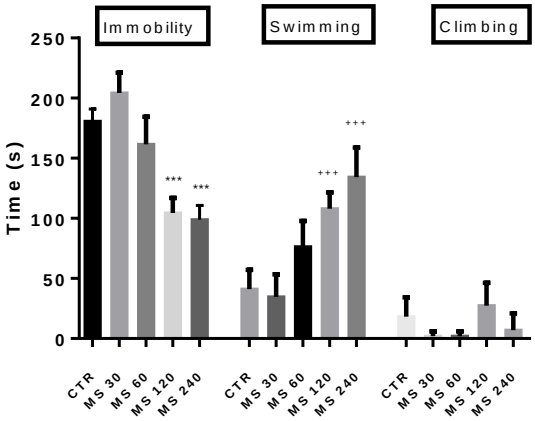
**نتایج تأثیر فلوکستین، ایمی پیرامین و دوزهای مختلف اسانس MS بر مدت‌زمان بی‌حرکتی در TST در موش سوری نر**

همان‌طور که در نمودار ۳ دیده می‌شود فلوکستین ($p<۰/۰۰۱$) و ایمی پیرامین ($p<۰/۰۰۱$) هر دو در مقایسه با گروه کنترل (حامل) سبب کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی می‌شوند. همچون آزمون شنای اجباری، نتایج نشان داد که تنها

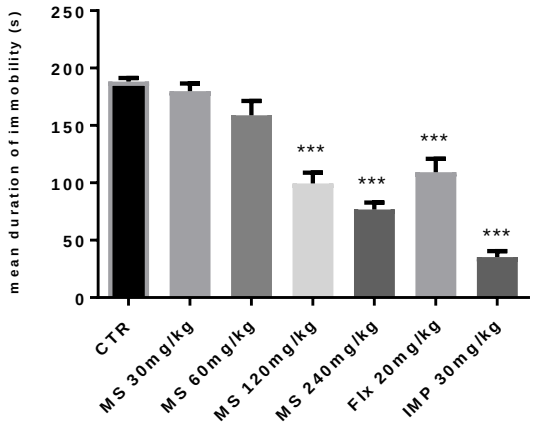
دوز ۱۲۰ و ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس به‌طور معنی‌داری (p<۰/۰۰۱ ) مدت‌زمانی بی‌حرکتی را کاهش دادند.




**نمودار ۱**- اثر فلوکستین (FIX)(۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ایمی پیرامین (IMP) (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن در آزمون شنای اجباری. نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده است.***،+++ و ### نشانگر اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۰۱ به ترتیب در مقایسه با گروه‌های کنترل (CTR) برای مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن می‌باشند.




**نمودار ۲**- اثر دوزهای مختلف (۳۰ تا ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اسانس نعنا قمی (MS) بر مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن در آزمون شنای اجباری. نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده است. ***و+++ نشانگر اختلاف معنی‌دار در سطح p< ۰/۰۰۱ به ترتیب در مقایسه با گروه کنترل (CTR) برای مدت‌زمان بی‌حرکتی، شنا کردن و صعود کردن می‌باشند.




**نمودار ۳**- اثر دوزهای مختلف (۳۰ تا ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اسانس نعنا قمی (MS)، فلوکستین (FLX) (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ایمی پیرامین (IMP) (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر مدت‌زمان بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن دم. نتایج به شکل میانگین± انحراف معیار برای ۶ سر موش در هر گروه بیان شده است. *** نشانگر اختلاف معنی‌دار در سطح p< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل (CTR) است.

## بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دوزهای ۱۲۰ و ۲۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسانس نعنا قمی از اثرات ضدافسردگی معنی‌داری در هر دو آزمون FST و TST برخوردار می‌باشند. از هر دو این آزمون‌ها به‌عنوان مدل‌های حیوانی افسردگی در حیوانات و به‌ویژه جوندگان (مثل موش سوری) استفاده می‌شود. آزمون FST در مقایسه با آزمون TST، کم‌هزینه و یک ابزار سریع و قابل‌اعتماد است. این آزمون به درمان حاد حساس بوده و ازجمله معایب آن می‌توان به سطح ضعیف و استرس شنای ناشی از آن اشاره نمود. از مهم‌ترین مزیت آزمون TST نیز می‌توان به ساده بوده، ارزان بودن و عدم وجود استرس شنا و دما (مثل FST) اشاره نمود. این آزمون نیز مثل FST به درمان حاد حساس است (۲۸).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که داروهای ضدافسردگی که به‌طور انتخابی سبب مهار بازجذب نوراپی‌نفرین (مثل ایمی‌پرامین) می‌شوند باعث کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی و افزایش مدت‌زمان صعود کردن می‌شوند که با یافته‌های مطالعه حاضر همخوانی دارد (۱۱ و ۲۹). از طرفی داروهای مهارکننده

انتخابی سروتونین (مثل فلوکستین) سبب کاهش مدت‌زمان بی‌حرکتی و افزایش شنا کردن بدون افزایش صعود کردن می‌شوند (۱۱ و ۳۰). نتایج ما نیز اثراتی شبیه فلوکستین را نشان داد؛ به‌طوری‌که اسانس نعنا قمی نیز سبب کاهش معنی‌دار در مدت‌زمان بی‌حرکتی و افزایش شنا کردن بدون تغییر (افزایش) معنی‌دار در صعود کردن گردید. از طرفی ایمی پیرامین سبب کاهش معنی‌دار مدت‌زمان بی‌حرکتی و افزایش صعود کردن بدون تغییر (افزایش) معنی‌دار در شنا کردن گردید. به‌عبارت‌دیگر، نشان داده‌اند که شنا کردن به ترکیبات سروتونرژیک (مثل فلوکستین) و صعود کردن نیز به ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای (مثل ایمی پیرامین) و یا داروهای مهارکننده انتخابی سیستم نورآدرنرژیک حساس می‌باشند (۲۹، ۳۱ و ۳۲). تمام این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر کاملاً هم‌خوانی دارد. البته با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه نمی‌توان مکانیسم دقیق اسانس نعنا قمی را مشخص نمود؛ بنابراین، ازجمله نقاط قوت این مطالعه می‌توان به بررسی اثر ضدافسردگی اسانس نعنا قمی در مدل‌های حاد افسردگی و ازجمله نقاط ضعف آن عدم بررسی تأثیر این اسانس بر روی افسردگی مزمن و از سویی بررسی تأثیر ضدافسردگی تک‌تک اجزاء موجود در آن اشاره نمود.

نتایج کروماتوگرافی گازی با طیف‌سنجی جرمی نشان داد که مهم‌ترین ترکیب موجود در اسانس نعنا قمی کارون (Carvone) است. کارون ازجمله ترپنوئیدها (terpenoids) است. البته مطالعات قبلی خواص ضدافسردگی ترپنوئیدها را گزارش نموده‌اند. در همین راستا Subhan و همکاران (در سال ۲۰۱۰) نشان دادند که ترپنوئیدهای موجود در گیاه *Valeriana wallichii* (از خانواده سنبل‌الطیب) دارای اثرات ضدافسردگی در هر دو آزمون FST و TST می‌باشند (۳۳). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که ۶۰ الی ۷۰ درصد ترکیبات موجود در اسانس نعنا قمی؛ کارون به خود اختصاص می‌دهد (۱۷ و ۳۴). کارون در بسیاری از اسانس‌ها و به‌ویژه در نعنا قمی وجود دارد. مطالعات خواص متعدد فیزیولوژیک و فارماکولوژیکی از آن را گزارش نموده‌اند. ازجمله این اثرات می‌توان به اثرات ضد نفخ، ضد درد، ضد اسپاسم قوی، مقوی معده و نیروبخش آن اشاره نمود. در مطالعه مشابه‌ای نشان دادند که اثر ضدافسردگی گیاه *Aloysia polystachya* مربوط به کارون موجود در آن است (۳۵). بااینکه ترکیبات متعددی در نعنا قمی وجود دارند ولی بااین‌حال اغلب خواص بیولوژیک و فارماکولوژیک نعنا قمی را به کارون موجود در آن نسبت می‌دهند. مثلاً مطالعات، خواص آنتی‌اکسیدان کارون را نشان داده‌اند (۳۶). از سوئی نشان داده‌اند که آنتی‌اکسیدان‌ها باعث مهار بازجذب 5-HT و بروز اثرات ضدافسردگی می‌شوند (۳۷ و ۳۸). علاوه بر این، اسانس نعنا قمی با مکانیسم افزایش آزادسازی سروتونین و ماده P سبب تضعیف انقباض عضلانی می‌شود (۳۹).

همچنین نتایج ما موافق با یافته‌های سورمقی و همکاران نشان داد که منتول (Menthol) نیز دومین ترکیبی است که به مقدار زیادی در نعنا قمی وجود دارد (۱۷). البته منتول در اسانس نعنا فلفلی نیز وجود دارد. همسو و مشابه یافته‌های ما نشان داده‌اند که احتمالاً نعنا فلفلی (غنی از منتول) با مکانیسم سروتونرژیک و با وساطت گیرنده‌های 5-HT3 اثر ضد قی خود را بجا می‌گذارد (۴۰).

در ساختمان نعنا قمی لیمونن (Limonene) نیز به مقدار زیادی وجود دارد.Komy و همکاران نیز در مطالعه مشابهی اثرات ضد اضطرابی و شبه ضدافسردگی اسانس فرار لیمو را در موش‌های سوری گزارش نمودند. آن‌ها عامل مؤثر در بروز این اثر را عمدتاً به لیمونن موجود در گیاه ربط داده و معتقدند که اسانس فرار لیمو باواسطه گیرنده سروتونینی (5-HT1A) اثر آرام بخشی خود را اعمال می‌کند (۴۱). البته ایزوپروپیل میریستات (Isopropyl myristate) موجود در نعنا قمی نیز به‌عنوان نرم‌کننده و جاذب الرطوبه در صنایع بهداشتی و آرایشی (مثل کرم‌ها) مصرف شده و نقشی در بروز اثرات ضدافسردگی این اسانس ندارند (۴۲).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر چنین به نظر می‌رسد که احتمالاً ترکیبات موجود در نعنا قمی (به‌ویژه کارون موجود در ساختمان آن) با مکانیسم سروتونرژیک سبب بروز اثرات ضدافسردگی می‌شوند. بااین‌حال، مطالعات بیشتری جهت تعیین مکانیسم دقیق آن نیاز است.

## تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه دکتری حرفه‌ای داروسازی آقای بهنام جدی بهنیا با کد ۲۲۵۱۰۳۰۳۹۴۱۰۴۱ بوده که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم داروئی تهران در سال ۱۳۹۵

انجام شده است. نویسندگان مقاله از شرکت گیاه اسانس گرگان (دکتر سلیمانی) به خاطر تهیه و تحویل اسانس نعنا قمی تشکر و قدردانی می‌کنند.

## تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

## References

1. Nemeroff CB. The burden of severe depression: a review of diagnostic challenges and treatment alternatives. J Psychiatr Res. 2007;41(3):189-206.
2. Neal MJ. Medical pharmacology at a glance.7th ed. London: John Wiley & Sons; 2012, P.62-3.
3. Nutt DJ. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2008;69(S1)4-7.
4. Iovieno N, Dalton ED, Fava M, Mischoulon D. Second-tier natural antidepressants: review and critique. J affect disord. 2011;130(3):343-57.
5. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A review of therapeutic effects of curcumin. Curr pharm des. 2013;19(11):2032-46.
6. Papakostas GI. Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression. Eur neuropsychopharmacol. 2006;16(6):391-402.
7. Breitenstein B, Scheuer S, Holsboer F. Are there meaningful biomarkers of treatment response for depression? Drug Discov Today. 2014;19(5):539-61.
8. Tamminga CA, Nemeroff CB, Blakely RD, Brady L, Carter CS, Davis KL, et al. Developing novel treatments for mood disorders: accelerating discovery. Biol psychiatr. 2002;52(6):589-609.
9. Zhang ZJ. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. Life sci. 2004;75(14):1659-99.
10. Abbasi Maleki S, Bekhradi R, Asgharpanah J, Abbasi Maleki F, Maleki Ahanghari N. Antidepressant-Like Effect of Aqueous and Hydroalcoholic Extracts of Lavandula Angustifolia Mill in Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Male Mice. J Arak Univ Med Sci. 2013; 16(9):65-75. [In Persian]
11. Shahamat Z, Abbasi-Maleki S, Mohammadi Motamed S. Evaluation of antidepressant-like effects of aqueous and ethanolic extracts of Pimpinella anisum fruit in mice. Avicenna J Phytomed. 2016; 6(3): 322-8.
12. Jafarpoor N, Abbasi-Maleki S, Asadi-Samani M, Khayatnouri MH. Evaluation of antidepressant- like effect of hydroalcoholic extract of Passiflora incarnata in animal models of depression in male mice. J HerbMed Pharmacol. 2014; 3(1):41-5.
13. Emamghoreishi M, Talebianpour MS. Antidepressant effect of Melissa officinalis in the forced swimming test. DARU. 2009;17(1): 42-7.
14. Rabiei Z, Gholami M, Rafieian-Kopaei M. Antidepressant effects of Mentha pulegium in mice. Bangladesh J Pharmacol. 2016;11(3):711-5.
15. Eslami-Yoshanloei J, Abbasi-Maleki S, Moradi -Kor N. Evaluation of the antidepressant effects of Sesamus indicum oil in forced swim test and tail suspension test in mice, 1st International Conference on Medicine: Public Health and Biological Sciences (MPHBS); 3-4 Sep 2016; Tehran, Iran: Casrp Publisher; 2016. p.221.
16. Choudhury RP, Kumar A, Garg AN. Analysis of Indian mint (Mentha spicata) of essential, trace and toxic elements and its antioxidant behaviour. J Pharm Biom Anal. 2006.41(3): 825-32.17. Salehi-Surmaghi MH. Medicinal Plants and Phytotherapy.1th ed. Tehran: Doniaie Taghzieh press; 2010. P.81-3. [In Persian].
18. Arumugam P, Murugan R, Subathra M, Ramesh A. Superoxide radical scavenging and antibacterial activities of different fractions of ethanol extract of Mentha spicata (L).Med Chem Res. 2009;19(7):664-73.
19. Mahboubi M. Mentha spicata as natural analgesia for treatment of pain in osteoarthritis patients. Complementary Therapies in Clinical Practice. Complem Ther Clin Pract. 2016; 26: 1-4.
20. Shaiq-Ali MS, Ahmed W, Saleem M, Khan T. Longifoamide-A and B: two new ceramides from Mentha longifolia (Lamiaceae). Nat Prod Res. 2006; 20(10):953-60.
21. Noureddini M , Noureddin M, Salami M, Mesdaghinia A, Verdy J, Salimiyan M. A study of analgesic effect of aqueous extract of menthe spicata in rats. Feyz. 2007;10(4): 19-23. [in Persian]
22. Haksar A, Sharma A, Chawla R, Kumar R, Lahiri SS, Islam F, et al. Mint oil (Mentha spicata Linn.) offers behavioral radioprotection: a radiation-induced conditioned taste aversion study. Phytother Res. 2009;23(2):293-6.
23. 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(3):279-83.
24. Steru L, Chermat R, Thierry B, Simon P.The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. Psychopharmacol.1985; 85(3): 367-70.

25. Yousuf PMH, Noba NY, Shohel M,Bhattacherjee R, Das BK. Analgesic, Anti-Inflammatory and Antipyretic Effect of Mentha spicata (Spearmint). Br J Pharmaceutical Res. 2013;3(4): 854-64.
26. Lenardão EJ, Savegnago L, Jacob RG, Victoriaa FN, Martineza DM. Antinociceptive Effect of Essential Oils and Their Constituents: an Update Review. J Braz Chem Soc. 2016;27(3):435-74.
27. Al Hashmi LS, Hossain MA, Weli1 AM, Al-Riyami Q, Al-Sabahi JN. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of different organic crude extracts from the local medicinal plant of Thymus vulgaris L. Asian Pac J Trop Biomed. 2013; 3(1):69-73.
28. Deussing JM. Animal models of depression. Drug Discov Today Dis Models.2006;3(4):375-83.
29. Detke MJ, Rickels M, Lucki I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. Psychopharmacol.1995;121(1): 66-72.
30. Page ME, Detke MJ, Dalvi A, Kirby JG, Lucki I. Serotoninergic mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced swimming test. Psychopharmacol.1999;147(2):162-7.
31. Cryan JF, Lucki I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-Hydroxytryptamine(2C) receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2000;295(3):1120-6.
32. Cryan JF, Markou A, Lucki I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent developments and future needs. Trends Pharmacol Sci. 2002;23(5):238-46.
33.Subhan F, Karim N, Gilani AH, Sewell RD. Terpenoid content of Valeriana wallichii extracts and antidepressant-like response profiles. Phytother Res. 2010;24(5):686-91.
34. De Carvalho CCCR, Da Fonseca MMR. Carvone: Why and how should one bother to produce this terpene. Food Chem. 2006;95(3):413–22.
35. Mora S, Diaz-Veliz G, Millan R, Lungenstrass H, Quiros S, Coto-MoralesT, et al. Anxiolytic and antidepressant-like effects of the hydroalcoholic extract from Aloysia polystachya in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2005;82(2):373-8.
36. Elmastaş M , Dermirtas I , Isildak H , Aboul-Enein Y. Antioxidant Activity of S-Carvone Isolated from Spearmint (Mentha Spicata L. Fam Lamiaceae). J Liq Chromatogr Relat Technol. 2006;29(10):1465-75.
37. Weinstock M, Poltyrev T, Bejar C, Youdim MBH. Effect of TV3326, a novel monoamine-oxidase cholinesterase inhibitor, in rat models of anxiety and depression. Psychopharmacol. 2002;160(3): 318-24.
38. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. Redox Rep. 2003; 8(6):365-370.
39. Mills S,Bone K. Principles and practice of phytotherapy.2ed ed. New York: Churchill Livingstone, 2000.P 507-514.
40. 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(5):702-8.
41. Komiya M, Takashi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an anti-stress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. Behav Brain Res. 2006; 172(2): 240-9.
42. Brinkmann I, Müller-Goymann CC. Role of isopropyl myristate, isopropyl alcohol and a combination of both in hydrocortisone permeation across the human stratum corneum. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003;16(6):393-404.

Original Article

# The Antidepressant-Like Effect of *Mentha Spicata* Essential Oil in Animal Models of Depression in Male Mice

**Jedi Behnia B[1], Abbasi Maleki S[2]*, Mousavi SE[3,1]**

1- Department of Pharmacology & Toxicology, Pharmaceutical Science Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2- Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
3- Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 03 Nov 2016 Accepted: 05 Apr 2017

## Abstract

**Background & Objective:** Previous researches have revealed analgesic and sedative properties of *Mentha spicata* (MS). The aim of present study was to evaluate the antidepressant effects of MS essential oil in forced swim test (FST) and tail suspension test (TST) in male mice.

**Materials & Methods:** In this experimental study, 84 male mice were randomly divided into 14 groups of 6: Negative control groups received normal saline (10 ml/kg,i.p.), positive control groups received fluoxetine (20mg/kg, i.p.) and imipramine (30mg/kg) and treatment groups received MS essential oil (30, 60,120 and 240 mg/kg i.p.). In FST, immobility time, swimming time and climbing time and immobility time in TST were recorded in six minutes.

**Results:** Findings indicated that essential oil at doses of 120 and 240 mg/kg, fluoxetine and imipramine reduced immobility time compared to control group in FST and TST ($p<0.001$). Also, this essential oil and fluoxetine increased swimming time ($p<0.001$) without significant change of climbing time ($p>0.05$). In contrast, imipramine increased climbing time without any significant change in swimming time ($p>0.05$).

**Conclusion:** Based on the findings of the present study, MS essential oil has antidepressant-like activity similar to fluoxetine and probably their compounds (especially carvone) with serotonergic mechanism induced their effect. However, further studies are needed to determine the precise mechanism of its action.

**Keywords:** *Mentha spicata,* Forced swim test, Tail suspension test, Serotonergic system, Mice

***Corresponding author: Saeid Abbasi Maleki**. Department of Pharmacology & Toxicology, Urmia Branch, Islamic Azad University, Urmia, Iran
Email: s.abbasi@iaurmia.ac.ir