

بررسی اثرات ضدافسردگی ژل رویال در افسردگی القا شده توسط رزربین در موش های کوچک آزمایشگاهی

رحمت‌اله پرن‌دین^{۱*}، فائزه عباسی^۲

تاریخ دریافت ۱۴۰۱/۱۲/۲۱ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۰۴/۱۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند که برخی از ترکیبات طبیعی دارای اثرات ضدافسردگی هستند. هدف از این تحقیق، بررسی اثرات ژل رویال به‌عنوان یک ماده مغذی ترشحی حاصل از غدد بزاقی زنبورهای عسل کارگر بر برخی رفتارهای افسردگی و ظرفیت آنتی‌اکسیدان و سطح مالون‌دی‌آلدئید مغز در موش‌های سوری که افسردگی در آن‌ها توسط رزربین القا شده بود.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۲ سر موش سوری نر به ۶ گروه ۷ تایی شامل گروه‌های کنترل (نرمال سالین)، رزربین (کنترل منفی)، رزربین+فلوکستین (کنترل مثبت) و سه گروه رزربینی تحت درمان با ژل رویال با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از راه درون صفاقی طبقه‌بندی شدند. جهت بررسی افسردگی از آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن دم که نوعی آزمون درماندگی رفتاری می‌باشند، استفاده شد. همین‌طور ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و سطح مالون‌دی‌آلدئید مغز اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آنالیز واریانس یک‌طرفه در سطح معناداری $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: درمان با رزربین موجب افزایش معنادار مدت‌زمان بی‌حرکتی در هر دو آزمون شنای اجباری و معلق ماندن دم شد. ژل رویال در سطوح ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معناداری مدت‌زمان بی‌حرکتی را در هر دو آزمون رفتاری کاهش داد. رزربین موجب کاهش معنادار ظرفیت آنتی‌اکسیدان و افزایش معنادار سطح مالون‌دی‌آلدئید مغز شد. ژل رویال در سطوح ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور معناداری ظرفیت آنتی‌اکسیدان را افزایش و سطح مالون‌دی‌آلدئید را کاهش داد.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد ژل رویال پتانسیل قابل‌توجهی در کاهش علائم افسردگی و استرس اکسیداتیو مغز دارد، که ممکن است به‌دلیل ترکیبات مغذی آن باشد.

کلیدواژه‌ها: افسردگی، موش سوری نر، استرس اکسیداتیو، رزربین، ژل رویال

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره چهارم، ص ۲۰۵-۱۹۶، تیر ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه: گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، تلفن: ۰۹۱۸۹۹۱۱۱۷۰

Email: rahmatparandin@pnu.ac.ir

مقدمه

باشند، یعنی تقریباً از هر ۲۰ نفر ۱ نفر مبتلا به افسردگی می‌باشد (۲). بر اساس مطالعه ملی بیماری‌ها و آسیب‌ها در ایران، افسردگی، سومین مشکل سلامتی در کشور است (۳). داروهای ضدافسردگی، یک روش درمان اولیه برای افسردگی و همچنین برای بسیاری از اختلالات اضطرابی می‌باشند (۴). طبق تحقیقات اسپنس و همکاران بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۱۲، میزان مصرف داروهای ضدافسردگی در انگلستان ۱۶۵ درصد افزایش داشته است (۵). تقریباً دو سوم بیماران افسرده یا مضطرب به درمان‌های دارویی موجود پاسخ

افسردگی یک اختلال پیچیده پاتولوژیک و مشکلی جدی در بهداشت و سلامت عمومی جامعه است که با علائم روان‌شناختی، نورواندوکرینی و پاتولوژیکی در فرد همراه است. این بیماری یک اختلال روانی ناتوان‌کننده با شیوع زیاد در جوامع مختلف بشری است که تأثیر مهمی بر بروز سایر بیماری‌ها، مرگ‌ومیر، هزینه‌های بالای مراقبتی و اثرات روانی منفی در جامعه دارد (۱). تصور می‌شود که ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان تحت تأثیر اختلالات افسردگی

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

منفی، رزپین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تک دوز داخل صفاقی و ۱۸ ساعت قبل از آغاز تست شنا، گروه ۳: کنترل مثبت، رزپین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ۱۸ ساعت بعد از آن فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تک دوز داخل صفاقی، گروه‌های ۴، ۵ و ۶: رزپین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و ۱۸ ساعت بعد نیز به ترتیب تحت درمان با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ژل رویال به صورت تک دوز و داخل صفاقی قرار گرفتند.

تست شنای اجباری:

این آزمون یک ساعت پس از تزریق فلوکستین و ژل رویال انجام گرفت. در یک آکواریوم شیشه‌ای به ابعاد ۲۵ سانتیمتر طول، ۸ سانتیمتر عرض و به ارتفاع ۱۲ سانتیمتر پر از آب حدوداً ۲۵ درجه سانتی‌گراد، موش‌ها به آرامی از ارتفاع ۲۰ سانتیمتری در آب رها می‌شدند. توقف حرکات دست و پای حیوان به عنوان بی‌حرکت شدن محسوب گردید. کل زمان انجام شنا ۶ دقیقه بود که دو دقیقه اول جهت سازگاری موش با شرایط موجود در نظر گرفته شد و ۴ دقیقه بعد جهت ثبت زمان بی‌حرکتی با کمک کورنومتر برحسب ثانیه لحاظ شد (۱۳).

آزمون تکمیلی معلق ماندن دم:

این آزمون همانند آزمون شنای اجباری نوعی آزمون درماندگی رفتاری (behavioral despair test) می‌باشد. در این آزمون از پایه‌های فلزی ۷۰ سانتی‌متری استفاده شد و با کمک آن موش توسط یک بند ۵۰ سانتیمتری از دم آویزان شد. تست با یک حرکت شدید موش آغاز می‌شد. زمانی که حیوان کاملاً بی‌حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل بود به عنوان زمان بی‌حرکتی در نظر گرفته شد. کل زمان معلق بودن دم در اینجا نیز ۶ دقیقه بود که ۲ دقیقه ابتدایی برای سازگاری موش با محیط و در ۴ دقیقه بعد مدت زمان بی‌حرکتی برحسب ثانیه توسط کورنومتر لحاظ شد (۱۳).

پس از پایان تست‌های رفتاری، موش‌ها عمیقاً با کلروفورم بی‌هوش شده و با استفاده از قیچی، سر موش‌ها جدا شده و جمجمه آن‌ها برداشته شد تا از مغز موش‌ها برای انجام آزمایش‌های بیوشیمیایی استفاده شود.

ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز:

جهت اندازه‌گیری این ظرفیت از محلول‌های زیر استفاده شد. محلول بافر شامل ۱/۵۵ میلی‌لیتر استات سدیم و ۸ میلی‌لیتر اسید استیک غلیظ که با آب مقطر به حجم ۵۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد، محلول کلرید آهن شامل ۲۷۰ میلی‌گرم کلرید آهن که با آب مقطر به حجم ۵۰ میلی‌لیتر رسانده شد و محلول تری‌آزین شامل ۴۷ میلی‌گرم تری‌آزین که در ۴۰ میلی‌لیتر اسید کلریدریک ۴۰ میلی‌مولار حل شد. ۱۰ میلی‌لیتر از محلول بافر، ۱ میلی‌لیتر محلول کلرید آهن و ۱ میلی‌لیتر محلول تری‌آزین باهم مخلوط شدند. سپس

می‌دهند، اما میزان بهبودی نسبی بوده و همراه با اثرات جانبی فیزیولوژیکی می‌باشد. بنابراین درمان افسردگی هنوز نامیدکننده بوده و جهت درمان افسردگی نیاز به کشف داروهای موثرتر با عوارض جانبی کمتر، بیشتر احساس می‌شود (۶). امروزه برخی تحقیقات جهت درمان اختلالات افسردگی متمرکز بر ارزیابی کارایی ترکیبات طبیعی واجد ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانت می‌باشند (۷).

ژل رویال (Royal jelly) ماده‌ای شیری رنگ و لزج است که توسط غدد بزاقی زنبورهای عسل (*Apis mellifera*) کارگر تولید شده و به عنوان غذای ضروری مورد استفاده ملکه و لاروهای جوان زنبور عسل قرار می‌گیرد. آنالیز شیمیایی ژل رویال نشان داده که این ماده یک ترکیب سرشار از مواد مغذی ضروری برای انسان می‌باشد. همین‌طور این ماده به عنوان یک ترکیب فعال زیستی برای سلول‌ها و به افت‌ها شناسایی شده است (۸-۹). ژل رویال یک ترکیب پیچیده حاوی حدود ۷۰-۶۰ درصد آب، ۱۶-۱۰ درصد کربوهیدرات، ۱۵-۱۲ درصد پروتئین خام، ۷-۳ درصد لیپید و غنی از مواد معدنی، ویتامین‌ها، اسیدهای آمینه آزاد و اسیدهای چرب و غیره است (۱۰). این ماده یک آنتی‌اکسیدانت بسیار فعال بوده و قابلیت بالای مهار رادیکال‌های آزاد را دارا می‌باشد. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ژل رویال فعالیت‌های فارماکولوژیکی مختلفی از جمله خواص ضدالتهابی، ضد آماسی، ضد میکروبی، ضد سرطان و تقویت سیستم ایمنی و عصبی را از خود نشان می‌دهد (۱۱-۱۲-۱۳).

با توجه به اینکه که اطلاعات کمی در رابطه با تأثیر ژل رویال بر افسردگی وجود دارد، بر این اساس در مطالعه حاضر ارزیابی اثرات احتمالی ژل رویال در برابر افسردگی ناشی از تزریق رزپین که یک داروی القاکننده افسردگی است در موش‌های کوچک آزمایشگاهی، بررسی می‌گردد.

مواد و روش کار

حیوانات آزمایشگاهی و گروه‌بندی:

در این مطالعه تجربی از تعداد ۴۲ سر موش سوری نر از نژاد Balb/c حدوداً ۳ ماهه و با وزن تقریبی ۲۲-۲۶ گرم تهیه شده از حیوانخانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه استفاده شد. موش‌ها در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی/۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۲±۲ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۳±۵۰ درصد، در قفس‌های پلاستیکی با دسترسی آزاد به آب و غذای یکسان نگاه‌داری شدند. کلیه مراحل انجام آزمایش مطابق آیین نامه کمیته اخلاق زیستی دانشگاه پیام نور (کد کمیته اخلاق: IR.PNU.REC.1401.484) انجام گرفت.

در مجموع موش‌ها به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۷ تایی به صورت زیر تقسیم شدند. گروه ۱: نرمال سالین (کنترل)، گروه ۲: کنترل

۲۵ میکرولیتر از نمونه مغز (نواحی هیپوکمپ و کورتکس فرونتال) هموژنه شده و به ۱/۵ میلی‌لیتر از مخلوط ۳ محلول فوق اضافه شده و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت و جذب نوری آن در طول موج ۵۹۳ نانومتر ثبت گردید (۱۴-۱۵).

تجزیه و تحلیل داده‌های خام جمع‌آوری شده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام شد. جهت تعیین اختلاف معنادار بین گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و جهت مقایسه میانگین‌ها از آزمون توکی با سطح احتمال $p < 0.05$ استفاده شد.

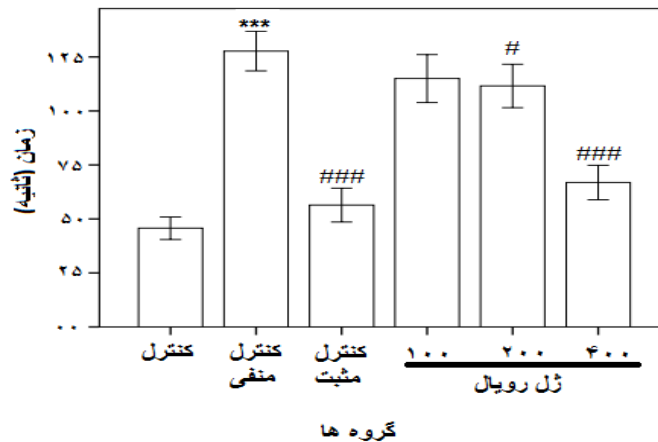
سنجش مالون دی‌آلدئید مغز:

حدود ۱ گرم از بافت مغز (نواحی هیپوکمپ و کورتکس فرونتال) در محلول کلرید پتاسیم ۲/۵ درصد به نسبت وزنی ۱۰ درصد (وزنی-حجمی) هموژنیزه شد و در دمای حدود ۳۷ درجه سانتی‌گراد در یک شیکر به مدت یک ساعت انکوبه شد. پس از آن ۱ میلی‌لیتر تتراکلرواستیک اسید ۵ درصد به همراه ۱ میلی‌لیتر تیوباریتوریک اسید ۶۷ درصد به آن اضافه شد و به خوبی مخلوط شد. سپس به لوله ساتریفوژ منتقل شده و در دور ۲۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه ساتریفوژ شد. پس از آن محلول رویی به لوله دیگری منتقل شده و در حمام آب جوش قرار گرفت و پس از سرد شدن با دستگاه اسپکتروفوتومتر در ۵۳۵ نانومتر جذب نوری آن ثبت شد (۱۴-۱۵).

یافته‌ها

نتایج تست شنای اجباری:

تأثیر تجویز دوزهای مختلف ژل رویال بر مدت‌زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود تزریق رزپین در گروه کنترل منفی ۱۸ ساعت قبل از تست شنای اجباری، مدت‌زمان بی‌حرکتی را به طور معناداری ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل افزایش داد. تجویز ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ ($p < 0.05$) و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($p < 0.001$)، ۱۸ ساعت بعد از تزریق رزپین و یک ساعت قبل از تست شنای اجباری مدت‌زمان بی‌حرکتی را به طور معناداری نسبت به گروه کنترل منفی کاهش داد.



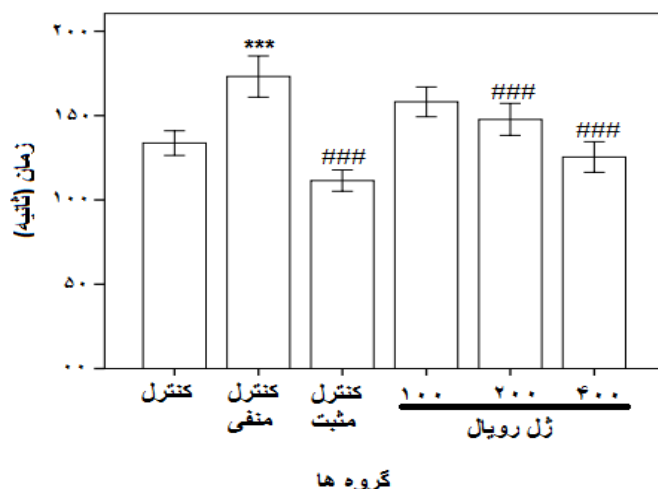
شکل (۱): اثر دوزهای مختلف ژل رویال، رزپین و فلوکستین بر رفتار بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری موش‌های کوچک آزمایشگاهی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است.

** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه کنترل منفی با گروه کنترل. # ($p < 0.05$) و #### ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه کنترل منفی.

نتایج تست معلق ماندن دم:

تأثیر تجویز دوزهای مختلف ژل رویال بر مدت‌زمان بی‌حرکتی در تست معلق ماندن دم در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود تزریق رزپین در گروه کنترل منفی ۱۸ ساعت قبل از انجام این تست، مدت‌زمان بی‌حرکتی را به طور

معناداری ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل افزایش داد. تجویز ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۸ ساعت بعد از تزریق رزپین و یک ساعت قبل از تست شنای اجباری مدت‌زمان بی‌حرکتی را به طور معناداری ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل منفی کاهش داد.



شکل (۲): اثر دوزهای مختلف ژل رویال، رزربین و فلوکستین بر رفتار بی‌حرکتی در آزمون معلق ماندن دم موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است.

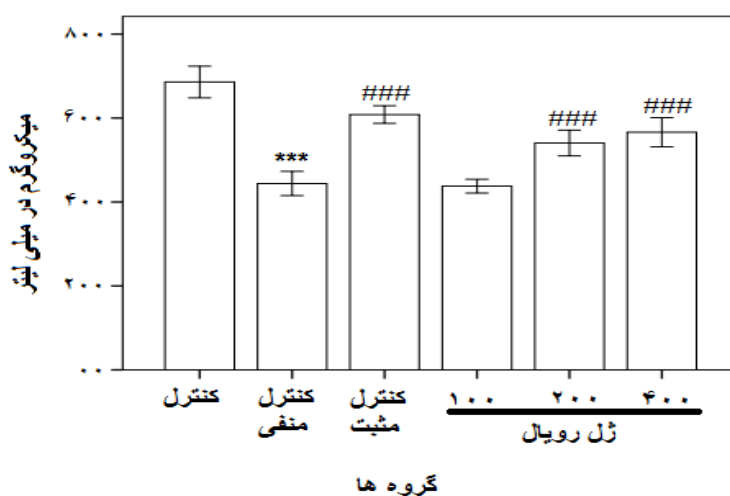
** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه کنترل منفی با گروه کنترل.

($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه کنترل منفی.

معناداری ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل کاهش داد. تجویز ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را به‌طور معناداری ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل منفی افزایش داد.

نتایج سنجش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز:

تأثیر تجویز دوزهای مختلف ژل رویال بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز در شکل شماره ۳ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود گروه کنترل منفی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را به‌طور



شکل (۳): اثر دوزهای مختلف ژل رویال، رزربین و فلوکستین بر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر.

نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است.

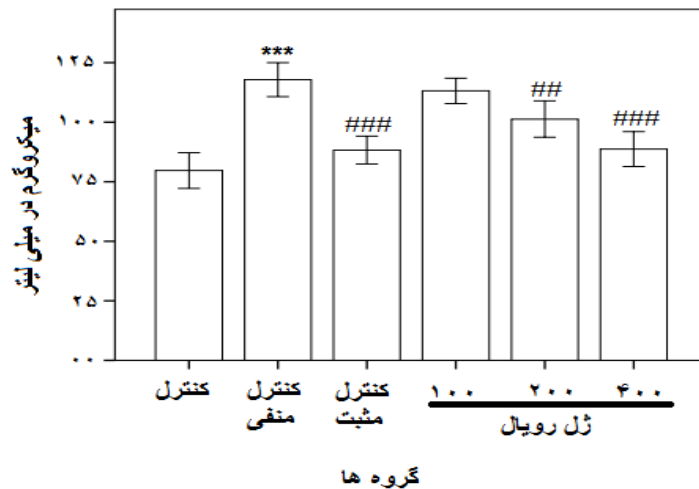
** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه کنترل منفی با گروه کنترل.

($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه کنترل منفی.

نتایج سنجش مالون دی‌آلدئید مغز:

تأثیر تجویز دوزهای مختلف ژل رویال بر میزان مالون دی‌آلدئید مغز در شکل شماره ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود گروه کنترل منفی ۱۸ ساعت قبل از انجام این تست سطح مالون دی‌آلدئید مغز را به‌طور معناداری ($p < 0/001$) نسبت به گروه

کنترل افزایش داد. تجویز ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ ($p < 0/01$) و ۴۰۰ ($p < 0/001$) میلی‌گرم بر کیلوگرم مشابه گروه کنترل مثبت ($p < 0/001$)، سطح مالون دی‌آلدئید مغز را به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل منفی کاهش داد.



شکل (۴): اثر دوزهای مختلف ژل رویال، رزربین و فلوکستین بر سطح مالون دی‌آلدئید مغز موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر. نتایج به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. $** (p < 0/001)$ نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه کنترل منفی با گروه کنترل. $## (p < 0/01)$ و $### (p < 0/001)$ نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه کنترل منفی.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دارای اثرات ضدافسردگی در موش‌های تحت مسمومیت با رزربین می‌باشد. همان‌طور که انتظار می‌رفت تزریق رزربین موجب القای رفتارهای افسردگی شد و مدت‌زمان بی‌حرکتی را در هر دو تست شنای اجباری و تست معلق ماندن دم در موش‌های سوری نر افزایش داد که با مطالعات قبلی هم‌خوانی دارد (۱۳-۱۴-۱۵). در مطالعه حاضر مدت‌زمان بی‌حرکتی توسط فلوکستین و ژل رویال با غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های رزربینه شده کاهش یافت. در مطالعات قبلی اثرات برخی ترکیبات طبیعی از جمله عصاره شبدر قرمز (۱۲)، اسانس بومادران (۱۵)، اسانس اسطوخودوس (۱۶) و بادرنجوبه (۱۷) نتایج مشابهی را در پی داشته‌اند. رزربین یک آلکالوئید مشتق از گیاه راولفیا سرپنتینا (*Rauvolfia serpentina*) گیاهی از خانواده خرزهره

(Apocynaceae) است و به‌عنوان یک مهارکننده بازجذب مونوآمین عمل می‌نماید که با تخلیه مونوآمین‌ها در مغز، قادر به القای علائم افسردگی در جوندگان آزمایشگاهی می‌باشد. از رزربین به‌عنوان یک مدل پیشرفته در القای افسردگی در مطالعات جوندگان آزمایشگاهی استفاده می‌گردد (۱۸). بسیاری از گزارش‌ها نشان می‌دهند که اغلب علائم افسردگی به علت کاهش نوروترانسمیترهای مونوآمین سروتونین، اپینفرین، نوراپینفرین و دوپامین در مغز می‌باشد و اغلب داروهای ضدافسردگی از جمله ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCA)، مهارکننده‌های مونوآمین‌اکسیداز (MAOI) و مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین (SSRI) مثل فلوکستین نیز با افزایش سطوح این نوروترانسمیترها در مغز افسردگی را کاهش می‌دهند (۱۹).

در این مطالعه، القای افسردگی توسط رزربین موجب کاهش معنادار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز و افزایش معنادار سطح مالون دی‌آلدئید مغز شد. تجویز ژل رویال در غلظت‌های ۲۰۰ و ۴۰۰

فرد بنام ۱۰-هیدروکسی-۲-دکانوئیک اسید (10H2DA) نوعی اسید چرب اشباع نشده موجود در ژل رویال باشد. همینطور نشان داده شده که این ترکیب به علت کوچک بودن به سهولت از سدخونی مغزی عبور کرده و نورون‌زایی را تقویت می‌کند (۱۱). ایتو و همکاران نشان دادند که 10H2DA دارای اثرات ضدافسردگی در موش‌ها می‌باشد (۲۶). مطالعات نشان داده‌اند که 10H2DA نورون‌زایی را افزایش می‌دهد و سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) را نیز افزایش می‌دهد (۲۷). مطالعات نشان داده‌اند که احتمالاً استرس با کاهش نورون‌زایی در هیپوکمپ در بیماران افسرده، هیپوکمپ کوچک‌تر از افراد سالم می‌باشد و با تیمار داروهای ضدافسردگی افزایش می‌یابد. همینطور سطح BDNF در هیپوکمپ بیماران افسرده کاهش یافته و با تیمار داروهای ضدافسردگی افزایش می‌یابد (۲۸-۲۹-۳۰-۳۱). داروهای ضدافسردگی سطح رونویسی از BDNF را افزایش می‌دهند (۳۲). همینطور ترانس-۲-دکانوئیک اسید اتیل استر از دیگر ترکیبات موجود در ژل رویال بیان mRNA BDNF و نوروتروفین-۳ و همینطور پروتئین‌های مختص سیناپس از جمله synaptophysin، synapsin-1 و syntaxin را افزایش می‌دهد (۳۳).

در مطالعه دیگری Aslan و همکاران نشان دادند که ژل رویال دارای اثرات بهبود دهنده استرس اکسیداتیو و محافظت از سمیت عصبی است. آن‌ها نشان دادند که تجویز ژل رویال از آسیب نورونی ثانویه پس از آسیب نخاعی در خرگوش می‌کاهد. در این تحقیق محققان دریافتند که ژل رویال از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کرده و سطوح سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانت آنزیمی و غیر آنزیمی را تقویت نموده است. به‌علاوه تیمار ژل رویال به‌طور معناداری تعداد سلول‌های آپوپتوتیک را کاهش داد. این محققان پیشنهاد کردند که سطوح بالای آسکوربیک اسید موجود در ژل رویال ممکن است باعث اثرات محافظت عصبی در مقابله با اثرات استرس اکسیداتیو شده باشد (۳۴). مطالعات نشان داده‌اند که افراد افسرده، کمبود ویتامین C دارند و تجویز ویتامین C در مدل‌های آزمایشگاهی، حیوانی افسردگی را کاهش می‌دهد (۳۵-۳۶).

بنابراین ممکن است بخشی از اثرات مفید ژل رویال در کاهش افسردگی از راه افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانت مغز و افزایش تولید نوروترانسمیترهای مونوآمینین صورت گیرد و ممکن است بخش دیگر آن از راه نورون‌زایی نیز انجام شود که نیاز به تحقیقات بیشتری دارد. در مجموع نتایج این مطالعه نشان داد که ژل رویال در مدل ایجاد افسردگی تحت مسمومیت با رزپین در موش‌های کوچک آزمایشگاهی دارای اثرات ضدافسردگی می‌باشد که این اثرات را احتمالاً به‌واسطه ترکیبات موجود در آن از جمله اسیدهای آمینه پیش‌ساز مونوآمین‌ها، ۱۰-هیدروکسی-۲-دکانوئیک اسید، ویتامین

میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز مشابه با داروی فلوکستین موجب افزایش معنادار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز و کاهش سطح مالون دی‌آلدئید (یک مارکر پراکسیداسیون لیپیدی) مغز موش‌های رزپینه شد. در برخی مطالعات قبلی رزپین موجب کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش آنزیم‌های اکسیدانی شده است. در مطالعه‌ای تزریق رزپین با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از جمله سوپراکسیداز دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون ردوکتاز (GSH) موجب القای استرس اکسیداسیون در مغز موش‌های سوری شد (۲۰). در مطالعات دیگری تزریق رزپین علاوه بر افزایش مدت‌زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری و القای افسردگی موجب افزایش مالون دی‌آلدئید در مغز موش‌ها شده است (۱۲-۱۶). در یک مطالعه انسانی نیز مشاهده شده که بیماران دچار افسردگی، دارای سطح پراکسیداسیون لیپیدی بیشتر و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کمتری در مقایسه با افراد سالم می‌باشند (۲۱).

ژل رویال یک ماده مغذی و سرشار از ترکیبات مختلف مفید برای انسان است. ژل رویال به‌عنوان یک ماده غنی از پروتئین و اسیدهای آمینه به‌ویژه اسیدهای آمینه ضروری است که دارای کارکرد قابل‌توجه فارماکولوژیکی و در ارتقا سلامتی انسان است. از جمله اسیدهای آمینه‌ای که به مقدار قابل‌توجهی در ژل رویال وجود دارند تیروزین و فنیل‌الانین به‌عنوان پیش‌ساز نوروترانسمیترهای مونوآمینین دوپامین و اپینفرین و اسیدآمینه ضروری تریپتوفان که به‌عنوان پیش‌ساز سروتونین و همینطور در سنتز کوانزیم‌هایی مثل نیاسین مؤثر است. ساساکی نشان داد که رویال ژل نه تنها دارای مقادیر قابل‌توجهی از اسیدآمینه ضروری تیروزین می‌باشد بلکه دارای اسیدهای آمینه دیگری است که می‌توانند به تیروزین تبدیل شوند (۲۲). پیرزانوسکا و همکاران نشان دادند که ژل رویال علاوه بر بهبود حافظه فضایی در رت‌های نر، سطح مونوآمین‌های سروتونین و دوپامین و متابولیت‌های آن‌ها را در کورتکس پری‌فرونال و استریاتوم افزایش می‌دهد (۲۳). بنابراین ژل رویال ممکن است با افزایش سطح مونوآمین‌های مغز افسردگی را کاهش دهد. به‌علاوه هانوری و همکاران نشان دادند که ژل رویال دارای ترکیباتی است که تمایز همه انواع سلول‌های مغزی را تسهیل می‌کند و با اثر بر تقویت طولانی‌مدت هیپوکمپ، بازیابی مهارت‌های شناختی در موش را تقویت می‌کند (۲۴-۲۵).

در تحقیق دیگری نشان داده شد که تجویز ژل رویال در رت‌های تحت مسمومیت نوروتوکسیک با tartrazine (نوعی رنگ مصنوعی با کاربرد در صنایع غذایی) دارای پتانسیل افزایش دهنده سطح نوروترانسمیترهای مونوآمینین بوده و همینطور ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی مغز موش‌ها نیز افزایش یافت. این محققان بیان کردند که ممکن است این خاصیت مربوط به یک ترکیب منحصر به

آنتی‌اکسیدانی و ضدافسردگی ژل رویال نشان داد که مصرف ژل رویال قابلیت تعدیل خلق را در مدل حاضر دارد و می‌تواند به‌عنوان یک روش سودمند مورد استفاده قرار گیرد. مطالعه حاضر ارزش زیادی در مطالعات ضدافسردگی دارد و در آینده با مطالعات بیشتر ممکن است از ژل رویال به‌عنوان یک مکمل غذایی یا دارویی در جهت درمان علائم اختلالات افسردگی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی می‌باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه پیام نور انجام شده است، بدینوسیله از تمام افرادی که در انجام این تحقیق همکاری نموده‌اند کمال تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

C و غیره دارا می‌باشد که نیاز به تحقیقات بیشتری دارند. مطابق با پیش‌بینی‌های مطالعات اخیر نتایج ما نشان داد که ژل رویال اثرات مفیدی بر کاهش اختلالات افسردگی ایجاد شده توسط رزوپین دارد و ممکن است بتواند به‌عنوان ابزاری نوید بخش برای تقویت عملکرد عصبی و در نتیجه بهبود فرآیندهای عصبی، حافظه و شناخت و خلق و خو باشد. از آنجایی که طی این مطالعه مشخص گردید تجویز رزوپین سبب بروز رفتارهای شبه افسردگی و اضطرابی در موش‌های آزمایشگاهی می‌گردد؛ لذا مدل تخریب عصبی القا شده با رزوپین می‌تواند به‌عنوان یک مدل پایدار در مطالعه اختلالات رفتاری ناشی از بیماری افسردگی مورد بررسی قرار گیرد و مدل معتبری برای بررسی فرضیات آن باشد همچنین مطالعه حاضر با بررسی اثر

References:

1. Kukuia KKE, Mante PK, Woode E, Ameyaw EO, Adongo DW. Antidepressant effects of *mallothus oppositifolius* in acute murine models. *Int Sch Res Not* 2014;2014. <https://doi.org/10.1155/2014/324063>
2. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5(6):357-68.
3. Montazeri A, Mousavi SJ, Omidvari S, Tavousi M, Hashemi A, Rostami T. Depression in Iran: a systematic review of the literature (2000-2010). *Payesh* 2013;12(6):567-94.
4. Spence R, Roberts A, Ariti C, Bardsley M. Focus on: antidepressant prescribing. *Heal Found Nuff Trust* 2014
5. Onasanwo SA, Chatterjee M, Palit G. Antidepressant and anxiolytic potentials of dichloromethane fraction from *Hedranthera barteri*. *Afr J Biomed Res* 2010;13(1):76-81.
6. de Oliveira MR, Chenet AL, Duarte AR, Scaini G, Quevedo J. Molecular mechanisms underlying the anti-depressant effects of resveratrol: a review. *Mol Neurobiol* 2018;55:4543-59. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0680-6>
7. Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complement Altern Med* 2009;9(1):1-9. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-9-4>
8. Hashimoto M, Kanda M, Ikeno K, Hayashi Y, Nakamura T, Ogawa Y, et al. Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69(4):800-5. <https://doi.org/10.1271/bbb.69.800>
9. Sofiabadi M, Esmaceli M, Haghdoost-Yazdi H, Aali M. The effect of royal jelly on the learning and memory of streptozotocin-diabetic male rats. *J Ardabil Univ Med Sci* 2017;17(3):324-33.
10. Jie H, Li PM, Zhao GJ, Feng XL, Zeng DJ, Zhang CL, et al. Amino acid composition of royal jelly harvested at different times after larval transfer. *Genet Mol Res* 2016;15(3). <https://doi.org/10.4238/gmr.15038306>
11. Mohamed AA-R, Galal AAA, Elewa YHA. Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. *Acta Histochem* 2015;117(7):649-58. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.07.002>
12. Rabiei Z, Movahedi E, Rafeian Kopaei M, Lorigooini Z. Antidepressant effects of *Trifolium pratense* hydroalcoholic extract in mice. *Iran J*

- Physiol Pharmacol 2018;2(1):24–33.
13. Rabiei Z, Mokhtari S, Babaei F, Rafieian-Kopaei M. Effect of kombucha tea on depression and motor activity in mice. *J Med Plants* 2017;16(61):156–66.
 14. Samani BH, Khoshtaghaza MH, Lorigooini Z, Minaei S, Zareiforouh H. Analysis of the combinative effect of ultrasound and microwave power on *Saccharomyces cerevisiae* in orange juice processing. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2015;32:110–5. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2015.09.015>
 15. Lori-Gooini Z, Rabiei Z, Farhadi B, Bijad E, Azomon E, Rafieian-Kopaei M. Investigation of chemical compounds and effects of *Achilea wilhelmsii* L essential oil on antioxidant and malondialdehyde levels of serum and brains of reserpinized mice. *Iran J Physiol Pharmacol* 2018;2(3):166–76.
 16. Hashemi SF, Namjou A, Ghasemi PA, Lorigooini Z, Rafieian KM, Gholami AM. Antidepressant-like effect of *Lavandula angustifolia* Mill and *Citrus aurantium* Duh essential oils with forced swimming test in reserpinized mice balb/c. 2017
 17. Emamghoreishi M, Talebianpour MS. Antidepressant effect of *Melissa officinalis* in the forced swimming test. *DARU J Pharm Sci* 2015;17(1):42–7.
 18. Ikram H, Haleem DJ. Repeated treatment with reserpine as a progressive animal model of depression. *Pak J Pharm Sci* 2017;30(3).
 19. Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015;23(1):1. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
 20. Dwivedi G, Tomar V. Protective effect of *Ipomoea aquatica* against reserpine induced oxidative stress in brain using mice. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016;5(5):2123–9. <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20163248>
 21. Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatanserver E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007;22(2):67–73. <https://doi.org/10.1002/hup.829>
 22. Sasaki K. Nutrition and dopamine: An intake of tyrosine in royal jelly can affect the brain levels of dopamine in male honeybees (*Apis mellifera* L.). *J Insect Physiol* 2016;87:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.jinsphys.2016.02.003>
 23. Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Graikou K, Chinou I, et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *J Ethnopharmacol* 2014;155(1):343–51. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.032>
 24. Hattori N, Ohta S, Sakamoto T, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evidence-based Complement Altern Med* 2011;2011. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep029>
 25. Hattori N, Nomoto H, Mishima S, Inagaki S, Goto M, Sako M, et al. Identification of AMP N1-oxide in royal jelly as a component neurotrophic toward cultured rat pheochromocytoma PC12 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70(4):897–906. <https://doi.org/10.1271/bbb.70.897>
 26. Ito S, Nitta Y, Fukumitsu H, Soumiya H, Ikeno K, Nakamura T, et al. Antidepressant-like activity of 10-hydroxy-trans-2-decenoic acid, a unique unsaturated fatty acid of royal jelly, in stress-inducible depression-like mouse model. *Evidence-Based Complement Altern Med* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/139140>
 27. Ito H, Nakajima A, Nomoto H, Furukawa S. Neurotrophins facilitate neuronal differentiation of cultured neural stem cells via induction of mRNA

- expression of basic helix-loop-helix transcription factors Mash1 and Math1. *J Neurosci Res* 2003;71(5):648–58.
<https://doi.org/10.1002/jnr.10532>
28. Gould E, Reeves AJ, Graziano MSA, Gross CG. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science* 1999;286(5439):548–52.
<https://doi.org/10.1126/science.286.5439.548>
29. Sheline YI. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry* 2000;48(8):791–800.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00994-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00994-x)
30. Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20(24):9104–10.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-24-09104.2000>
31. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(7):597–606.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830190015002>
32. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56(1):131–7.
[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(96\)00169-4](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(96)00169-4)
33. Makino A, Iinuma M, Fukumitsu H, Soumiya H, Furukawa Y, Furukawa S. 2-Decenoic acid ethyl ester possesses neurotrophin-like activities to facilitate intracellular signals and increase synapse-specific proteins in neurons cultured from embryonic rat brain. *Biomed Res* 2010;31(6):379–86.
<https://doi.org/10.2220/biomedres.31.379>
34. Aslan A, Cemek M, Buyukokuroglu ME, Altunbas K, Bas O, Yurumez Y. Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. *Food Chem Toxicol* 2012;50(7):2554–9.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.04.018>
35. Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N. Efficacy of supplementary vitamins C and E on anxiety, depression and stress in type 2 diabetic patients: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *Pak J Biol Sci* 2013;16(22):1597–600.
<https://doi.org/10.3923/pjbs.2013.1597.1600>
36. Cocchi P, Silenzi M, Calabri G, Salvi G. Antidepressant effect of vitamin C. *Pediatrics* 1980;65(4):862–3.
<https://doi.org/10.1542/peds.65.4.862>

ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF ROYAL JELLY USING MICE MODEL OF DEPRESSION INDUCED BY RESERPINE

Rahmatollah Parandin^{*1}, Faezeh Abbasi²

Received: 12 March, 2023; Accepted: 01 July, 2023

Abstract

Background & Aims: The studies have shown that some natural components have antidepressant effects. The aim of this study was to investigate the effects of administration of royal jelly as a secretion nutrient derived from the salivary glands of worker bees on some depressive behaviors, total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA) level in mice in which depression was induced by Reserpine.

Materials & Methods: In this experimental study, 42 male mice were divided into 6 groups of 7, including control (normal saline), reserpine (negative control), fluoxetine (positive control), and three reserpine groups treated with 100, 200, and 400 mg/kg of royal jelly via the intraperitoneal route. In order to investigate depression, forced swimming and tail suspension tests which are forms of behavioral despair were used. Brain TAC and MDA levels were also determined. The data were analyzed by SPSS statistical software and OneWay ANOVA test at a significance level of $p < 0.05$.

Results: Reserpine treatment significantly increased the time of immobility in the forced swimming and tail suspension tests. Royal jelly significantly reduced the immobility time in both behavioral tests at 200 and 400 mg/kg doses. Reserpine treatment significantly decreased brain TAC and increased MDA levels in the brain. Royal jelly at 200 and 400 mg/kg significantly increased brain TAC and reduced the MDA level.

Conclusion: It seems that the royal jelly has a significant potential in reducing symptoms of depression and brain oxidative stress, which may be due to its ingredients.

Keywords: Depression, Male Mice, Oxidative Stress, Reserpine, Royal Jelly

Address: Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

Tel: +989189911170

E-mail: rahmatparandin@pnu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2023: 34(4): 205 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

² Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran