

اثر ضدافسردگی عصاره آبی دارچین (*Cinnamomum zeylanicum* L.) در مدل شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی

شاهده فرحبخش^۱، بشری هاتف^۱، زینب اختری^۱، زهرا بوربور^۱، هدایت صحرایی^{۱*}

۱- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

*آدرس مکاتبه: تهران، میدان اراج، اقدسیه، نیاوران، صندوق پستی: ۶۵۵۸-۱۹۳۹۵

تلفن و نمابر: ۲۶۱۲۷۲۸۶ (۰۲۱)

پست الکترونیک: h.sahraei@bmsu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۱

تاریخ تصویب: ۹۷/۴/۲ [doi: 10.29252/jmp.2.70.154](https://doi.org/10.29252/jmp.2.70.154)

چکیده

مقدمه: مطالعات اندکی در مورد اثربخشی عصاره آبی دارچین (CWE) در بیماری‌های عصبی انجام شده است. در مطالعات قبلی بر اثر کاهنده درد عصاره آبی - الکلی دارچین در فاز دوم (مزمین) تست فرمالین و کاهش التهاب در مدل‌های حیوانی و نیز در انسان پس از مصرف دارچین تأکید شده است. مطالعاتی هم در مورد اثرات ضد آلزایمری این عصاره وجود دارد. اما اثرات عصاره آبی این گیاه در بروز بیماری‌های مرتبط با دستگاه عصبی بخصوص بیماری افسردگی مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف: در این مطالعه اثرات ضد افسردگی عصاره آبی دارچین (CWE) با استفاده از مدل شنای اجباری در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی شد.

روش بررسی: CWE با روش جوشاندن از پودر دارچین به دست آمد. موش‌های سفید آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با محدوده وزنی ۲۵ - ۳۰ گرم (۸ سر در هر گروه) مورد استفاده قرار گرفتند. دوزهای مختلف عصاره آبی (۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg) دارچین ۳۰ دقیقه قبل از تست شنای اجباری بصورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. همچنین، فلوکستین (۲۰ mg/kg) در یک گروه مجزا به حیوانات (به عنوان گروه کنترل مثبت) تزریق شد.

نتایج: تزریق داخل صفاقی دوزهای (۲۰۰ و ۱۰۰، ۵۰ mg/kg) CWE به طور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد که این اثر در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم عصاره مشابه اثر فلوکستین بود.

نتیجه‌گیری: از این آزمایش‌ها می‌توان نتیجه‌گیری کرد که CWE می‌تواند افسردگی ناشی از استرس شنای اجباری را کاهش دهد. به دلیل ناشناخته بودن ترکیبات این نوع از عصاره، مشخص نیست که مکانیسم اثر این عصاره در کاهش افسردگی در این مدل حیوانی چیست.

کلواژگان: افسردگی، تست شنای اجباری، عصاره آبی دارچین (CWE)



مقدمه

گزارش‌های سازمان بهداشت جهانی بیماری افسردگی را یکی از مهم‌ترین بیماری‌های ناتوان‌ساز که بر اثر آن ضرر و زیان اجتماعی و اقتصادی وسیعی به جامعه وارد می‌شود، تلقی می‌کند [۱]. در این گزارش تأکید شده است که حداقل ۲۵ درصد از افراد جامعه ممکن است در دوره‌ای از زندگی به درجاتی از این بیماری مبتلا شده باشند. در کنار آن، میزان شیوع این بیماری در خانم‌ها بیشتر از آقایان ذکر شده است. در بیان دلایل پاتوفیزیولوژی بیماری افسردگی اشاره شده است که عدم عملکرد صحیح گیرنده‌ها و بازجذب‌کننده‌های مونوآمین، و پیام‌آوران ثانویه مرتبط با گیرنده‌های این مونوآمین‌ها در مغز، و نیز، عدم ساخت و ترشح مونوآمین‌ها به اندازه کافی، از اصلی‌ترین دلایل سلولی-مولکولی بروز افسردگی محسوب می‌شوند [۳، ۲]. از سوی دیگر، محققان معتقدند که هم پوشانی وسیعی بین استرس و این بیماری وجود دارد [۵، ۴]. تحقیقات دیگری وجود دارد که نشان می‌دهند که افزایش مزمن هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی مانند کورتیزول در هنگام استرس مزمن و کاهش نوروترنژر در ناحیه شکنج دندانه ای هیپوکمپ (که به دلیل مهار تولید و ترشح فاکتور رشد عصبی در این ناحیه انجام می‌گیرد) نیز ممکن است در بروز یا شدت یابی این بیماری نقش داشته باشد [۷، ۶]. همچنین، کاهش فعالیت اپیوئیدهای درون زاد و کاهش یا افزایش در فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری مهاری (گابا) و / یا تحریکی (گلوتامات) مغز و نیز کاهش فعالیت سائتوکاین‌های مختلف در مغز ممکن است به بروز و یا افزایش شدت بیماری کمک کند [۹، ۸]. داروهایی که امروزه برای درمان و یا کنترل افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرند به طور معمول بر اساس یافته‌های پاتوفیزیولوژیک گفته شده در بالا طراحی و سنتز شده‌اند که مهم‌تر از همه باید به داروهایی که غلظت مونوآمین‌ها در سیناپس را بالا نگه می‌دارند مانند مهارگران بازجذب سروتونین (SSRI)، مهارگران تخریب مونوآمین‌ها (MAO inhibitors) و نیز ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای اشاره کرد [۴-۲]. به دلیل گستردگی شیوع افسردگی در جوامع مختلف، تحقیقات زیادی برای سنتز داروهای ضد افسردگی

جدید انجام شده و یا در حال انجام است، با این حال، یافته‌ها نشان می‌دهند که میزان بهبودی بیماران کمتر از نیمی از کل مراجعه‌کنندگان است [۱]. همین امر باعث شده تا امروزه تحقیق در مورد داروهای گیاهی که بر افسردگی مؤثر هستند گسترش یابد [۱۰]. اهمیت این موضوع از آنجا ناشی می‌شود که آمارهای جهانی از بهبود بیش از ۵۷ درصد از بیماران مبتلا به افسردگی مازور پس از استفاده از داروهای گیاهی حکایت دارند [۱۰]. در تحقیقات پیشین، اثرات ضد افسردگی گیاهانی مثل گل سرخ (*Rosa damasca L.*)، زعفران و برخی گیاهان دیگر در مدل‌های حیوانی و نیز در انسان نشان داده شده است اما اشاره‌ای به گیاه دارچین در این مورد نشده است [۱۰].

دارچین با نام علمی *Cinnamomum zeylanicum* از خانواده Lauraceae با طبیعت گرم و خشک در طب سنتی کاربرد زیاد دارد. این ماده پوست خشک شده ساقه گیاه *Cinnamomum zeylanicum* می‌باشد که در مناطقی همچون جنوب هند و سریلانکا رویش داشته و بومی ایران نمی‌باشد [۱۱]. اغلب ترکیبات موجود در پوست دارچین محلول در چربی بوده و برای آنها اثرات ضد درد و تسکین دهنده گزارش شده است [۱۱]. در تحقیقات جدید از عصاره آبی این گیاه نیز استفاده شده است و اثرات ضد التهابی و ضد دیابتی از آن گزارش شده است [۱۴-۱۲]. در پوست دارچین ترکیبات متعددی مانند سینامالدهید، سینامیک اسید، اوژنول، فلاندرن، سافورل، لیمونن، لینالول، و مانیتول دیده می‌شود [۱۵]. در طب قدیم هم برای جوشانده این گیاه اثراتی مانند: ضد نفخ، مدر، بادشکن، اشتهاآور، مقوی معدن، ضد عفونی کننده، مسکن، ضد ورم، ضد سرفه و درمان‌کننده تب و لرز و رفع بوی بد دهان و کاهش دهنده دلهره و وسواس و نیز اثرات ضد جنون گزارش شده است [۱۶]. در تحقیقات جدید نیز اثرات ضد درد و کاهنده قند و چربی خون و اثرات ضد استرس از عصاره این گیاه گزارش شده است [۱۸-۱۵، ۱۱]. تحقیقات دیگری نشان داده‌اند که ترکیبات محلول در چربی این گیاه احتمالاً می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده و بر تنیدگی نوروفیبریل‌ها (Neurofibrillary Tangles) در داخل و خارج سلول که در بیماری آلزایمر دیده می‌شوند، اثر



گرم پودر گیاه بود (۵/۰ درصد). این عصاره در سالیان حل شده و با دوزهای گفته شده در حجم ۱۰ ml/kg به صورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق می‌شد.

حیوانات: حیوانات مورد استفاده موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر از نژاد NMRI به وزن ۲۵-۳۰ گرم بود که از انستیتو پاستور ایران خریداری شد (۸ سر در هر آزمایش، تعداد کل ۴۸ سر). موش‌ها به مدت یک هفته در بخش نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه الله در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد با سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذای استاندارد موش به جز هنگام آزمایش‌ها در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. از هر حیوان فقط یکبار استفاده شد و استانداردهای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در مورد این حیوانات رعایت شد.

آزمون شنای اجباری: برای انجام آزمایش، ظرف شیشه‌ای به ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و قطر ۱۲ سانتی‌متر تا ارتفاع ۸ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد و موش‌ها از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری و به ملایمت درون آب رها می‌شدند. این آزمون در دو روز متوالی انجام می‌شد. در روز نخست آزمایش، حیوانات درون ظرف آب رها شده و ۱۵ دقیقه بعد از آب خارج می‌شدند و پس از خشک شدن به محل‌های نگهداری بازگشت داده می‌شدند. در روز دوم، حیوانات درون ظرف آب رها شده، و به مدت ۶ دقیقه از حرکات آنها فیلم‌برداری می‌شد. دو دقیقه نخست به عنوان زمانی که حیوان برای تطابق با محیط لازم دارد، محاسبه نمی‌شد و در ۴ دقیقه بعد تمامی حرکات حیوانات بررسی و ثبت می‌شد. در تحقیقات جدید مرتبط با آزمون شنای اجباری سه نوع حرکت در حیوانات ثبت می‌شود: شنا کردن (Swimming) که به معنای حرکت هر چهار اندام بصورت هماهنگ است. مبارزه کردن (Struggling) که به معنای حرکت دو اندام جلویی و یا عقبی به صورت غیر هماهنگ است. حرکت سوم، غوطه‌وری (Floating) است که به معنای عدم حرکت اندام‌های جلویی و یا عقبی است. ثبت زمان هر کدام از این حرکات بایستی بطور

کنند. نتایج این مطالعات بیان می‌کنند که تزریق عصاره و یا تجویز خوراکی آن باعث بهبود حافظه در موش‌های با حافظه ضعیف می‌شود [۱۹]. در مطالعه دیگری نشان داده شده که تجویز خوراکی عصاره دارچین باعث بهبود حافظه و از مهار تولید پلاکهای بتا-آمیلوئیدی و پلاک‌های تائو در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر شده است [۲۰، ۲۱]. با این حال، تقریباً تمام مطالعات انجام شده دارای یک اشکال اساسی هستند و آن اینکه تحقیقات موجود از عصاره آبی-الکلی و یا الکلی این گیاه استفاده کرده‌اند و مطالعات اندکی به بررسی اثر عصاره آبی این گیاه پرداخته‌اند. با توجه به اینکه انسان‌ها در هنگام استفاده از این گیاه، آن را به صورت دمنوش مصرف می‌کنند که فقط بخش محلول در آب عصاره آن وارد بدن مصرف‌کننده می‌شود، و از سوی دیگر، اثرات گزارش شده در انسان مربوط به دمنوش این گیاه است [۱۷]، به نظر می‌رسد که تحقیق در مورد اثرات عصاره آبی دارچین می‌تواند نکات مهمی را در مورد اثربخشی این گیاه در مهار و یا بهبود بیماری‌های مختلف و از جمله بیماری‌های مرتبط با دستگاه عصبی روشن کند. به همین دلیل، در این تحقیق اثر CWE بر افسردگی ایجاد شده در مدل شنای تجربی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی شد.

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری: برای عصاره‌گیری پوست خشک ساقه گیاه دارچین خریداری شده از عطاری‌های محلی پس از تأیید در هرباریوم گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، در آسیاب برقی پودر شد. ۱۰۰ گرم از پودر را درون یک بشر حاوی ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر دوبار تقطیر ریخته و به مدت ۴۸ ساعت خیسانده شد. سپس محلول را به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد جوشاندیم [۱۵]. پس از صاف کردن محلول روئی، آن را به مدت ۱۲۰ ساعت در محیط آزمایشگاه با دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد قرار دادیم تا آب آن تبخیر شده و عصاره خشک به دست آید. میزان عصاره به دست آمده ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰۰

ANOVA) با دو فاکتور دارو (یا عصاره) و استرس و سپس تست Bonfironi استفاده شد. در تمامی موارد $P < 0.05$ به عنوان مرز معنی دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد. در محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۶ استفاده شد.

نتایج

– اثر CWE بر افسردگی ناشی از استرس شنای اجباری

برای این منظور ۶ گروه حیوان انتخاب شدند. همان‌طور که در بخش قبل توضیح داده شد، حیوانات در روز دوم ۳۰ دقیقه قبل از اعمال استرس شنا به ترتیب سالی (۱۰ ml/kg)، فلوکستین (۲۰ mg/kg)، و یا دوزهای مختلف CWE (۲۵ mg/kg، ۵۰ و ۱۰۰) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند (شکل شماره ۱). نتایج تحقیق نشان دادند که تجویز فلوکستین (۲۰ mg/kg) موجب کاهش زمان غوطه‌وری و افزایش معنادار زمان شنا کردن و نیز زمان مبارزه کردن در حیوانات شد. تجویز CWE در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم/کیلوگرم نیز باعث کاهش زمان غوطه‌وری، افزایش زمان شنا و نیز افزایش زمان مبارزه کردن شد [F(4, 24)=2.72, P<0.01]. در حالی که CWE در دوز ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم تنها توانست زمان غوطه‌وری را کاهش و زمان مبارزه کردن را افزایش دهد. همچنین، دوز ۲۵ میلی گرم/کیلوگرم CWE اثربخشی از خود نسبت به گروه سالی نشان نداد (شکل شماره ۱).

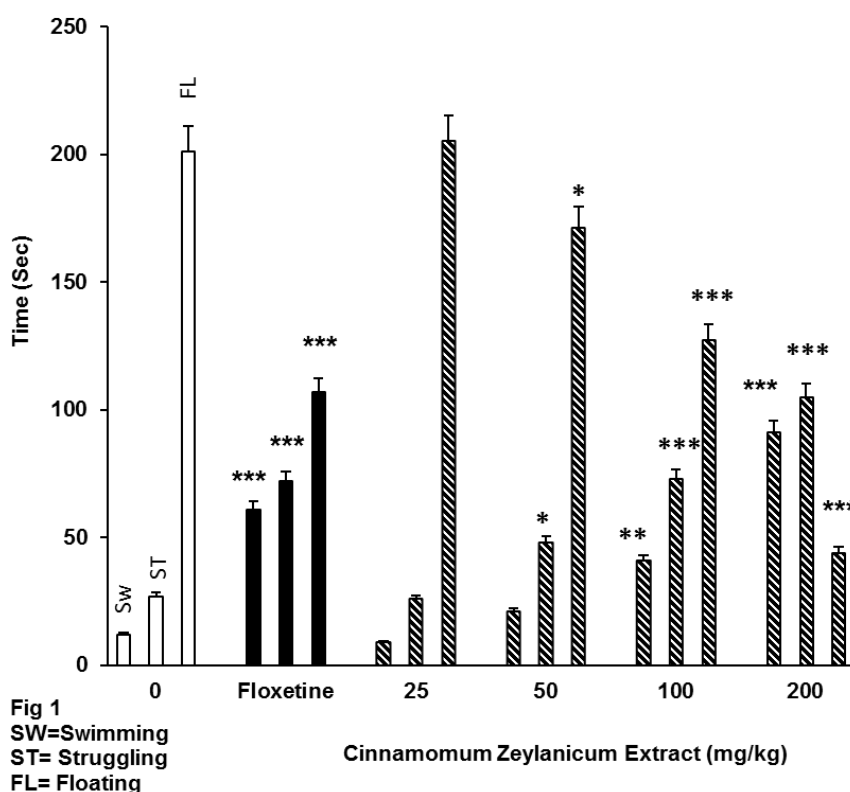
جداگانه انجام شود (فیلم مربوط به هر حیوان برای بررسی حرکات سه بار بازبینی می‌شد) [۲۲–۲۴]. زمان انجام آزمایش برای تمام گروه‌ها بین ساعت ۹ صبح تا ۱۶ عصر بود.

داروهای مورد استفاده: CWE و فلوکستین هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) در این تحقیق به کار رفتند. دوزهای مختلف عصاره و یا فلوکستین در ۱۰ ml نرمال سالی استریل حل شده و به صورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش در روز دوم مورد استفاده قرار گرفتند. گروه کنترل حجم مساوی از سالی را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

گروه‌های آزمایشی: در این تحقیق از ۶ گروه حیوان استفاده شد. گروه اول به عنوان گروه کنترل ۳۰ دقیقه قبل از القاء استرس، سالی (۱۰ ml/kg) را به عنوان حلال داروها به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه دوم به عنوان کنترل دارویی، ۳۰ دقیقه قبل از القاء استرس، فلوکستین (۲۰ mg/kg) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. گروه‌های سوم تا هفتم به عنوان گروه‌های آزمایش ۳۰ دقیقه قبل از استرس دوزهای مختلف CWE (۲۵ mg/kg، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰) را به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. دوز فلوکستین با استفاده از منابع قبلی [۲۵]، و دوزهای عصاره با استفاده از منحنی دوز-پاسخ انتخاب شدند.

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج به صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد زمان‌های شنا کردن، مبارزه کردن و غوطه‌وری حیوانات بیان شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس مروری (Repeated Measurement)





شکل شماره ۱- تأثیر تجویز داخل صفاقی CWE بر کاهش زمان غوطه‌وری و افزایش زمان شنا کردن و زمان مبارزه کردن در حیوانات (این سه زمان نمادی از میزان افسردگی در آزمون شنای اجباری محسوب می‌شوند). همان‌طور که در شکل دیده می‌شود، CWE در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg توانسته است زمان غوطه‌وری را کاهش و زمان شنا کردن و مبارزه کردن را افزایش دهد در حالی که در دوز ۵۰ تنها توانست زمان غوطه‌وری را کاهش و زمان مبارزه کردن را افزایش دهد. $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ ** و $P < 0.001$ *** اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل (سالین) است. به تأثیر عصاره با تأثیر فلوکستین به عنوان یک داروی ضد افسردگی استاندارد دقت کنید.

بحث

اعتقاد بر این است که کاهش عملکرد نورون‌های رهاکننده نوروترانسمیترهایی نظیر سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین، باعث ایجاد افسردگی می‌شود و تمامی داروهای ضد افسردگی تأیید شده، فعالیت حداقل یکی از نورون‌های ترشح‌کننده این پیام‌رسان‌های شیمیایی را افزایش می‌دهند [۲، ۳]. یافته این مطالعه که تجویز عصاره آبی دارچین باعث کاهش افسردگی در حیوانات شد، می‌تواند نشان‌دهنده آن باشد که عصاره این گیاه سبب افزایش حداقل یکی از نوروترانسمیترهای دخیل در افسردگی مانند سروتونین، دوپامین و یا نوراپی نفرین [۳] شده است. تحقیقات کمی در مورد اثرات مختلف عصاره آبی دارچین انجام گرفته است و مطالعه ما نشان می‌دهد که CWE اثر مهمی در مهار افسردگی دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند

در این مطالعه اثر تجویز داخل صفاقی CWE بر کاهش افسردگی ناشی از استرس شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی بررسی شد. مطالعه ما نشان داد که تجویز CWE باعث کاهش افسردگی در حیوانات شد که این اثر قابل مقایسه با فلوکستین به عنوان داروی استاندارد ضدافسردگی بود. از سوی دیگر، اثر CWE به صورت وابسته به دوز بود و به همین دلیل می‌توان استدلال کرد که احتمالاً اثر ضد افسردگی آن به دلیل بروز تأثیرات مرکزی جزئی از عصاره است که می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کرده و با اثرات استرس ناشی از شنای اجباری مقابله نماید.

که عصاره آبی- الکلی این گیاه اثربخشی خوبی در مهار فاز دوم (مزم) درد ناشی از فرمالین در موش بزرگ آزمایشگاهی از خود نشان داده است [۱۷]. تجویز عصاره آبی- الکلی دارچین باعث بهبود وزن‌گیری، کاهش قند خون و ترمیم فولیکول‌های تخمدان موش‌های صحرایی ماده دیابتی شده شده است [۱۸]. محققان دلیل این امر را وجود فاکتور تقویت‌کننده انسولین یا پلیمر متیل هیدروکسی چاکلون (MHCP) دانسته اند که باعث افزایش فعالیت آنزیم گلیکوژن سنتتاز و تحریک ورود گلوکز به سلول‌ها می‌شود [۲۶]. این ماده اثرات کاهنده رادیکال‌های آزاد را هم دارد. از سوی دیگر، CWE دارای اثرات کاهنده رشد هلیکوباکتریلوری هم در محیط برون‌تنی و هم در معده می‌باشد [۲۷]. تمام این اثرات مربوط به بخش‌هایی از بدن می‌شوند که خارج از سد خونی- مغزی قرار دارند و در مورد اینکه آیا یکی از اجزای محلول در آب دارچین می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کرده و اثربخشی خود را در مغز نشان دهد، هنوز تحقیق خاصی صورت نگرفته است. در حالی که تحقیقات قبلی نشان داده است که ترکیبات محلول در چربی این گیاه به راحتی از سد خونی- مغزی عبور می‌کنند [۱۹]. این ترکیبات بر ساختار پروتئین‌های مؤثر در تشکیل پلاک‌های آمیلوئید و تائو که اصلی‌ترین عوامل بروز بیماری آلزایمر هستند، مؤثر بوده و باعث کاهش تجمع این پروتئین‌ها و در نتیجه بهبود حافظه و یادگیری در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر می‌شوند [۲۰]. با این حال، این ترکیبات محلول در چربی هستند و برای استفاده از اثرات درمانی آنها لازم است تا در فرمولاسیون‌های مربوطه این امر لحاظ شود. به همین دلیل، امکان اثربخشی این ترکیبات در مطالعه ما تقریباً صفر است. در همین راستا ممتاز و همکاران در یک مقاله مروری به بررسی اثرات ترکیبات مختلف موجود در عصاره دارچین بر بیماری آلزایمر پرداخته‌اند. نتایج کار این محققان نشان می‌دهد که ترکیبات فراوانی در عصاره‌های آبی و الکلی دارچین وجود دارند (ترکیبات قطبی و غیر قطبی از نظر ساختمان شیمیایی) که بر ساختارهای مولکول‌های دخیل در بروز و شدت یابی بیماری آلزایمر مؤثرند [۲۸]. به همین دلیل می‌توان گفت که در دارچین حتماً ترکیباتی وجود دارد که

قادر به عبور از سد خونی- مغزی بوده و اثراتی را بر بخش‌های مختلف مغز بروز می‌دهند [۲۸]. همچنین، تاکنون مطالعه‌ای درباره اثرات عا در مهار افسردگی دیده نشده است [برای مرور رجوع شود به: ۱۰]. این که چه ترکیباتی در CWE وجود دارد که باعث کاهش افسردگی می‌شود، چندان مشخص نیست.

یک موضوع در مورد افسردگی باید عنوان شود و آن اینکه در مدل حیوانی افسردگی تأکید عمده بر اثرات افسردگی زای استرس غیرقابل مدیریت (شنای اجباری) در حیوان است [۲۳، ۷]. محققان نشان داده‌اند که در این هنگام غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در این حیوانات به میزان زیادی افزایش می‌یابد [۲۵]. از سوی دیگر، محققان نشان داده‌اند که هیپوکمپ، بخشی از مغز است که واجد تراکم بالایی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی است [۶]. این تحقیقات بیان می‌کنند که در هنگام استرس شدید (مانند غرق شدن در آب)، تحریک شدید گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در هیپوکمپ توسط کورتیکوسترون باعث رهایش میزان بسیار زیادی گلوکوکورتیکوئیدی در این افزایش گلوکوکورتیکوئیدی منجر به تخریب ارتباطات نورونی، کاهش تعداد سیناپس‌ها و در نهایت افزایش تأثیر آمیگدال بر قشر مخ شده که به افسردگی و اضطراب می‌انجامد [۶]. ممکن است در تحقیق حاضر بخشی از اجزاء CWE با تأثیر بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال که مسئول افزایش غلظت هورمون کورتیکوسترون در حین استرس است، باعث کاهش فعالیت این محور شده و از این طریق از بروز اثرات سوء این هورمون در مغز جلوگیری کرده باشد.

از سوی دیگر، معتقدند که انسولین در هیپوکمپ نقش مهمی در محافظت از نورون‌های هیپوکمپی در مقابل اثرات زیانبار استرس دارد [۶]. این اثر انسولین باعث بهبود ارتباطات بین سلولی و تقویت سیناپس‌های موجود در هیپوکمپ (عکس اثرات گلوکوکورتیکوئیدها) شده و به همین دلیل ممکن است انسولین در هیپوکمپ یک نقش محافظتی قوی در مقابل بیماری‌هایی نظیر افسردگی و اضطراب ناشی از استرس‌های شدید داشته باشد [۶]. همان‌طور که در بالا گفته شد، فاکتور تقویت‌کننده انسولین یا پلیمر متیل هیدروکسی چاکلون (MHCP) می‌تواند اثرات تقویت‌کننده انسولین داشته و به



ما پیشنهاد می‌کنیم که اثرات عصاره الکلی این گیاه نیز بایستی مورد بررسی قرار گیرد و با نتایج این مطالعه مقایسه شود تا فهم بهتری از عملکرد عصاره به دست آید. همچنین، اثر استفاده مزمن از این عصاره نیز در تحقیقات بعدی مدنظر قرار گیرد. و درنهایت، با توجه به اینکه این عصاره اثر خوبی در کاهش افسردگی داشت، پیشنهاد می‌کنیم تا با استفاده از روش های فیتوشیمیایی اجزای آن جدا شده و جزء مؤثر عصاره برای تهیه داروهای بهتر در درمان افسردگی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام گرفت.

همین دلیل ممکن است این ماده در کار ما هم به کمک انسولین اثرات زیانبار استرس شنای اجباری در القاء افسردگی را مهار کرده باشد. اینکه آیا این ماده می‌تواند از سد خونی- مغزی عبور کرده و سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار دهد، امری است که تحقیقات بعدی آن را مشخص خواهند کرد. همچنین، ما پیشنهاد می‌دهیم که در تحقیقات بعدی حتماً سایر اثرات این عصاره از قبیل اثرات ضد استرسی، و اثرات ضد اضطرابی آن مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه گیری

در خاتمه بایستی اشاره کرد که در تحقیق حاضر اثر عصاره آبی دارچین (CWE) در کاهش افسردگی ناشی از شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی مورد تأیید قرار گرفت.

منابع

1. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ and Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13 – 25.
2. Berton O and Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 137–151.
3. Blier P and de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends in Pharmacological Sciences* 194; 15: 220-6.
4. MacDonald TM. Treatment of depression: prescription for success? *Prim. Care Psychiatry* 1997; 3: 7-10.
5. Mann JJ. The medical management of depression. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1819-34.
6. McEwen BS. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress*. 2017 Mar; 1:2470547017692328.
7. Pariante CM and Lightman SL. The HPA axis in major depression: Classical theories and new developmemts. *Trends Neuroscience*. 2008; 31: 464-468.
8. Drugan RC, Morrow AL, Weizman R, Weizman A, Deutsch SI and Crawley JN. Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy. *Brain Res.* 1989; 487: 45 - 51.
9. Southwick SM, Vythilingham M and Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2005; 1: 255–91.
10. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: A systematic review. *Phytother. Res.* 2007; 21: 703–16.
11. Rao PV and Gan SH. Cinnamon: a multifaceted medicinal plant. *Evid-Bas. Complem. Alternat. Med.* 2014; 1-12.
12. Sohrabi M, Alahgholi-Hajibehzad M, Gholami MZ, Hosseini SS and Zamani A. Effect of cinnamon and turmeric aqueous extracts on serum interleukin-17F level of high fructose-fed rats. *Iranian Journal of Immunol.* 2018; 15 (1): 38-46.



13. Shen Y, Jia LN, Honma N, Hosono T, Ariga T and Seki T. Beneficial effects of cinnamon on the metabolic syndrome, inflammation, and pain, and mechanisms underlying these effects - a review. *J. Tradit. Complement Med.* 2012; 2: 27-32.
14. Ghiasvand R, Mashhadi NS, Askari G, Feizi A, Darvishi L and Hariri M. Influence of ginger and cinnamon intake on inflammation and muscle soreness endured by exercise in Iranian female athletes. *Ann. Nutr. Metab.* 2013; 63: 768-768.
15. Gruenwald J, Freder J and Armbruester N. Cinnamon and health. *Critic. Rev. Food Sci. Nut.* 2010; 50 (9): 822-34.
16. Shen Y, Honma N, Kobayashi K, Jia LN, Hosono T, Shindo K, Ariga T and Seki T. Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS One* 2014; 9 (2): e87894.
17. Dashti-Rahmatabadi M, Vahidi Merjardi A, Pilavaran A and Farzan F. Antinociceptive effect of cinnamon extract on formalin induced pain in rat. *JSSU.* 2009; 17 (2): 190-9.
18. Abnosi MH, Mahmoodi M, Anvari M, Dezfolian AR and Davoodzadeh H. A Study on the Effect of Cinnamon on the Structure of the Ovary in Diabetic Rats. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2009; 16 (3): 233-43.
19. Modi KK, Rangasamy SB, Dasarathi D, Roy A, Pahan K. Cinnamon converts poor learning mice to good learners: implications for memory improvement. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2016; 11: 693-707.
20. Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, Benromano T, Scherzer-Attali R, Peled S, Vassar R, Segal D, Gazit E, Frenkel E. Orally administrated cinnamon extract reduces amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PLoS One.* 2011; 6: e16564.
21. George RC, Lew J and Graves DJ. Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: implications of beneficial effects in modulating Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Alzheimers Dis.* 2013; 6: 21 - 40.
22. Krishnan V and Nestler EJ. Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011; 7: 121 - 47.
23. Lucki I. The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behavioural Pharmacol.* 1997; 8: 523.
24. Porsolt RD, LePichon M and Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977; 266: 730 -2.
25. Osanloo N, Najafi-Abedi A, Jafari F, Javid F, Pirpiran M, Jafari MR, Khosravi SA, Behzadi MR, Ranjbaran M and Sahraei H. *Papaver Rhoeas* L. Hydroalcoholic Extract Exacerbates Forced Swimming Test-Induced Depression in Mice. *Basic Clinical Neuroscience* 2016; 7 (3): 195-202.
26. Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA and Graves DJ. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signaling. *Hormone Research in Paediatrics* 1998; 50 (3): 177-82.
27. Amr RA and Maysa EM. Antiulcer effect of cinnamon and chamomile aqueous extracts in rats models. *J. Am. Sci.* 2010; 6: 209-16.
28. Momtaz S, Hassani S, Khan F, Ziaee M and Abdollahi M. Cinnamon; a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacological Res.* 2018; 130: 241-258.



Antidepressant Effect of Cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* L.) Water Extract (CWE) Evaluated by Forced Swimming Test in Mice

Farahbakhsh Sh (M.Sc.)¹, Hatef B (Ph.D.)¹, Akhtari Z (Ph.D.)¹, Bourbour Z (M.Sc.)¹, Sahraei H (Ph.D.)^{1*}

1- Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding author: Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel & Fax: +98-21-26127286

E-mail: h.sahraei@bmsu.ac.ir

Abstract

Background: Few studies have been done considering the effectiveness of aqueous extract of cinnamon in neurological diseases. In previous studies, reducing the pain of hydro-alcoholic cinnamon extract in the second phase (chronic) of the formalin test and reduction of inflammation in animal models as well as in humans following cinnamon administration have been emphasized. There are also studies on the anti-Alzheimer's effects of this extract. However, the effects of CWE of this plant on the incidence of diseases associated with the nervous system, especially depression, have not been investigated.

Objective: In the present study, the effects of CWE on depression induced by forced swimming test (FST) in mice were investigated.

Methods: Cinnamon aqueous extract was obtained by boiling method of cinnamon powder. Male NMRI mice (25-30 g) were used (n=8/group). Different doses of CWE (25, 50, 100, and 200 mg/kg) were administered intraperitoneally to the animals 30 min before the (FST). In addition, fluoxetine (20 mg/kg) was administered to distinct animals as positive control.

Results: Intraperitoneal (50, 100, and 200 mg/kg) injections of CWE significantly reduced the animals' immobilization in a dose-dependent manner which in doses of 100 and 200 mg/kg was similar to fluoxetine effect.

Conclusion: It could be concluded that the CWE can inhibit depression induced by FST in mice. Since the exact composition of the extract is not identified, the exact mechanism(s) by which the extract reduces the FST is not clear.

Keywords: Cinnamon Water Extract (CWE), Depression, Forced Swimming Test

