

## بررسی اثرات توأم ورزش فکری و نپتا منتوییدس ( اسطوخودوس خراسانی ) بر افسردگی ناشی از رزپین در موش بزرگ آزمایشگاهی نر

نویسندگان: مریم ملکیان<sup>۱</sup>، بتول رحمتی<sup>۲\*</sup>، فایزه رضایی<sup>۱</sup>، محسن خلیلی<sup>۲</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: batrahmati@yahoo.com

\* نویسنده مسئول: بتول رحمتی

### چکیده

مقدمه و هدف: مطالعات نشان داده اند که تقویت قوای ذهنی ابتلا به افسردگی را کاهش می دهد. گزارش هایی از خواص ضد افسردگی گیاه نپتا منتوییدس نیز موجود می باشد. هدف از این مطالعه سنجش اثر ورزش ذهنی و نپتا منتوییدس و نیز مقایسه اثر آن دو بر افسردگی ناشی از رزپین در موش های بزرگ آزمایشگاهی می باشد.

مواد و روش ها: موش های نر به ۸ گروه تقسیم شدند: ۱- کنترل ۲- رزپین ۳- رزپین + فلوکستین ۴- نپتا ۵- نپتا+رزپین ۶- ورزش ذهنی ۷- ورزش ذهنی+رزپین ۸- ورزش ذهنی+ نپتا+رزپین. رزپین با دز ۰/۲ (mg/kg) در طول ۱۴ روز داخل صفاقی تزریق شد. همزمان موش ها در ماز شعاعی هشت بازویی آموزش گرفته و عصاره نپتا را با دز ۲۰۰ (mg/kg) دریافت کردند. سپس نتایج حاصل از تست های شنای اجباری، ترجیح سوکروز، میدان باز، ماز بعلاوه مرتفع با آنالیز واریانس یکطرفه ارزیابی شدند.

یافته ها: رزپین زمان بی حرکتی را افزایش و زمان شنای فعال را کاهش داد، در حالی که ترکیب اثر ورزش فکری و نپتا بر اثر رزپین غلبه کرد. رزپین درصد استفاده از سوکروز را کاهش داد که این اثر توسط درمان با ورزش ذهنی، نپتا و ترکیب آنها بهبود یافت. کاهش فعالیت لوکوموتور ناشی از رزپین در گروه های ورزش ذهنی و نپتا بهبود یافت. رزپین زمان ماندن در بازوی باز را کاهش داد و نپتا آن را جبران کرد.

نتیجه گیری: ورزش ذهنی و نپتا علایم رفتاری افسردگی و اضطراب ناشی از رزپین را بهتر از فلوکستین بهبود بخشیدند.

کلید واژه ها: افسردگی، رزپین، ورزش ذهنی، نپتا منتوییدس

دریافت: ۱۳۹۸/۰۹/۱۶

آخرین اصلاح ها: ۱۳۹۸/۱۱/۲۹

پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۰۸

## مقدمه

افسردگی یک اختلال رایج و مزمن و یک سندرم متنوع از نظر روانپزشکی است که افکار، احساسات و حس خوب بودن را در فرد تحت تأثیر قرار می‌دهد. انتظار می‌رود که این بیماری در سالهای آینده به یکی از اصلی‌ترین دلایل ناتوانی در سرتاسر جهان تبدیل شود. نشانه‌هایی که در افراد افسرده دیده می‌شود شامل ناراحتی، احساس پوچی، ناامیدی، نگرانی، درماندگی، بی‌ارزشی، گناه‌کاری، زودرنجی، بی‌قراری، بی‌انگیزگی، بی‌اشتهایی، پرخوری، اشکال در تمرکز کردن و یادآوری جزئیات و تصمیم‌گیری، فکر کردن به خودکشی و تلاش برای انجام آن، خستگی، کمبود انرژی، کاهش انگیزه‌های جنسی، درد و مشکلات گوارشی مقاوم به درمان و اضطراب است (۱).

افسردگی یک بیماری شایع اما جدی است و اکثر بیماران افسرده برای بهتر شدن نیاز به درمان دارند. با توجه به پاتوفیزیولوژی چندبعدی این اختلال اگرچه ترکیبات زیادی برای درمان افسردگی به کار می‌رود ولی بیشتر این داروها واکنش‌های ناخواسته متعددی شامل اثرات آنتی کولینرژیک و افت فشارخون وضعیتی و آریتمی ایجاد می‌کنند. بنابراین داروهای مؤثر با سمیت کمتر مورد نیاز است. به هر حال هدف اصلی در طی درمان افسردگی به حداکثر رساندن اثر بخشی و حداقل کردن وقایع ناخوشایند است (۲).

نظریه‌های بسیاری برای توضیح پاتوفیزیولوژی افسردگی بیان شده است و از میان آنها تئوری مونوآمین‌ها همچنان به عنوان مورد قبول‌ترین تئوری مطرح است. بر اساس این نظریه افسردگی با کاهش سطح مونوآمین‌های مغزی یعنی نورآدرنالین، سروتونین و دوپامین در ارتباط است. در تحقیقات نشان داده شده است که رادیکال‌های آزاد اکسیژن و به بیان دیگر استرس اکسیداتیو می‌توانند تعادل غلظت مونوآمین‌ها را در سیستم عصبی مرکزی به هم بریزند و از این رو زمینه‌ای برای ایجاد افسردگی فراهم نمایند (۳). رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بدن محصول متابولیسم مونوآمین‌ها در داخل سلول و خاصیت

اوتواکسیداسیون آنهاست (۴).

تزریق کرومیک داروی رزپین با دوز پایین ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم مدلی فارماکولوژیکال از افسردگی در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد میکند. در واقع مشاهده شده که تزریق مکرر دز پایین رزپین باعث بروز رفتارهای واضح و قابل ارزیابی افسردگی در تست شنای اجباری که یکی از عمومی‌ترین تست‌ها برای سنجش افسردگی است شده است (۵).

افسردگی همچنین با آتروفی نورونی و کاهش ارتباطات سیناپسی در نواحی کلیدی کورتیکال و لیمبیک مغز مرتبط است که این امر در ارتباط با کاهش بیان و عملکرد فاکتورهای رشد مانند فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز (BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor) در کورتکس پره فرونتال PFC (Prefrontal Cortex) و هیپوکمپ می‌باشد (۶). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد در افسردگی حاصل از استرس مزمن پیچیدگی دندرتی و دانسیته خاراها در هیپوکامپ و PFC کاهش می‌یابد (۷). این تغییرات ساختارهای نورونی در افسردگی با داروهای ضد افسردگی تیپیکال به راحتی برگشت پذیر نیستند.

در حال حاضر مهارکننده‌های انتخابی باز جذب سروتونین Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) در درمان افسردگی به صورت گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. از دیگر گزینه‌های درمان دارویی افسردگی می‌توان به ضد افسردگی‌های تری سیکلیک TriCyclic Antidepressant (TCA) و مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز Inhibitors Mono Amin Oxidase (MAOIS) اشاره کرد (۸).

فلوکستین یک داروی ضد افسردگی از کلاس مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین است که استفاده گسترده بالینی دارد. این دارو از خطوط اول داروهای مورد استفاده در درمان افسردگی و اختلال وسواس فکری و عملی است. از شایع‌ترین عوارض جانبی آن می‌توان به اختلال عملکرد جنسی، سردرد و

داده است که فعالیت ذهنی و بدنی به صورت توأمان در نهایت منجر به افزایش نوروزن در مغز می‌شود (۱۵). در این مطالعه اثر یادگیری و تمرین ذهنی که از طریق آموزش با ماز شعاعی هشت بازویی (۱۷،۱۶) است (که از طریق این تست می‌توان حافظه کوتاه مدت و بلند مدت را تقویت کرد) را بر شدت افسردگی مطالعه و آن را با اثر نپتا مقایسه و اثر توأم این دو را نیز بررسی می‌نماییم.

اغلب اختلال یادگیری و حافظه یا دمانس با اضطراب و افسردگی همراه است. به طور متقابل مشخص شده است که بهبود یادگیری و حافظه و آموزش یا تحصیلات (Education) و یا بهبود شناختی (Cognitive training) نیز ریسک ابتلا به افسردگی را در سنین بالا کاهش می‌دهد. به طور مثال بین سطح تحصیلات و ریسک ابتلا به افسردگی و دمانس رابطه وجود دارد؛ یعنی سطح تحصیلات یا آموزش بالاتر ریسک ابتلا به افسردگی را کاهش می‌دهد. همان طور که تحقیقات نشان می‌دهد ارتباط معنی‌داری میان میزان داشتن تحصیلات رسمی (که بیشتر از ۶ سال آموزش در مدرسه تعریف شده است) و ریسک ابتلا به افسردگی و آسیب‌های حافظه‌ای در سنین بالاتر مشاهده شده است (۱۸). تحصیلات بالاتر ریسک ابتلا به افسردگی را در سنین بالاتر کاهش داده است. از آنجائیکه افسردگی با اختلالات ذهنی، شناختی و حافظه‌ای همراه است مطالعات نشان می‌دهد که یادگیری و افزایش توان حافظه سبب کاهش عوارض ذهنی و شناختی افسردگی می‌شوند (۱۹). بنابراین در این تحقیق به مقایسه اثر گیاه دارویی نپتا منتوئیدس و ورزش ذهنی (به شکل افزایش یادگیری و حافظه) و اثر توأم این دو بر افسردگی ناشی از رزبین می‌پردازیم. آیا ورزش ذهنی اثر نپتا را در کاهش افسردگی تقویت می‌کند؟ و یا برعکس؟

حالت تهوع اشاره کرد (۹). مشاهده گسترده گیاهی عوارض جانبی ایجاد شده توسط داروهای صنعتی باعث شده تا برای درمان این اختلالات به جستجوی داروهای گیاهی و طبیعی و روشهای درمانی جدید پرداخته شود. اگرچه مصرف گیاهان دارویی با توسعه و پیشرفت داروهای صنعتی و شیمیایی که به اشکال گوناگون تولید می‌شوند، محدود شده است، اما امروزه در تمام دنیا توجه خاصی به این منابع برای درمان بیماران به وجود آمده است، به گونه‌ای که بزرگان علم داروسازی، قرن بیستم را قرن بازگشت به طبیعت و قرن استفاده از داروهای گیاهی نام نهاده‌اند (۱۰).

در طب سنتی به اثرات مفید بعضی از گیاهان دارویی از جمله اسطوخودوس خراسانی (با نام علمی *Nepeta menthoides*) در درمان بعضی از بیماریهای اعصاب مثل افسردگی اشاره شده است. نپتا منتوئیدس گیاهی با طبع گرم و خشک از خانواده نعناعیان است که در طب سنتی ایران از گذشته‌های دور برای درمان یک سری از اختلالات روانی و مغزی نظیر اضطراب و بیماریهای عصبی استفاده شده است و بر بهبود وضعیت حافظه و یادگیری نیز مؤثر شناخته شده است (۱۱). این گیاه همچنین در دردهای استخوانی و روماتیسم مفید واقع شده است (۱۲) و اثرات آرامبخشی دارد (۱۳). نپتا منتوئیدس در شکل روغن اثرات آنتی‌اکسیدانی نیز داشته است که این اثر ممکن است بتواند نقش حیاتی در حفاظت سلول‌ها از استرس اکسیداتیو و پیشگیری از بیماری‌ها ایفا کند (۱۴).

یکی دیگر از راه‌های مورد بررسی برای بهبود وضعیت بیماران مبتلا به افسردگی ورزش و فعالیت بدنی است. گفته می‌شود که فعالیت بدنی با واسطه دخالت فاکتورهای رشد نظیر BDNF و IGF-1 (فاکتور رشد شبه انسولین-۱) و Insulin Like Growth Factor-1 و VEGF (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی) عملکردهای ادراکی و ذهنی را بهبود می‌بخشد. علاوه بر آن تحقیقات حیوانی نشان

## مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه تجربی است که جامعه مورد مطالعه از ۸۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار بوده و از آزمایش‌های تجربی در محل گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی و مرکز مطالعات حیوانی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه شاهد تهران در سال ۱۳۹۷-۱۳۹۸ جهت گردآوری اطلاعات استفاده گردید. کد اخلاق این مطالعه IR.SHAHED.REC.1397.79 است.

برای این منظور از تعداد ۸۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر با نژاد ویستار (تهیه شده از موسسه سرم سازی رازی) در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات مورد آزمایش پس از انتقال به مرکز مطالعات حیوانی در مرحله اول علامت گذاری و تعیین وزن شدند و سپس بصورت تصادفی در هشت قفس ده تایی با عناوین کنترل، افسرده، افسرده تحت درمان با فلوکستین، نپتا، افسرده تحت درمان با نپتا، ماز شعاعی هشت بازویی (ورزش ذهنی)، افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی و افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی و نپتا توزیع شدند و با چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی گراد و میزان آب و غذای کافی و تهویه به مدت یک هفته به منظور سازگاری با محیط نگهداری شدند.

### آماده سازی عصاره نپتا منتوییدس

مقدار ۵۰۰ گرم از بخش‌های هوایی گیاه نپتا منتوییدس با تاییدیه از دانشگاه تهران (PMP-302 Voucher number: ۲) آسیاب شده و به آن حدود ۲ لیتر محلول شامل ۵۲۰ سی‌سی آب مقطر و ۱۴۰۰ سی‌سی الکل (اتانول ۷۰ درصد) اضافه کردیم و ترکیب حاصل به مدت ۴۸ ساعت در محیط دور از نور و تاریکی قرار گرفت. بعد از گذشت چهل و هشت ساعت تمام با جدا کردن تفاله‌ها از محلول باقی مانده، محلول به دفعات از صافی رد شد و در نهایت درون بن ماری با دمای ۴۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت و عصاره آبی الکلی با قوام عسلی شکل گرفت که در درمای یخچال نگهداری شد (۲۰).

## روش افسرده کردن حیوانات

دز پایینی از داروی رزپین (تهیه شده از شرکت دارویی سیگما) به صورت تکراری در مدت دو هفته به موش‌ها تزریق گردید به این شرح که طی دو هفته روزانه ۰/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم از رزپین با سرنگ انسولین داخل صفاق موش‌ها تزریق شد (۵).

### چگونگی درمان در گروه‌های مطالعاتی

گروه کنترل: به مدت دو هفته روزانه معادل حجم دیگر تزریقات ۰/۳ میلی‌لیتر سالین دریافت کردند.

گروه افسرده: با تزریق کروونیک رزپین به شکلی که توضیح داده شد افسرده شدند.

گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین: موش‌های افسرده شده با رزپین تحت درمان تزریقی چهارده روزه با فلوکستین (تهیه شده از شرکت دارویی داروپخش) با دز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند به این ترتیب که همزمان با تزریق رزپین در هر روز فلوکستین دریافت کردند.

گروه نپتا: به موش‌های سالم عصاره نپتامنتوییدس (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) روزانه و به مدت دو هفته تزریق شد.

گروه افسرده تحت درمان با نپتا: موش‌های افسرده شده با رزپین بطور همزمان روزانه تزریق عصاره نپتا با دز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم جهت درمان دریافت داشتند.

گروه ورزش ذهنی: موش‌های سالم به مدت دوازده روز از روز سوم دوره دوهفته‌ای (۴ روز تمرینات اولیه و سازگاری و ۸ روز تست) توسط ماز شعاعی هشت بازویی آموزش دیدند.

گروه افسرده تحت درمان با ماز: موش‌های افسرده شده با رزپین از روز سوم دوره دو هفته‌ای همزمان با تزریق رزپین تحت درمان با ماز شعاعی هشت بازویی قرار گرفتند.

گروه افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی و نپتا: موش‌های افسرده شده با رزپین تحت درمان ترکیبی با نپتا و هم چنین تحت آموزش با ماز شعاعی هشت

کند. تعداد خطاهای حافظه کاری (ورود تکراری به بازوهای دارای غذا حتی اگر غذا خورده نشده باشد)، تعداد خطاهای حافظه رفرنس (ورود به بازوهایی که هرگز در آن غذا نبوده است) و زمانی که طول می کشد که حیوان هر ۵ تکه غذا را مصرف کند نیز ثبت می گردد. ورود به هر بازو وقتی شمارش می شود که پاهای عقبی حیوان به طور کامل وارد بازو شود (۱۷،۱۶).

#### آزمون های رفتاری

آزمون های اضطراب و افسردگی که بعد از دو هفته درمان آغاز گردید شامل ماز بعلاوه مرتفع و میدان باز جهت سنجش اضطراب و حرکت حیوان و آزمون رجحان سوکروز و شنای اجباری برای بررسی افسردگی می باشند.

#### ماز بعلاوه مرتفع

این ماز دو بازوی باز و دو بازوی بسته دارد. موش ها را به صورت تکی در مربع وسط این دستگاه و رو به بازوی باز قرار می دهیم و تعداد ورود و زمان سپری شده در هر بازوی بازاندکسی از رفتار ضد اضطرابی موش است.

این دستگاه از چوب ساخته شده و طول و عرض هر کدام از بازوها ۴۰ سانتی متر و ۱۰ سانتی متر است. بازوهای باز در مقابل هم و در انتها باز بوده و بازوهای بسته با دیواره هایی به ارتفاع ۴۰ سانتی متر محدود شده اند. در مرکز ماز یک مربع با ابعاد ۱۰ در ۱۰ سانتی متر قرار گرفته است. از هر حیوان یک بار استفاده می شد و سپس از دور خارج می شد. شاخص ضد اضطراب یعنی مدت زمان ماندن حیوان در بازوی باز و تعداد تردد حیوان بین بازوها ثبت گردید و بر اساس آن ها درصد تعداد ورود به بازوی باز به کل ورودها و زمان اقامت در بازوی باز به کل زمان سپری شده در بازوها تعیین گردید (۲۱).

#### میدان باز

برای مطالعات رفتاری، اضطراب و افسردگی و سنجش حرکت کلی حیوان به کار می رود. این ابزار جعبه ای است مکعبی شکل به ابعاد ۶۰ در ۶۰ و ارتفاع

بازویی از روز سوم دوره دو هفته قرار گرفتند. بعد از این دوره دو هفته موش ها وارد آزمون های رفتاری افسردگی و اضطراب شدند.

#### ماز شعاعی هشت بازویی

این تست جهت سنجش حافظه کاری (working memory) و حافظه رفرنس (reference memory) که به ترتیب بیانگر حافظه کوتاه و بلند مدت هستند انجام می گیرد. پس از چهار روز تمرینات اولیه که جهت سازش حیوان با شرایط انجام می گیرد به مدت هشت روز دیگر تست و آموزش حافظه انجام می شود. به طور خلاصه این ماز دارای ۸ بازو است که به طور شعاعی اطراف یک ناحیه مرکزی (با قطر ۳۲ سانتی متر) قرار گرفته اند و از یک تا هشت شماره گذاری می شوند (۴۸ در ۱۲ سانتی متر). دستگاه ۵۰ سانتی متر بالای کف زمین است و توسط علایم بینایی خارج ماز که در تمام طول آزمایش در جایگاه ثابتی می باشند احاطه می شود. در انتهای ۵ بازو، یک قطعه غذا شامل ۵۰ میلی گرم غذای موش در زمان تمرین وجود دارد. برای انجام این تست حیوان باید گرسنه نگه داشته شود به طوری که وزنش ۸۵ درصد وزن اولیه اش باشد (حیوان به تدریج از نظر غذایی محدود می گردد. به طور مثال از ۱۲ ساعت در روز دریافت غذا در روز اول به ۲ ساعت در روز در طی یک هفته تقلیل می یابد). چهار روز اول آموزش جهت آشنایی و ادپتاسیون حیوان به ماز است. ابتدا برای جلب توجه حیوانات در سرتاسر بازوها غذا قرار داده می شود و به تدریج غذا فقط در انتهای بازوها قرار می گیرد. یک حیوان در مرکز ماز قرار می گیرد و اجازه داده می شود برای مدت ۵ دقیقه جستجو کند و غذا بخورد. این عمل در هر روز ۵ مرتبه به فاصله هفت تا ده دقیقه یکبار تکرار می شود. پس از چهار روز ادپتاسیون، آموزش به مدت هشت روز، روزی یک مرتبه برای هر موش ادامه می یابد. در طی این هشت روز هر روز یک حیوان در دستگاه قرار داده می شود و سعی می گردد به طرف بازوی یک هدایت شود تا اینکه حداکثر ظرف ۵ دقیقه بازوهای دارای غذا را شناسایی و آن را مصرف

می‌گردند تا میزان مصرف از آن‌ها محاسبه شود و در نهایت نسبت مصرف سوکروز به کل حجم مصرفی سنجیده می‌شود. موش‌های افسرده و مضطرب تمایل کمتری به استفاده از سوکروز را نشان می‌دهند (۲۳).  
شنای اجباری:

یکی از آزمون‌های رایج برای بررسی افسردگی است. در این روش حیوان در یک استوانه گریز ناپذیر قرار می‌گیرد و سعی در فرار از یک موقعیت استرس زا دارد.

در روز اول که روز آدپتاسیون است موش‌ها به صورت انفرادی درون محفظه‌های استوانه‌ای شفاف (قطر ۳۰ و ارتفاع ۶۰ سانتی متر) که شامل ۲۵ سانتی متر آب در دمای ۲۵-۲۶ درجه سانتی گراد بود قرار داده می‌شدند تا به مدت ۱۵ دقیقه شنا کنند. سپس موشها را برداشته و خشک کرده و به قفس برگردانده شدند. تست ۲۴ ساعت بعد به مدت ۶ دقیقه تکرار گردید. پارامترهای اندازه گیری شده در تست مذکور به مدت چهار دقیقه شامل مدت زمان بی حرکتی **Immobility** (زمانی که حیوان با حداقل حرکات خود را در آب غوطه ور نگه می‌دارد در حالیکه سرش در بالای آب است) و زمان شنا کردن **Swimming** (زمانی که حیوان به طور فعال است با دست و پایش شنا می‌کند) است. این بی حرکتی به عنوان یک استراتژی کنار آمدن با استرس و یا افسردگی تفسیر می‌شود و مجموع زمان‌های بی حرکتی به عنوان شاخص رفتارهای افسردگی تفسیر می‌شود. افزایش زمان بی حرکتی معادل افسردگی و کاهش آن به عنوان اثربخشی درمان ضد افسردگی ارزیابی شد (۲۴).

جهت بررسی داده‌ها در ابتدا نرمال یا غیر نرمال بودن داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در صورت نرمال بودن از آنالیز واریانس یکطرفه (**ANOVA**) و زیر تست مربوطه با  $p < 0.05$  استفاده شد. در غیر نرمال بودن از آزمون **Kruskal-wallis** و زیر تست مربوطه با  $p < 0.05$  استفاده گردید.

۳۰ سانتی متر که داخل آن به ۱۶ مربع کوچک و یک مربع مرکزی تقسیم می‌شود و دیواره‌های بلند اطراف آن برای جلوگیری از فرار حیوان است. زمانی که حیوان مضطرب است گرایش طبیعی اش این است که کنار دیواره‌های بلند محیط باشد و از رفتن به مرکز و جستجو در آن جا خودداری می‌کند و زمانی که اضطراب و افسردگی اش از بین می‌رود فعالیت جستجوگرانه بیشتری از خود نشان می‌دهد (۲۲).

جهت انجام این آزمون هر موش به صورت انفرادی به آرامی در قسمت مرکزی این محیط قرار می‌گیرد و به مدت ده دقیقه فعالیت او را ثبت و بعد از آن دوباره به قفس‌هایشان برگردانده شدند و محیط با اتیل الکل ۷۰ درصد تمیز شد.

پارامترهای مرتبط با سنجش فعالیت حرکتی و رفتارهای اضطرابی عبارت بود از:

- ۱- تعداد ورود به مربع مرکزی با تمام چهار پنجه
- ۲- تعداد ایستادن غیر حمایتی (**rearing**)
- ۳- تعداد کل عبورهای موش از خطوط با تمام چهار پنجه (**Crossing Number**)

#### رجحان سوکروز

آزمونی است بر پایه ترجیح ذاتی که موشها به آب شیرین دارند. در این تست میزان علاقه مندی موش به آب شیرین را می‌سنجیم، کاهش این علاقه مندی نشان دهنده افسردگی است.

برای انجام این آزمون از دو ظرف یکی محتوی آب و دیگری محتوی سوکروز ۲ درصد استفاده می‌شود. جهت کاهش دادن پاسخ استرسی به شرایط جدید ۲۴ ساعت قبل از انجام آن به مدت سه ساعت به موش اجازه داده می‌شود به صورت آزادانه بین دو بطری یکی را برای نوشیدن انتخاب کند. پس از خوگرفتن به محیط، مدت زمان آزمون ۴ روز و روزی ۸ ساعت است. در مدت آزمون موش می‌تواند آزادانه یکی از بطری‌ها را برای نوشیدن انتخاب کند. در طی این مدت برای پیشگیری از احتمال خطا در آزمون جای ظرف آب و سوکروز هر ۱۲ ساعت تعویض می‌گردد.

بطری‌ها در ابتدا و انتهای هر دوره ۸ ساعته وزن

## نتایج

یافته‌های حاصل از بررسی رفتار در تست‌های افسردگی

### تست ترجیح سوکروز

بر اساس نمودار شماره ۱ مصرف سوکروز در گروه افسرده با رزپین ( $۸۰/۷۵ \pm ۱/۹۶$ ) نسبت به گروه‌های کنترل ( $۹۳/۷۵ \pm ۱/۷۵$ ) کاهش معنی‌داری داشت که نشان دهنده کاهش ترجیح آب شیرین در حیوان افسرده است و در تمام گروه‌های افسرده تحت درمان با نپتا ( $۹۲/۷۵ \pm ۲/۹۹$ ) و تحت درمان با ورزش ذهنی با ماز ( $۹۳/۵۲ \pm ۳/۳۰$ ) و تحت درمان توآمان با نپتا و ورزش ذهنی ( $۹۴/۱۲ \pm ۲/۲۸$ ) این اثر افسردگی رزپین بطور معناداری خنثی شده است و همچنین در گروه‌های دریافت کننده نپتا ( $۹۴/۱ \pm ۱/۸۹$ ) و دریافت کننده ورزش ذهنی ( $۹۳/۶۷ \pm ۰/۸۶$ ) در مقایسه با رزپین افزایش معنی‌داری در میزان تمایل به سوکروز مشاهده گردید ( $P < ۰/۰۱$ ).

**Ment.Exer**: گروه کنترل ورزش ذهنی

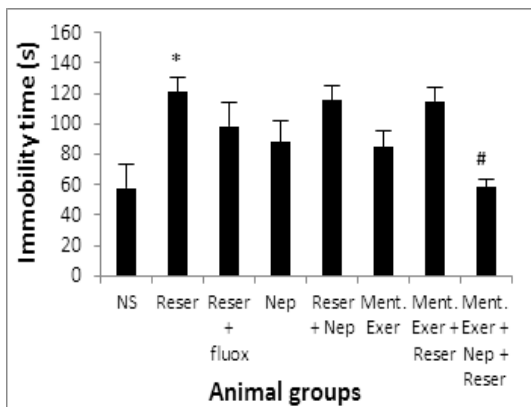
**Reser+Ment.Exer**: گروه افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی

**Reser+Ment.Exer+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان توآمان با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

این نمودار افسردگی را در گروهی که رزپین دریافت کرده‌اند با کاهش درصد مصرف سوکروز نشان می‌دهد که توسط گروه‌های مختلف جبران شده است. داده‌ها  $mean \pm SEM$  می‌باشند.

### تست شنای اجباری

بر اساس نمودار شماره ۲ در تست شنای اجباری مدت زمان بی تحرکی در گروه رزپین ( $۱۰/۰۵$ ) نسبت به گروه کنترل ( $۱۲۰/۸۵ \pm ۱۶/۳$ ) افزایش معنی‌داری داشته است و ترکیب درمان با نپتا و ورزش ذهنی ( $۵۸/۱۴ \pm ۵/۶۰$ ) در گروه افسرده توانسته است افزایش بی تحرکی ناشی از رزپین را خنثی کند و به سطح کنترل برساند ( $P < ۰/۰۵$ ).



### نمودار ۲: تست رفتاری شنای اجباری جهت سنجش افسردگی در حیوان

\* اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالین  
# اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه افسرده با رزپین  
 $P < ۰/۰۵$

NS: گروه کنترل سالین

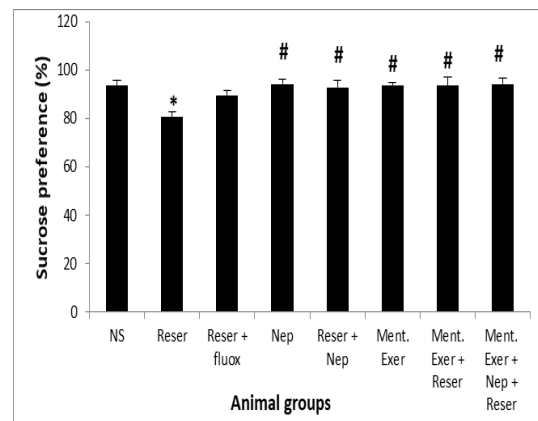
**Reserpine**: گروه افسرده با رزپین

**Reser+Fluox**: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

**Nepeta**: گروه کنترل عصاره نپتامتیویدس

**Reser+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

**Ment.Exer**: گروه کنترل ورزش ذهنی



### نمودار ۱: تست رفتاری ترجیح سوکروز جهت سنجش افسردگی در حیوان

\* اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالین  
# اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه افسرده با رزپین  
 $P < ۰/۰۱$

NS: گروه کنترل سالین

**Reserpine**: گروه افسرده با رزپین

**Reser+Fluox**: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

**Nepeta**: گروه کنترل عصاره نپتامتیویدس

**Reser+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

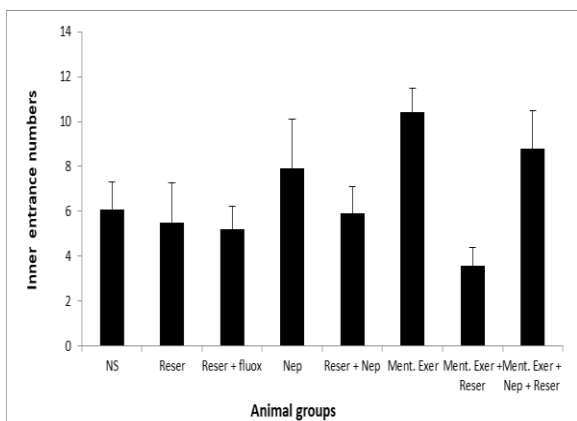
**Reser+Ment.Exer**: گروه افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی

**Reser+Ment.Exer+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا کاهش زمان شنا کردن در تست شنای اجباری بیانگر افسردگی و افزایش آن نشان دهنده اثر ضد افسردگی است. داده‌ها  $\pm$  SEM می‌باشند.

### یافته‌های حاصل از بررسی رفتار در تست‌های اضطراب و فعالیت‌های حرکتی

#### تست میدان باز:

بر اساس نمودار شماره ۴ در این تست تعداد ورودهای به خانه‌های داخلی توسط رزپین ( $1/75 \pm 5/5$ ) تغییری نداشت و هیچ کدام از گروه‌ها بطور معنی‌داری این میزان را تحت تأثیر قرار ندادند و علیرغم افزایش در تعداد ورود به خانه‌های مرکزی در گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $10/4 \pm 1/08$ ) اما این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $P=0/061$ ).



نمودار ۴: تست رفتاری میدان باز جهت سنجش

فعالیت کلی و اضطراب حیوان

$P=0/061$

NS: گروه کنترل سالین

**Reserpine**: گروه افسرده با رزپین

**Reser+Fluox**: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

**Nepeta**: گروه کنترل عصاره نپتامنتوبیدس

**Reser+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

**Ment.Exer**: گروه کنترل ورزش ذهنی

**Reser+Ment.Exer**: گروه افسرده تحت درمان با ورزش

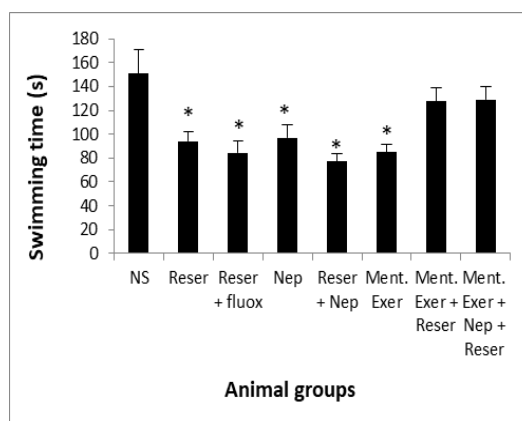
ذهنی

**Reser+Ment.Exer**: گروه افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی

**Reser+Ment.Exer+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا افزایش زمان بی حرکتی در تست شنای اجباری بیانگر افسردگی و کاهش آن نشان دهنده اثر ضد افسردگی است. داده‌ها  $\pm$  SEM می‌باشند.

نمودار شماره ۳ نشان می‌دهد که مدت زمان شنا توسط رزپین در گروه افسرده ( $8/3 \pm 94/2$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $20/6 \pm 150/7$ ) کاهش معنی‌داری داشته است و گروه دریافت کننده نپتا ( $10/8 \pm 96/8$ ) و گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $6/6 \pm 84/8$ ) نتوانستند این کاهش شنا کردن را تقویت کرده یا بهبود ببخشند ( $P<0/05$ ).

در مورد مدت زمان شنا کردن هرچند در گروه‌های افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی ( $11/30 \pm 127$ ) و ورزش ذهنی توأم با نپتا ( $10/6 \pm 129$ ) نسبت به گروه رزپین ( $8/3 \pm 94/2$ ) افزایش مشاهده گردید اما معنی‌دار نبود.



نمودار ۳: تست رفتاری شنای اجباری جهت سنجش

افسردگی در حیوان

\*اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالین  $P<0/05$

NS: گروه کنترل سالین

**Reserpine**: گروه افسرده با رزپین

**Reser+Fluox**: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

**Nepeta**: گروه کنترل عصاره نپتامنتوبیدس

**Reser+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

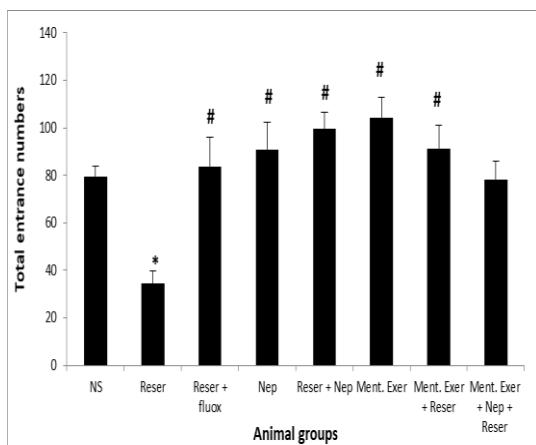
**Ment.Exer**: گروه کنترل ورزش ذهنی



حیوان است. داده‌ها  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشند.

نمودار شماره ۶ نشان می‌دهد که در مورد مجموع عبور از همه خانه‌ها در گروه رزپین ( $34/3 \pm 5/4$ ) نسبت به گروه کنترل ( $79/5 \pm 4/2$ ) کاهش معنی‌داری مشاهده شد که مؤید این است که رزپین فعالیت کلی حیوان را کاهش داده است.

در گروه‌های افسرده تحت درمان با فلوکستین ( $83/6 \pm 12/5$ ) و تحت درمان با نپتا ( $99/4 \pm 7/0$ ) و گروه تحت درمان با ورزش ذهنی ( $91/3 \pm 9/8$ ) نسبت به گروه رزپین ( $34/3 \pm 5/4$ ) افزایش معنی‌داری دیده شد و همچنین گروه آموزش‌گیرنده با ورزش ذهنی ( $104/4 \pm 8/2$ ) و گروه دریافت‌کننده نپتا ( $90/7 \pm 11/46$ ) نسبت به گروه رزپین افزایش حرکت نشان دادند ( $P < 0/01$ ).



نمودار ۶: تست رفتاری میدان باز جهت سنجش

#### فعالیت کلی و اضطراب حیوان

\*اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالیین

#اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه افسرده با رزپین  $P < 0/01$

NS: گروه کنترل سالیین

Reserpine: گروه افسرده با رزپین

Reser+Fluox: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

Nepeta: گروه کنترل عصاره نپتامتویدس

Reser+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

Ment.Exer: گروه کنترل ورزش ذهنی

Reser+Ment.Exer: گروه افسرده تحت درمان با ورزش

ذهنی

Reser+Ment.Exer+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان

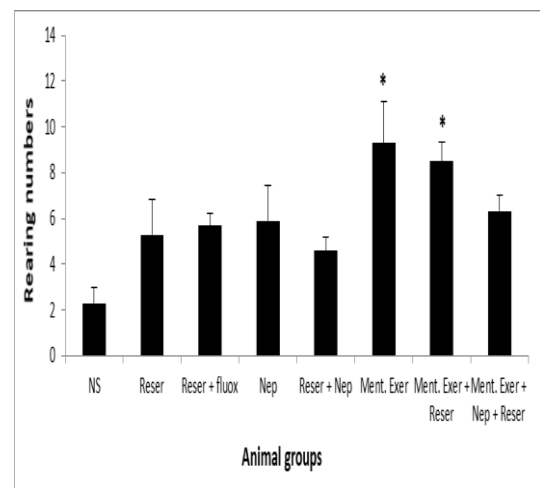
توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

Reser+Ment.Exer+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان

توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

تعداد ورود بیشتر به خانه‌های مرکزی در تست میدان باز بیانگر اثرات ضد اضطرابی است. داده‌ها  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشند.

نمودار شماره ۵ نشان می‌دهد که در گروه‌های دریافت‌کننده ورزش ذهنی ( $9/3 \pm 1/7$ ) و همچنین گروه افسرده شده با رزپین تحت درمان با ورزش ذهنی ( $8/5 \pm 0/8$ ) افزایش معنی‌داری در میزان rearing (ایستادن غیرحمایتی روی دو پا) نسبت به گروه کنترل ( $2/3 \pm 0/7$ ) مشاهده گردید که بنظر می‌رسد به دلیل آموزشی که با ماز دریافت کرده بودند رفتار جستجوگرایانه نشان دادند ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۵: تست رفتاری میدان باز جهت سنجش

#### فعالیت کلی و اضطراب حیوان

\*اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل سالیین

$P < 0/05$

NS: گروه کنترل سالیین

Reserpine: گروه افسرده با رزپین

Reser+Fluox: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

Nepeta: گروه کنترل عصاره نپتامتویدس

Reser+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

Ment.Exer: گروه کنترل ورزش ذهنی

Reser+Ment.Exer: گروه افسرده تحت درمان با ورزش

ذهنی

Reser+Ment.Exer+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان

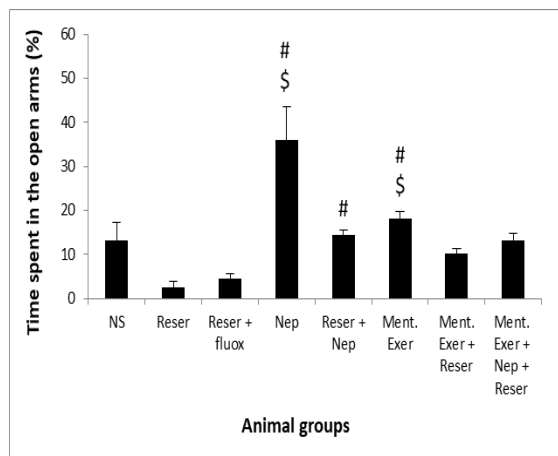
توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

Rearing numbers بیشتر، بیانگر روحیه جستجو گرایانه

اثرات ضد اضطرابی است که نپتا و ورزش ذهنی دارای این اثر می‌باشند. داده‌ها  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشند.

بر اساس نمودار شماره ۸ درصد زمان صرف شده در بازوهای باز در گروه دریافت کننده نپتا ( $35/9 \pm 7/7$ ) و گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $18/2 \pm 1/4$ ) نسبت به گروه رزپین ( $2/51 \pm 1/3$ ) افزایش معنی داری مشاهده گردید که مؤید اثر ضد اضطرابی نپتا و ورزش ذهنی است ( $P < 0/05$ ).

در مورد درصد زمان صرف شده در بازوهای باز در گروه‌های افسرده تنها گروه افسرده تحت درمان با نپتا ( $14/3 \pm 1/1$ ) توانسته است اثر اضطرابی رزپین ( $1/3$ ) را بطور معنی داری خنثی کند ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۸: تست رفتاری ماز مرتفع جهت سنجش

#### اضطراب حیوان

# اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه افسرده با رزپین  
\$ اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه افسرده تحت درمان با

فلوکستین  $P < 0/05$

NS: گروه کنترل سالین

Reserpine: گروه افسرده با رزپین

Reser+Fluox: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

Nepeta: گروه کنترل عصاره نپتامنتوییدس

Reser+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

Ment.Exer: گروه کنترل ورزش ذهنی

Reser+Ment.Exer: گروه افسرده تحت درمان با ورزش

ذهنی

Reser+Ment.Exer+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان

توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

افزایش مدت زمان ماندن در بازوی باز نیز بیانگر اثر ضد

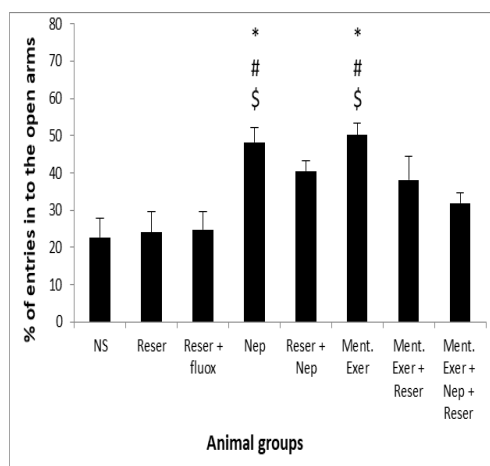
اضطرابی نپتا و ورزش ذهنی است. نپتا اثر اضطراب آور رزپین

راهم کاهش داده است. داده‌ها  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشند.

کاهش تعداد کل عبور از خانه‌ها نشانگر کم تحرکی و به عبارتی افسردگی حیوان است که در گروه رزپین مشاهده شده است و گروه‌های مختلف درمان آنرا جبران کرده‌اند. داده‌ها  $\text{mean} \pm \text{SEM}$  می‌باشند.

#### تست ماز مرتفع

بر اساس نمودار شماره ۷ - درصد تعداد ورود به بازوهای باز در میان گروه دریافت کننده نپتا ( $3/9$ ) و گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $48/2 \pm 4/9$ ) در مقایسه با گروه کنترل ( $50/2 \pm 3/26$ ) و گروه افسرده با رزپین ( $24/1 \pm 5/3$ ) افزایش معنی داری مشاهده گردید که نشانگر اثر ضد اضطرابی نپتا و ورزش ذهنی است ( $P < 0/01$ ).



نمودار ۷: تست رفتاری ماز مرتفع جهت سنجش

#### اضطراب حیوان

# اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه کنترل سالین

# اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه افسرده با رزپین

\$ اختلاف معنی دار در مقایسه با گروه افسرده تحت درمان با

فلوکستین  $P < 0/01$

NS: گروه کنترل سالین

Reserpine: گروه افسرده با رزپین

Reser+Fluox: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

Nepeta: گروه کنترل عصاره نپتامنتوییدس

Reser+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

Ment.Exer: گروه کنترل ورزش ذهنی

Reser+Ment.Exer: گروه افسرده تحت درمان با ورزش

ذهنی

Reser+Ment.Exer+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان

توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

افزایش درصد ورود به بازوهای باز در تست ماز مرتفع بیانگر

**Reser+Ment.Exer**: گروه افسرده تحت درمان با ورزش ذهنی

**Reser+Ment.Exer+Nepeta**: گروه افسرده تحت درمان توأم با ورزش ذهنی و عصاره نپتا

افزایش ورود به کل بازوها در ماز مرتفع نیز بیانگر تحرک کلی حیوان و به عبارتی نشان دهنده اثر ضد افسردگی است که نپتا و ورزش ذهنی آنرا دارا می‌باشند. نپتا همچنین کاهش تحرک ناشی از رزپین را بهبود بخشیده است. داده ها  $mean \pm SEM$  می‌باشند.

### بحث

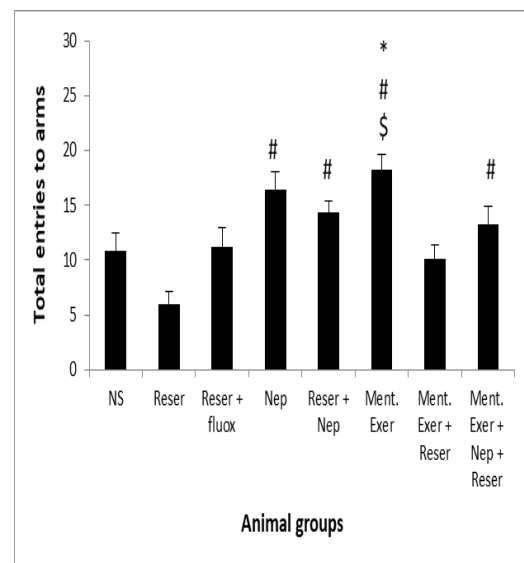
در طول دهه‌های متمادی، عموماً پذیرفته شده است که رزپین؛ که در ابتدا یک داروی ضد فشار خون و آنتی سایکوتیک است، باعث افسردگی می‌شود. کشف این مسئله که رزپین مونوآمین‌های مغز را کاهش می‌دهد عامل مهمی در شکل‌گیری فرضیه مونوآمین‌ها به عنوان توجیه پاتوفیزیولوژی افسردگی محسوب می‌شود و همچنان نیز یکی از پشتوانه‌های مهم این فرضیه است. با این وجود، پیچیدگی‌های پاتوفیزیولوژی افسردگی و ابعاد متفاوت و گسترده آن که روز به روز تنها بخش‌هایی از آنها بر ما آشکار می‌شود بارها استفاده از رزپین به عنوان مدل القای افسردگی را به چالش کشیده است (۲۵).

یافته‌ها در خصوص اثرات رفتاری رزپین در مواردی مشترک و در موارد دیگر بسته به دوز و مدت زمان استفاده کمی متفاوت است. در مطالعه ای که Skalisz و همکاران در سال ۲۰۰۲ در خصوص استفاده از رزپین به عنوان مدل افسردگی همراه با پارکینسون انجام دادند به موش‌ها دوزهای ۱ و ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی تزریق شد که از میان آنها موش‌های دریافت کننده دوز ۲ میلی‌گرمی کاهش تمایل معنادار نسبت به سوکروز نشان دادند (۲۶).

رزپین در مطالعه ای که با دوز ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مدت سه روز تزریق بر روی موش در تست شنای اجباری زمان حذفاصل بین شنا و اولین اپیزود بی حرکتی را به شدت کاهش داده بدین معنا که

بر اساس نمودار شماره ۹ درصد ورود به تمام بازوها که نشانگری از تحرک کلی حیوان است در گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $18/2 \pm 1/4$ ) درمقایسه با گروه کنترل ( $10/8 \pm 1/6$ ) افزایش معنی داری مشاهده گردید که نشانی از تأثیر ورزش ذهنی به تنهایی در رفتار ضد افسردگی حیوان است. همچنین گروه‌های دریافت کننده نپتا ( $16/4 \pm 1/62$ ) و گروه دریافت کننده ورزش ذهنی ( $18/2 \pm 1/4$ ) به تنهایی توانسته اند اثر کاهش تحرک رزپین را ( $6 \pm 1/06$ ) را خنثی کنند ( $P < 0/05$ ).

در میان گروه‌های افسرده نیز در گروه تحت درمان با نپتا ( $14/3 \pm 1/1$ ) و گروه تحت درمان توأم با نپتا و ورزش ذهنی ( $13/2 \pm 1/6$ ) توانسته اند کاهش فعالیت ناشی از افسردگی رزپین ( $6 \pm 1/06$ ) را اصلاح کنند ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۹: تست رفتاری ماز مرتفع جهت سنجش

### اضطراب حیوان

\*اختلاف معنی دار با گروه کنترل سالین

# اختلاف معنی دار با گروه افسرده رزپین

\$ اختلاف معنی دار با گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

$P < 0/05$

NS: گروه کنترل سالین

Reserpine: گروه افسرده با رزپین

Reser+Fluox: گروه افسرده تحت درمان با فلوکستین

Nepeta: گروه کنترل عصاره نپتامتویدس

Reser+Nepeta: گروه افسرده تحت درمان با عصاره نپتا

Ment.Exer: گروه کنترل ورزش ذهنی

به سرعت وارد فاز بی حرکتی شدند و مدت زمان بی حرکتی را افزایش و زمان شنای فعال را کاهش دادند (۲۷). همچنین تزریق دوزهای گوناگون رزپین به صورت حاد یا کرونیک در مطالعات مختلف باعث کاهش فعالیت لوکوموتور موش ها شده است (۲۸) و (۲۹). این موارد با یافته‌های مطالعه حاضر نیز هم سو است و با تزریق مکرر دوز ۰,۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته کاهش معنادار تمایل به سوکروز و افزایش در مدت زمان بی حرکتی و کاهش در مدت زمان شنا در تست شنای اجباری و کاهش فعالیت لوکوموتور مشاهده شد.

در سال‌های اخیر به اثرات ضد افسردگی و اضطراب گیاه نپتامنتوییدس توجه زیادی نشان داده شده است که نتایج مثبت آنها که از طریق پرسش نامه‌های گوناگون افسردگی و اضطراب جمع آوری گردیده گزارش شده است. در مطالعه حاضر اثرات رفتاری این گیاه بر روی مدل حیوانی به کمک تست‌های رجحان سوکروز، تست شنای اجباری، میدان باز، ماز بعلاوه مرتفع مورد بررسی قرار داده شد. نتایج ما نشان داد که نپتا همراه با ورزش ذهنی در تست شنای اجباری توانست اثر مدت زمان بی حرکتی ناشی از رزپین را خنثی کند. در مطالعه عباسی ملکی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز اثر مشابه در مورد عصاره گونه دیگر اسطوخودوس در کاهش بی تحرکی در تست شنای اجباری بصورت وابسته به دز مشاهده گردید (۳۰). همچنین نپتا در آزمون‌های ترجیح سوکروز و میدان باز قادر به جبران اثر کاهشی رزپین بود اما تفاوت معناداری با گروه‌های کنترل وجود نداشت. نپتا قادر بود عملکرد موش ها را در ماز بعلاوه مرتفع چه به لحاظ فعالیت کلی و چه مدت زمان سپری شده در بازوهای باز بهبود ببخشد. بر این اساس به نظر می‌آید نپتا رفتارهای ضد اضطرابی را در موش ها تقویت می‌کند و کم تحرکی و آندونیای ناشی از افسردگی را نیز برطرف می‌کند.

با توجه به اهمیت ارتقاء حافظه در بهتر شدن علائم افسردگی و اضطراب در این تحقیق ورزش ذهنی از

طریق آموزش موش با ماز شعاعی هشت بازویی (که بطور رایج از آن برای سنجش حافظه کاری و رفرائس استفاده می‌گردد) ارائه شد و در موش کنترل و افسرده در تست‌های رفتاری افسردگی و اضطراب مورد مطالعه قرار گرفت. در مطالعه ای در سال ۲۰۱۸ در سئول در کره توسط Kim و همکارانش نیز نتایج نمایانگر این مسیله است که در انسان نیز ماز رادیال با تغییراتی وسیله مناسبی جهت تشخیص سریع نقایص حافظه فضایی و یادگیری مانند بیماری آلزایمر می باشد (۳۱). از آن جا که مطالعه مشابهی انجام نشده و برای اولین بار این تحقیق در حیوان صورت می‌گیرد سوابق چندان مشابهی در این زمینه یافت نشد. در ارتباط با تاثیرات ورزش ذهنی در موش بر تست‌های افسردگی در مطالعه حاضر، یادگیری با ماز شعاعی در تست ترجیح سوکروز اثر کاهش تمایل به آب شیرین را جبران کرد. در تست شنای اجباری در ترکیب با نپتا توانست اثر افزایش بی تحرکی ناشی از رزپین را خنثی کند. در مورد تست‌های رفتاری میدان باز ورزش ذهنی توانست rearing که نشان دهنده رفتار کاوشگرانه است را نسبت به رزپین افزایش دهد. همچنین کاهش بی تحرکی ناشی از رزپین را بهبود بخشید. در ماز بعلاوه مرتفع گرچه ورزش ذهنی در گروه کنترل اضطراب را کاهش داد اما افزایش اضطراب ناشی از رزپین را بهبود نبخشید. این نتایج حاکی از نقش ورزش ذهنی در کاهش علائم افسردگی ناشی از رزپین است.

تست‌های ترجیح سوکروز و شنای اجباری نشان دادند که ترکیب توأم نپتا و ورزش ذهنی در موش‌های افسرده علائم افسردگی ناشی از رزپین را به طور معنی داری خنثی کرده و در تست میدان باز فعالیت حرکتی کاهش یافته توسط رزپین را نیز بهبود بخشید.

### نتیجه گیری

ورزش ذهنی و نپتا اثرات ضد اضطرابی و ضد افسردگی در موش‌های سالم و هم در موش‌های افسرده

طور معنی داری خنثی کرد.

نشان دادند که در موشهای افسرده این اثرات بهتر از فلوکستین بود. ترکیب توأم نپتا و ورزش ذهنی بهتر از تک تک آن ها علائم افسردگی ناشی از رزپین را به

#### منابع

1. Sinanović O, Hudic J, Zukic S, Kapidžić A, Zonić L, Vidović M. Depression and dementia in Parkinson's disease. *Acta Clinica Croatica* 2015; 54(1):73-6.
2. Akhondzadeh SH, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobasheri M, Moin M, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill Tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression. A double-blind, randomized trial. *Progress in Neuro-psychopharmacol and Biological Psychiatry* 2003; 27(1): 123-7.
3. Hirschfeld RM. History and Evolution of the Monoamine Hypothesis of Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2000; 61(6): 4-6.
4. Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Current Pharmaceutical Design* 2012; 18(36):5890-9.
5. Antkiewicz-Michaluk LA, Waśik A, Możdżeń E, Romańska I and Michaluk J. "Antidepressant-like effect of tetrahydroisoquinoline amines in the animal model of depressive disorder induced by repeated administration of a low dose of reserpine: behavioral and neurochemical studies in the rat." *Neurotoxicity Research* 2014; 26(1): 85-98.
6. Duman RS. Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2014; 16(1):11-27.
7. Duman CH, Duman RS. Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience Letters* 2015; 5(601): 20-9.
8. Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clinical Therapeutics* 2012; 34(1):113-23.
9. Rossi A, Barraco A, Donda P. Fluoxetine: a review on evidence based medicine. *Annals of General Hospital Psychiatry* 2004; 3: 2.
10. Beheshtipour N, Jamali Moghadam N, Soleimani S, Haghnegahdar A, Salehi A. Evaluating awareness, belief and reaction surrounding herbal medicine among the patient s of an infirmary in Shiraz medical university. *Herbal Medicine Scientific Research Faslnameh* 2010; 1(4): 53-56.
11. Ahmadian-Attar MM, Ahmadiani A, Kamalinejad M, Dargahi L, Mosaddegh M. Chronic Cold-Water-Induced Hypothermia Impairs Memory Retrieval and *Nepeta menthoides* as a Traditional "Hot" Herb Reverses the Impairment. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2014; 13: 185–193.
12. Amini A. *Illustrated Dictionary of Therapeutic Plants and their Traditional Usage in Kurdistan*. Taqbastan Publication, Khoramabad 1997.
13. Amin, G. *Popular Medicinal Plants of Iran*. Iranian Research Institute of Medicinal Plants, Tehran 1991.
14. Kahkeshani N, Razzaghirad Y, Ostad SN, Hadjiakhoondi A, Shams Ardekani MR, Hajimehdipoor H, Attar H, Samadi M, Jovel E and Khanavi M. "Cytotoxic, acetylcholinesterase inhibitor and antioxidant activity of *Nepeta menthoides* Boiss & Buhse essential oil." *Journal of Essential Oil Bearing Plants* 2014; 17(4): 544-552.
15. Woost L, Bazin PL, Taubert M, Trampel R, Tardif CL, Garthe A, Kempermann G, Renner U, Stalla G, Ott DVM, Rjosk V, Obrig H, Villringer A, Roggenhofer E, Klein TA. Physical Exercise and Spatial Training: A Longitudinal Study of Effects on Cognition, Growth Factors, and Hippocampal Plasticity. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 4239.
16. Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. *Phytomedicine* 2012; 19(6): 529-534.
17. Kay C, Haper DN, Hunt M. Differential effects of MDMA and scopolamine on working versus reference memory in the radial arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory* 2010; 93: 151–156.
18. Jiyoun L, Heyeon P, Jeanyung C. education as a protective factor moderating the effect of depression on mwmory impairment in elderly women. *Psychiatry Investigation* 2018; 15(1):70-77.
19. Darcet F, Mendez –David I, Tritscler L, Gardier M, Guilloux L and Denis J-David J-P. learning and memory impairments in a neuroendocrine mouse model of anxiety /depression. *Frontires in Behavioral Neuroscience* 2014; 00136.
20. Heydari A, Rahmati B, Khalili M, Roghani M and Zarei F. "Intensified convulsions induced through intravenous infusion of PTZ by *Nepeta menthoides* hydroalcoholic extract in mice." *Daneshvar Medicine* 2015; 22(119):9-20.
21. Fitzwater TL, Varlinskaya EI and Spear LP. "Effects of pretest manipulation on elevated plus-maze behavior in adolescent and adult male and female Sprague–Dawley rats." *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 2009; 92(3): 413-423.
22. Jähkel M, Rilke O, Koch R and Oehler J. "Open field locomotion and neurotransmission in mice evaluated by principal component factor analysis-effects of housing condition, individual activity disposition and psychotropic drugs." *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2000; 24(1): 61-84.
23. Zavvari F and Karimzadeh F. "A Methodological Review of Development and Assessment of Behavioral Models of Depression in Rats." *The Neuroscience*

- Journal of Shefaye Khatam 2015; 3(4): 151-160.
24. Kyeremanteng C, Mackay J, James J, Kent P, Cayer C, Anisman H, Merali Z. Effects of electroconvulsive seizures on depression-related behavior, memory and neurochemical changes in wistar and wistar-kyoto rats. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2014; 54: 170-178.
25. Baumeister AA, Hawkins MF and Uzelac SM. "The myth of reserpine-induced depression: role in the historical development of the monoamine hypothesis." *Journal of the History of the Neurosciences* 2003; 12(2): 207-220.
26. Skalisz LL, Beijamini V, Joca SL, Vital MA, Da Cunha C and Andreatini R. "Evaluation of the face validity of reserpine administration as an animal model of depression-Parkinson's disease association." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2002; 26(5): 879-883.
27. Sousa FSS, Brimann PT, Baldinotti R, Fronza MG, Balaguez R, Alves D, Brüning CA, Savegnago L.  $\alpha$ -(Phenylselanyl) acetophenone mitigates reserpine-induced pain-depression dyad: behavioral, biochemical and molecular docking evidences. *Brain Research Bulletin* 2018; 142: 129-137.
28. Khadrawy YA, Sawie HG, Hosny EN and Mourad HH. "Assessment of the antidepressant effect of caffeine using rat model of depression induced by reserpine." *Bulletin of the National Research Centre* 2018; 42(1): 36.
29. Gao Z-Y, Yang P, Huang Q-G and Xu HY. "The influence of dizocilpine on the reserpine-induced behavioral and neurobiological changes in rats." *Neuroscience Letters* 2016; 614: 89-94.
30. Abbasi Maleki S, Bekhradi R, Jinus Asgar p, Abbasi Maleki F, Maleki Ahangari N. Anti depressant effect of ustokhoddu aquas and hydroalcoholic extract in forced swimming and tail suspension tests in mice. *Journal of Arak University Medical Sciences* 2013; 16(9): 65-75.
31. Kim H, Park JY, Kim K(K). Spatial learning and memory using a radial arm maze with a head-mounted display. *Korean Neuropsychiatric Association* 2018.

**Daneshvar**

**Medicine**

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
27th Year, No.144  
December 2019-  
January 2020*

Received: 22/09/2019

Last revised: 30/11/2019

Accepted: 08/12/2019

## The effect of mental exercise and *Nepeta menthoides* on depression-like behavior induced by reserpine in the rat

Maryam Malekian<sup>1</sup>, Batool Rahmati<sup>2\*</sup>, Faezeh Rezaei<sup>1</sup>, Mohsen Khalili<sup>2</sup>

1. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

2. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

\* Corresponding author e-mail: [batrahmati@yahoo.com](mailto:batrahmati@yahoo.com)

### Abstract

**Background and Objective:** Many studies demonstrate that cognitive empowerment reduces the risk of depression. Anti-depressant properties of *Nepeta menthoides* has also been reported. This study aimed to determine the effects of mental exercise and *Nepeta menthoides* and also to compare both of them on reserpine-induced depression in rats.

**Materials and Methods:** Male rats were divided into 8 groups: 1- Saline, 2- Reserpine, 3-Reserpine + Fluoxetine, 4- *Nepeta*, 5- *Nepeta* +Reserpine, 6- Mental exercise, 7- Mental exercise+ Reserpine, 8- Mental exercise + *Nepeta* + Reserpine. Reserpine was administered intraperitoneally at a dose of 0.2 mg/kg for 14 days. At the same time, the animals received *Nepeta* at a dose of 200 mg/kg and radial maze training was conducted. Then, the results for forced swimming test (FST), sucrose preference (SPT), elevated plus maze (EPMT) and open field tests (OFT) were assessed through one-way Analysis of Variance.

**Results:** Reserpine significantly enhanced immobility and decreased active swimming time, while mental exercise combined with *Nepeta* were able to antagonize the effect of reserpine. Reserpine also lowered sucrose preference ratio which were recovered in mental exercise, *Nepeta* and combined treatment groups. Decreased locomotor activity due to reserpine was improved in mental exercise and *Nepeta* groups. Time spent and % of entrance into the open arms reduced by reserpine and *Nepeta* compensate it .

**Conclusion:** Mental exercise and *Nepeta menthoides* improve the depression and behavioral symptoms of anxiety induced by reserpine better than fluoxetine.

**Keywords:** Depression, Reserpine, Mental exercise, *Nepeta menthoides*