IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۱، دوره ۶، پیاپی ۱۶، صفحه ۱۲۷-۱۱۸

مقاله پژوهشی

اثرات ضداضطرابی منتول در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع در موش سوری: دخیل بودن مسیر گابائرژیک

محدثه ابوحسینی‌طبری[1*]، حکیمه گاوزن [1]

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران

دریافت: ۱۲ خرداد ۱۴۰۱ پذیرش: ۲۰ تیر ۱۴۰۱

چکیده

زمینه و هدف: منتول یک منوترپن و جزء اصلی اسانس گیاهان خانواده نعناع می‌باشد. اثرات آرامبخشی و ضداضطرابی این ترکیب پیشتر گزارش شده است اما مکانیسم دخیل در اثر ضداضطرابی آن هنوز مشخص نشده است. در این مطالعه، اثرات تجویز سیستمیک منتول در تست فضای باز و ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع، همچنین مکانیسم احتمالی تاثیر ضداضطرابی آن در موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: در مرحله اول این مطالعه، موش‌های سوری در ۸ گروه مجزا دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم از منتول، دیازپام و بوسپیرون را سی دقیقه پیش از تست‌های رفتاری بررسی اضطراب دریافت نمودند. بر مبنای نتایج، ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم بعنوان دوز موثر منتول تعیین گردید. در مرحله دوم، برای تعیین مکانیسم دخیل در اثر ضداضطرابی منتول از تجویز داروهای فلومازنیل به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و وی ۱۰۰۶۳۵ به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی استفاده شد.

یافته‌ها: مطالعه حاضر نشان داد که منتول به‌ویژه در دوز ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم به‌صورت معنی‌داری تعداد خطوط طی شده، رفتار نظافت‌کردن و ایستادن روی پاهای عقب را درتست فضای باز کاهش و میزان ورود به بازوی باز و زمان حضور در بازوی باز را در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع افزایش می‌دهد ($p < ۰/۰۵$). تجویز فلومازنیل منجر به معکوس‌شدن این اثرات در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع گردید درحالی‌که وی ۱۰۰۶۳۵ تأثیری بر اثرات منتول نداشت.

نتیجه‌گیری: احتمالاً منتول ازطریق مسیر بنزودیازپینی و نه سروتونینی اثرات ضداضطرابی خود را در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع اعمال می‌نماید.

واژه‌های کلیدی: بنزودیازپینی، سروتونین، فلومازنیل، گابا، منتول

مقدمه

اختلالات اضطرابی از شایع‌ترین اختلالات روانی محسوب می‌شوند که همه گروه‌های سنی را می‌توانند تحت تاثیر قرار دهند. براساس گزارش سازمان بهداشت جهانی، حدود ۲۶۴ میلیون نفر در سراسر جهان از اختلالات اضطرابی رنج می‌برند که نشان‌دهنده افزایش این میزان در دهه اخیر است [۱]. درحال‌حاضر، دارودرمانی رایج‌ترین درمان اختلالات اضطرابی است که علاوه بر هزینه‌های درمان چندین عارضه جانبی نامطلوب از جمله تأخیر در شروع اثرگذاری، آرام‌بخشی و وابستگی را بر بیماران تحمیل می‌کند [۲]. مهم‌تر این‌که یک مطالعه مروری اخیر نشان داد که تنها ۶۰ تا ۸۵ درصد از بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی به درمان‌های بیولوژیکی و روان‌شناختی فعلی پاسخ می‌دهند (حداقل ۵۰ درصد بهبود را تجربه می‌کنند). علاوه‌براین، تنها حدود نیمی از پاسخ دهندگان به بهبودی کامل می‌رسند. با این وجود، پیشرفت‌های محدودی در ۳۰ سال گذشته در مدیریت دارویی اختلالات مرتبط با اضطراب و استرس رخ داده است [۳].

در سال‌های اخیر، محققین بسیاری بر روی منابع طبیعی برای دستیابی به ترکیبات پیشرو جدید برای درمان اختلالات اضطرابی مطالعه نموده‌اند. چندین ترکیب بیولوژیکی مشتق‌شده از گیاهان دارای اثرات ضداضطرابی گزارش شده اند [۶-۴].

* نویسنده مسئول مکاتبات: m.abouhosseini@ausmt.ac.ir (ORCID: 0000-0002-5930-4979)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

یک مطالعه جامع پیش‌بالینی نشان داد که مواد شیمیایی مشتق شده از گیاهان مانند آلکالوئیدها، ترپن‌ها، فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، لیگنان‌ها، و ساپونین‌ها در مدل‌های مختلف رفتار شبه‌اضطرابی، دارای خواص ضداضطرابی هستند [۷]. ترپن‌ها دسته مهمی از ترکیبات تولیدشده توسط گیاهان هستند، ترپن‌ها ترکیبات آلی هستند که از بلوک‌های سازنده هیدروکربنی ساخته شده اند. منتول یک مونوترپن الکلی است که به‌عنوان یک ماده اصلی در اسانس‌های نعناع[۱] و نعناع فلفلی[۲] یافت می‌شود و عامل مزه و بوی خنک‌کننده در این گیاهان است. اعضای جنس نعناع منبع اصلی منتول می‌باشند و از دیرباز به اهداف درمانی کشت و استفاده می‌شدند [۸]. منتول دارای فعالیت‌های بیولوژیک متعدد از جمله اثرات ضد دردی [۹]، ضدالتهابی [۱۰] و ضدمیکروبی [۱۱] می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که منتول به‌صورت استنشاقی موجب اثرات آرام‌بخشی و درصورت تجویز به‌صورت خوراکی منجر به اثرات ضداضطرابی در مدل موش سوری می‌شود [۱۳, ۱۲]. نقش سیستم گابائرژیک در تنظیم رفتار به‌طور گسترده در مدار ترس و اضطراب مورد مطالعه قرار گرفته است. نورون‌های گابا نقشی کلیدی در کسب، ذخیره و ازبین‌رفتن ترس دارند [۱۴]. شواهد به اثبات رسانده اند که گابا یک واسطه تنظیم‌کننده بسیار مهم برای حالت‌های اضطرابی است. افزایش انتقال گابا به واسطه تحریک دارویی (بنزودیازپین ها) منجر به اثرات ضد اضطرابی می‌شود در حالی که کاهش انتقال گابا با تجویز آنتاگونیست بنزودیازپینی (فلومازنیل[۳])، اضطراب را تسریع می‌کند. مطالعات ژنتیک و فارماکولوژیک اختلال در عملکرد گیرنده گابا را به‌عنوان یک علت زمینه‌ای اصلی سبب ساز هر دو اختلال اضطراب و افسردگی معرفی می‌نمایند [۱۵]. نقش واسطه عصبی سروتونین در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک ازجمله خواب و خلق و خو نشان داده شده است. سیستم سروتونرژیک یکی از اهداف مهم در درمان برخی اختلالات روانپزشکی از جمله افسردگی و اضطراب است [۱۶].

البیشی[۴] و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که تجویز خوراکی منتول با دوز ۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم در موش‌هایی که تحت تاثیر دوره‌های حاد و مزمن استرس بوده‌اند منجر به کاهش سطح کورتیزول سرم، کاهش زمان بی‌حرکت ماندن در تست شنای اجباری و افزایش ورود به بازوی باز در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع[۵] شده است [۱۳]. گرچه مطالعه البیشی و همکارانش اثرات ضداضطرابی منتول را در موش سوری شرح داده است، اما مکانیسم دخیل در اثر ضداضطرابی آن تاکنون گزارش نشده است.

مطالعه حاضر به هدف شناسایی اثرات ضد اضطرابی منتول درتجویز به‌صورت تزریق داخل صفاقی در تست‌های فضای باز[۶] و ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع، همچنین بررسی مکانیسم‌های دخیل در آن ازطریق پیش تجویز فلومازنیل، بلوک گیرنده‌های گابا بنزودیازپینی، و وی۱۰۰۶۳۵[۷]، بلوک گیرنده‌های سروتونینی نوع آ، در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع انجام شده است.

مواد و روش‌ها

داروهای مورد استفاده

منتول، بوسپیرون[۸] و وی ۱۰۰۶۳۵ از شرکت سیگما آلدریچ (آلمان) خریداری شدند. دیازپام[۹] از داروسازی کاسپین تامین (ایران) تهیه گردید. فلومازنیل (آنگزات، هوفمن لاروش، سوئیس) به‌عنوان هدیه از کلینیک دامپزشکی تهرانی (بابل، ایران) دریافت گردید.

حیوانات مورد استفاده و نگهداری آن‌ها

در این مطالعه، از موش‌های نر سوری آلبینوی سوئیسی با میانگین وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم (خریداری شده از انستیتو پاستور ایران، پژوهشکده شمال کشور، مازندران، آمل) استفاده شد. موش‌ها در دمای ۲۵-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۱۰٪ ± ۵۰٪ در چرخه ۱۲ ساعت روشنایی مصنوعی/۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. طراحی مطالعه و انجام آزمایشات با رعایت مقررات و ضوابط رفاه حیوانات اتحادیه اروپا انجام شده است. پروتکل تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل با کد اخلاق ۹۹-۱۲۱ تایید شده است.

[1] *Mentha canadensis* L.
[2] *Mentha x piperita* L.
[3] Flumazenil
[4] Albishi
[5] Elevated plus maze
[6] Open field test
[7] WAY100635
[8] Buspirone
[9] Diazepam

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

گروه‌بندی حیوانات، تجویز داروها و طراحی تحقیق

تمامی تجویزها به‌صورت تزریق داخل‌صفاقی با حجم ۰/۱ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰ گرم وزن بدن موش‌ها انجام شد. در مطالعه حاضر، از دیازپام با دوز ۱ میلیگرم بر کیلوگرم، بوسپیرون ۱۰ میلیگرم بر کیلوگرم، فلومازنیل ۳ میلیگرم بر کیلوگرم، وی۱۰۰۶۳۵ ۳ میلیگرم بر کیلوگرم استفاده شد [۲]. دیازپام به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی، بوسپیرون آگونیست گیرنده‌های سروتونینی، فلومازنیل به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و وی۱۰۰۶۳۵ آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی استفاده شدند. منتول در دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم تجویز شد. دوزها بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شدند [۱۷]. به‌جهت افزایش حلالیت منتول در سالین از توئین ۸۰[10] (۰/۱ ٪) استفاده شد.

مرحله اول مطالعه: برای ارزیابی اثر ضداضطرابی منتول، تعداد ۴۸ سر موش سوری به‌طور تصادفی به هشت گروه تقسیم شدند. گروه‌ها شامل: شاهد (دریافت کننده سالین)، دیازپام (دریافت‌کننده دیازپام)، بوسپیرون (دریافت‌کننده بوسپیرون) و منتول ۵ ، ۱۰ ، ۲۰ ، ۵۰ و ۱۰۰ (به ترتیب دریافت‌کننده ۵، ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم منتول) بوده‌اند. تمامی تجویزها ۳۰ دقیقه قبل از آزمایش رفتاری شامل تست‌های فضای باز و ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع انجام شد. بر مبنای نتایج مرحله اول مطالعه، دوز موثر ضداضطرابی منتول تعیین گردید تا در مرحله بعد مکانیسم دخیل در اثر آن مورد بررسی قرار گیرد.

مرحله دوم مطالعه: برای تعیین مکانیسم دخیل در فعالیت ضداضطرابی منتول، آنتاگونیسم انتقال گابائرژیک و سروتونرژیک، به‌ترتیب پیش تیمار با فلومازنیل و وی ۱۰۰۶۳۵ انجام شد. برای این بررسی، تعداد ۶۰ سر موش سوری به ۱۲ گروه تقسیم شدند.گروه‌ها شامل: سالین + سالین، سالین + دیازپام، سالین + منتول، سالین + بوسپیرون، سالین+ فلومازنیل، سالین + وی۱۰۰۶۳۵، فلومازنیل + دیازپام، وی ۱۰۰۶۳۵ + بوسپیرون ، فلومازنیل + بوسپیرون، وی۱۰۰۶۳۵ + دیازپام، وی ۱۰۰۶۳۵ + منتول، فلومازنیل + منتول بودند. ۱۵ دقیقه فاصله میان دو تزریق متوالی وجود داشت و ۳۰ دقیقه پس از تزریق دوم، تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع انجام شد.

نحوه ارزیابی اثرات: اثرات ضد اضطرابی با استفاده از دستگاه ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع مورد سنجش قرار گرفت. این آزمون به‌طور گسترده برای سنجش رفتار شبه‌اضطرابی در جوندگان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۸]. دستگاه موش شامل دو بازوی باز (۳۰ × ۵ سانتی‌متر مربع) و دو بازوی بسته (۳۰ × ۵ × ۲۵ سانتی‌متر مکعب) می‌باشد که توسط یک بخش مرکزی ۵ × ۵ سانتی‌مترمربع به یکدیگر متصل شده اند. برای انجام این تست موش در مرکز دستگاه قرار داده شده درحالی‌که سر حیوان به سمت یکی از بازوهای بسته قرار داشت، سپس پارامترهایی مانند تعداد ورود به بازوهای باز و بسته و زمان صرف شده در هر یک از آن‌ها به‌مدت ۵ دقیقه ثبت شد. در تست فضای باز ارزیابی فعالیت کلی حرکتی و رفتار شبه‌اضطرابی در موش با دستگاه فضای باز انجام می‌شود. این دستگاه شامل یک شیشه اکریلیک (۳۰ × ۳۰ × ۱۵ سانتی‌متر) است که به نه مربع تقسیم شده است. برای آزمایش، هر موش در مربع مرکزی قرار داده شده و تعداد مربع‌هایی که با چهار پنجه طی شده‌اند در مدت‌زمان ۵ دقیقه اندازه‌گیری شد [۱۹]. همچنین تعداد رفتارهایی مانند نظافت و ایستادن روی پاهای عقب ثبت شدند. پس از هر آزمایش، دستگاه‌ها با محلول اتانول ۷۰ درصد پاک شدند تا آثار باقی مانده از حیوان قبلی از بین برود.

نحوه ارائه داده‌ها و آنالیز آماری

نتایج حاصله برای هر گروه از داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده‌اند. برای بررسی اختلاف میانگین میان گروه‌های مختلف ابتدا از آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد و هرگاه که مقایسه بین گروه‌ها با هم مجاز شد، تست تعقیبی استودنت–نیومن–کولس استفاده شد. در هر دو مرحله از آنالیز، مقادیر $p < ۰/۰۵$ بعنوان معنی‌دار درنظر گرفته شد. برای انجام محاسبات، آنالیز آماری و طراحی تصاویر، از نرم‌افزارهای اس‌پی‌اس‌اس نسخه ۲۳ و مایکروسافت اکسل بهره‌برداری شد.

یافته‌ها

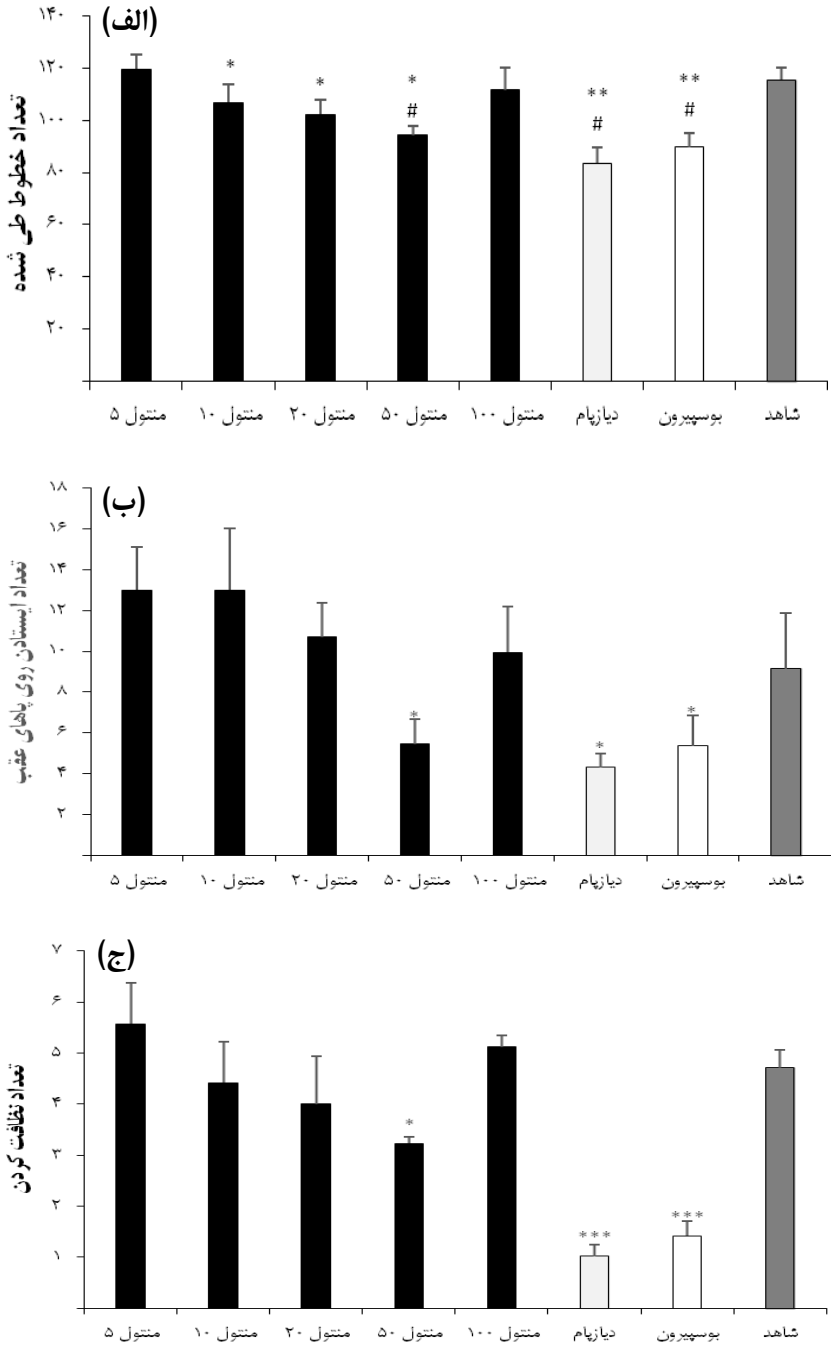
نتایج ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع

بررسی اثر ض اضطرابی در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع در

[10] Tween 80

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

گروه‌های مختلف دریافت‌کننده منتول در مقایسه با گروه شاهد، دیازپام و بوسپیرون در نمودار ۱ نشان داده شده است. همانطور که در نمودار ۱الف مشاهده می‌شود منتول در دوز ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم در موجب افزایش تعداد ورود به بازوی باز در موش‌های تحت تیمار در مقایسه با گروه شاهد و دوزهای ۵، ۱۰، ۲۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم منتول شده است ($p < ۰/۰۵$)، هرچند که در مقایسه با بوسپیرون و دیازپام این افزایش معنی دار نبوده است ($p > ۰/۰۵$). در نمودار ۱ب میزان زمان حضور در بازوی باز در تیمار با منتول در مقایسه با دیازپام و بوسپیرون نشان داده شده است. اثر دوزهای ۱۰، ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم منتول در مقایسه با گروه شاهد معنی‌دار بوده است ($p < ۰/۰۵$).



نمودار ۱– اثر منتول، بوسپیرون و دیازپام بر تعداد خطوط طی شده (الف) ، ایستادن روی پای عقب (ب) و نظافت کردن (ج) در تست فضای باز. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۵$ ؛ ***: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۰۱$.

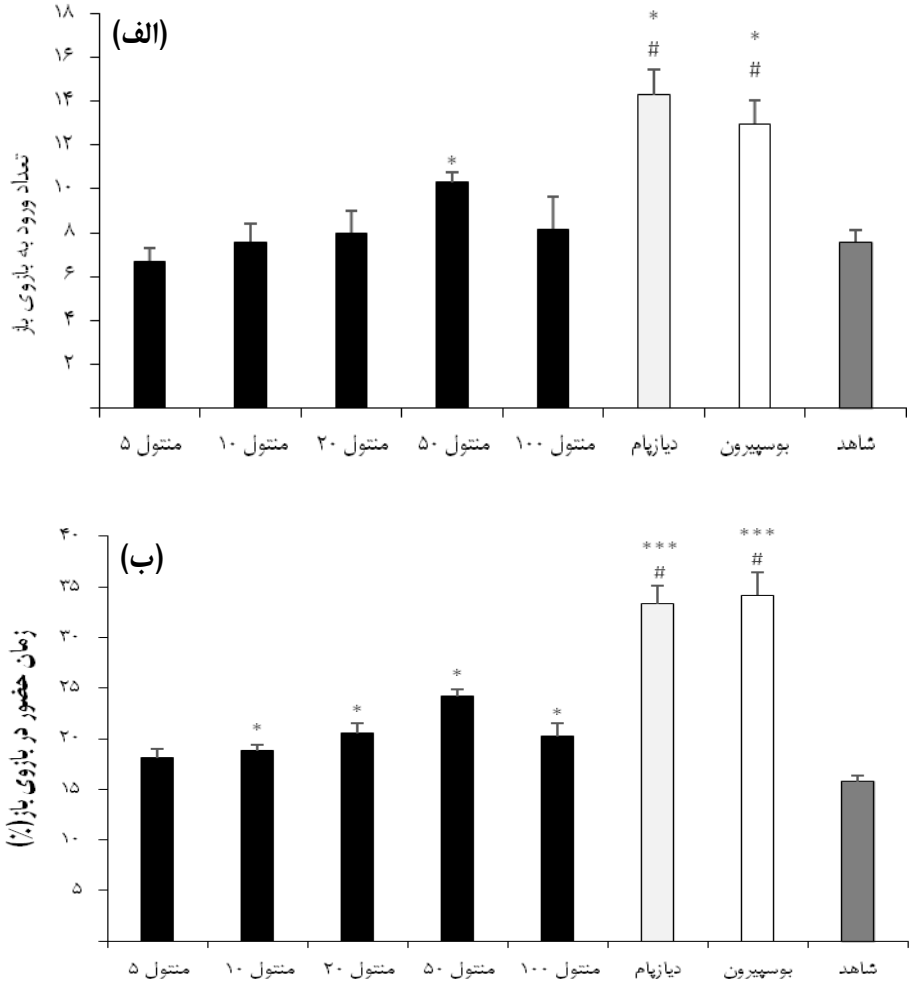
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

نتایج تست فضای باز

تاثیر تیمار با منتول در تست فضای باز در نمودار ۲ نشان داده شده است. تیمار با دوز ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم منتول موجب کاهش معنی‌دار تعداد خطوط طی شده در مقایسه با سایر دوزها گردید (نمودار ۲الف) ($p < ۰/۰۵$)، تعداد ایستادن بر روی پای عقب در گروه‌های منتول ۵۰، دیازپام و بوسپیرون در مقایسه با گروه‌های دیگر کاهش را نشان می‌دهد، اختلاف میان منتول ۵۰ با بوسپیرون و دیازپام معنی‌دار نبوده است (نمودار ۲ب) ($p > ۰/۰۵$). تعداد رفتار ثبت‌شده برای نظافت‌کردن موش‌های تیمارشده با منتول ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم در مقایسه با سایر دوزهای تجویز شده منتول به میزان معنی‌داری کاهش نشان داده است ($p < ۰/۰۵$). بر پایه این نتایج، دوز منتول ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم به‌عنوان دوز موثر برای بررسی مکانیسمی در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع انتخاب شد.

نتایج بررسی مکانیسمی اثر ضد اضطرابی منتول

در بررسی مکانیسم دخیل در اثر ضد اضطرابی منتول، پیش تجویز وی ۱۰۰۶۳۵ موجب کاهش معنی دار تعداد ورود به بازوی باز در گروه وی ۱۰۰۶۳۵+ بوسپیرون در مقایسه با گروه سالین + بوسپیرون شد و پیش تجویز فلومازنیل در موش های گروه فلومازنیل + دیازپام منجر به اثر کاهشی معنی‌دار در مقایسه با گروه سالین + دیازپام گردید ($p < ۰/۰۵$) (نمودار ۳الف). ازسوی‌دیگر، زمان حضور در بازوی باز در گروه‌های سالین + دیازپام، سالین + بوسپیرون، سالین + منتول،



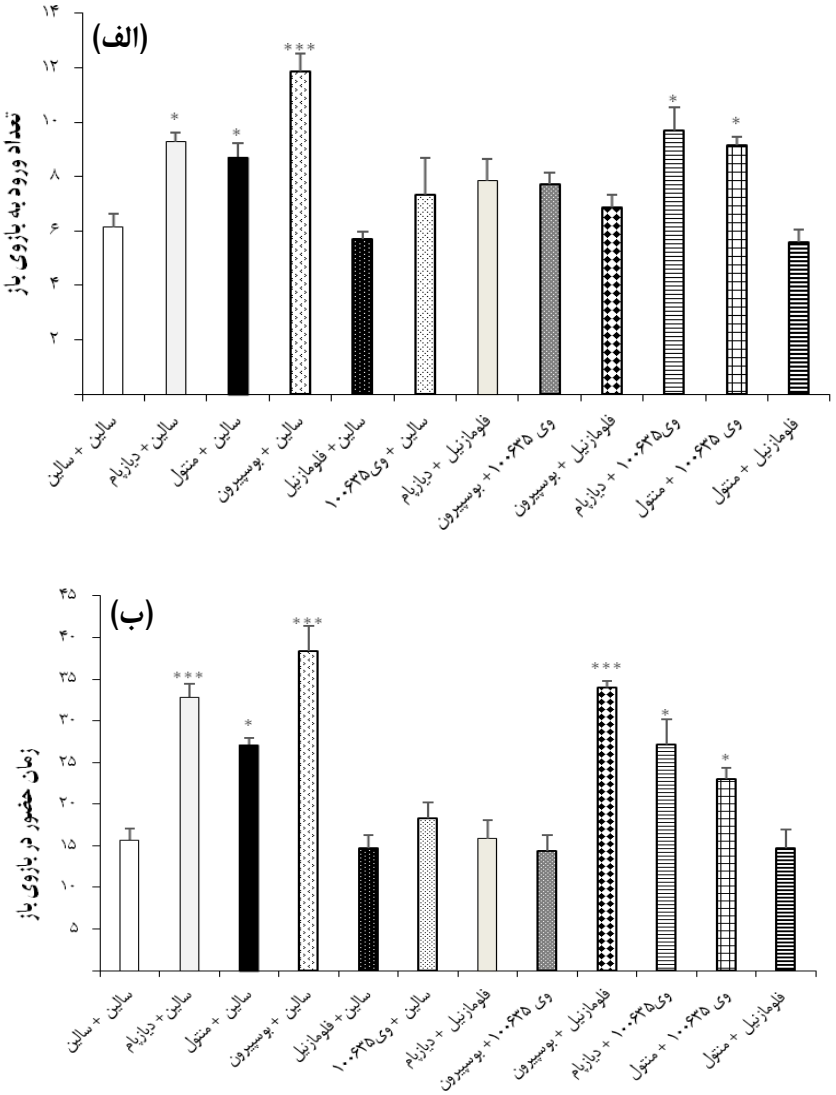
نمودار ۲- اثر منتول، بوسپیرون و دیازپام بر تعداد ورود به بازوی باز (الف) و زمان حضور در بازوی باز (ب) در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۵$ ، ***: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۰۱$، #: تفاوت معنی‌دار با گروه منتول ۵۰ با $p < ۰/۰۵$.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

فلومازنیل + بوسپیرون، وی ۱۰۰۶۳۵ + دیازپام و وی ۱۰۰۶۳۵ + منتول در مقایسه با سالین + سالین به‌صورت معنی‌داری بیشتر بوده است ($p < ۰/۰۵$). پیش تیمار با وی ۱۰۰۶۳۵ در گروه وی ۱۰۰۶۳۵+ منتول تاثیر معنی‌داری بر کاهش تعداد ورود به بازوی باز نداشته است در حالی که تجویز فلومازنیل در گروه فلومازنیل + منتول منجر به کاهش معنی‌دار تعداد ورود به بازوی باز گردید ($p < ۰/۰۵$) (نمودار ۳ب). پیش‌تیمار با فلومازنیل نیز در گروه فلومازنیل + دیازپام منجر به کاهش تعداد ورود به بازوی باز و زمان حضور در بازوی باز در مقایسه با سالین + دیازپام شد ($p <۰/۰۵$). در گروه وی ۱۰۰۶۳۵ + دیازپام و وی ۱۰۰۶۳۵ + منتول تجویز وی ۱۰۰۶۳۵ منجر به بروز تاثیر معنی‌دار در مقایسه با گروه سالین + دیازپام و سالین + منتول نگردید ($p >۰/۰۵$).

بحث

در مطالعه حاضر تجویز منتول منجر به کاهش تعداد خطوط طی‌شده، تعداد رفتار ایستادن روی پای عقب و نظافت‌کردن در تست فضای باز در موش‌های تحت تیمار گردید. همچنین در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع منتول به‌ویژه در دوز ۵۰ میلیگرم بر کیلوگرم موجب افزایش تعداد ورود به بازوی باز و زمان حضور در بازوی باز گردید. در یک مطالعه پیشین که



نمودار ۳- بررسی انتقال گابائرژیک و سروتونرژیک در اثر ضداضطرابی منتول: تعداد ورود به بازوی باز (الف) و زمان حضور در بازوی باز (ب) در تست ماز بعلاوه ای شکل مرتفع. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۵$ ، ***: تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با $p < ۰/۰۰۱$.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

موش‌های نر بالب سی[11] تحت استرسورهای (۷ روز برای ایجاد استرس حاد و ۳۰ روز برای استرس مزمن) قرار گرفته و منتول را به‌صورت گاواژ خوراکی با دوز ۲۰۰ میلیگرم بر کیلوگرم دریافت نموده و پس از سی دقیقه رفتار موش‌ها در تست‌های ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع و شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصله نشان دادند که تجویز منتول منجر به کاهش اضطراب در تست‌های رفتاری و همچنین کاهش میزان سطح کورتیزول در نمونه‌های سرمی اخذ شده از موش‌ها گردید [۱۳]. همسو با این یافته‌ها، مطالعه حاضر نیز کاهش رفتار اضطرابی موش‌های تیمار شده با تجویز داخل صفاقی منتول را در تست‌های فضای باز و ماز بعلاوه ای شکل مرتفع نشان داده است. علاوه‌براین‌ها، نتایج یک کارآزمایی بالینی بر تاثیر رایحه درمانی با اسانس نعناع فلفلی بر اضطراب بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری نشان می‌دهد که استنشاق این اسانس که اجزای اصلی تشکیل‌دهنده آن منتول، منتون و منتیل استات می‌باشند منجر به کاهش معنی‌دار در میزان اضطراب در بیماران گردید [۲۰].

نتایج حاصل از تجویز منتول پس از پیش‌تیمار با فلومازنیل و وی ۱۰۰۶۳۵ برای بررسی مکانیسم دخیل در اثرات ضداضطرابی آن در مطالعه حاضر نشان‌دهنده اثرات آنتاگونیستی فلومازنیل بر خصوصیات ضد اضطرابی منتول در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع بود. تجویز فلومازنیل، آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی، منجر به کاهش قابل توجه اثرات ضداضطرابی منتول گردید، در حالی که تجویز وی ۱۰۰۶۳۵، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های سروتونینی نوع ۱ تأثیری بر اثرات ضداضطرابی منتول نداشت. باتوجه‌به نقش گیرنده‌های گابا در اضطراب و مشاهده اثرات ضداضطرابی در تجویز منتول در موش‌های مطالعه حاضر، همچنین بلوک این اثرات توسط تجویز فلومازنیل به‌نظر می‌رسد، منتول احتمالا اثرات ضداضطرابی خود را از طریق مسیر انتقال گابائرژیک اعمال نموده است. همسو با این یافته، مطالعه هال[12] و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نیز نقش عصبی منتول را به‌عنوان یک تعدیل‌کننده انتخابی کانال‌های مهاری گابا نشان داده است. گزارش شده است که منتول به‌وسیله افزایش دادن تمایل گابا به گیرنده‌های گابا آ پاسخ دهی گیرنده‌های گابا آ را تقویت می نماید [۲۱].

ونگ[13] و همکارانش در سال ۲۰۱۹ اثرات ضدافسردگی منتول را در دوز ۴۰ میلیگرم بر کیلوگرم در تست شنای اجباری در موش سوری گزارش نموده‌اند. این محققین همچنین اثرات کاهش زمان بی‌حرکتی را در تجویز دوزهای کم منتول ۵ میلیگرم بر کیلوگرم (تجویز داخل معدی) همراه با فلوکستین ۵ میلیگرم بر کیلوگرم (تجویز داخل صفاقی) شرح داده‌اند. همچنین نشان دادند که پیش‌درمانی با اندانسترون (یک آنتاگونیست بسیار انتخابی گیرنده سروتونینی)، بیکوکولین (آنتاگونیست رقابتی گابا) و هالوپریدول (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده دوپامینی ۲) به‌طورقابل‌توجهی اثر ضدافسردگی منتول را در تست شنای اجباری معکوس نمودند. درمقابل، پرازوسین (یک آنتاگونیست گیرنده آلفا آدرنرژیک) و ان-متیل‌دی آسپارتیک اسید (آگونیست در محل گلوتامات) تاثیری بر اثرات ضدافسردگی منتول نداشتند. برپایه این یافته‌ها نتیجه‌گیری شده است که منتول دارای پتانسیل ضدافسردگی است که از طریق تعدیل مسیرهای انتقال گابائرژیک، سرتونرژیک و دوپامینرژیک اثرات ضدافسردگی را موجب شده و می‌تواند به‌عنوان درمان مکمل برای بیماران افسرده تجویز شود [۱۷]. ازسوی‌دیگر، در مطالعه حاضر، تجویز وی ۱۰۰۶۳۵ تاثیر معنی‌داری بر کاهش اثرات ضداضطرابی منتول در تست ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع نداشته است و بلوک اثرات منتول را موجب نشده است. به‌نظر می‌رسد که یک توجیه احتمالی برای این یافته می‌تواند عدم‌تاثیرگذاری مهار گیرنده‌های سروتونینی نوع آ بر اثرات ضداضطرابی منتول در موش سوری باشد.

مطالعات اهداف بیولوژیکی متعددی را برای اثرات نورولوژیک منتول در سیستم اعصاب مرکزی مطرح می‌نمایند. نشان داده شده است منتول ازطریق کانال‌های کلسیمی بر فعالیت عصبی تأثیر می‌گذارد [۲۲] همچنین این مونوترپن به‌عنوان یک تعدیل‌کننده آلوستریک گیرنده سروتونین نوع ۳ نیز مطرح شده است و اثرات مهاری آن بر گیرنده‌های سروتونینی نوع ۳ شرح داده شده است [۲۳]. به‌نظرمی‌رسد برپایه نتایج متفاوتی که از مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند بدست آمده، اظهار نظر دقیق در مورد مکانیسم اثرات نورولوژیک منتول ممکن نمی‌باشد.

[11] BALB/c
[12] Hall
[13] Wang

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر بر اساس یافته‌های بدست‌آمده پیشنهاد می‌دهد که منتول دارای اثرات ضداضطرابی در مدل موش سوری بوده است و گیرنده‌های بنزودیازپینی و مسیرگابائرژیک در اثرات ضداضطرابی آن دخیل می‌باشند. دخیل‌بودن گیرنده‌های سروتونینی نوع یک آ در اثر ضد اضطرابی منتول در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع مشخص نشده است. مطالعات بیشتر می‌تواند مکانیسم دقیق اثرگذاری ضداضطرابی منتول و پتانسیل توسعه بیشتر این ترکیب به‌عنوان یک ضداضطراب را مشخص نمایند.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت مالی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل انجام گردیده است.

ملاحظات مالی

این تحقیق از محل اعتبار ویژه (گرنت) پژوهشی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل انجام گردیده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ا.ط.: ایده مطالعه؛ م.ا.ط وح.گ.د.: طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.ا.ط. و ح.گ.د.: انجام مطالعه؛ م.ا.ط. و ح.گ.د.: آنالیز آماری و نگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] Bui E, King F, Melaragno A, Pharmacotherapy of anxiety disorders in the 21st century: A call for novel approaches. ***Gen Psychiatr*** 32 (2019) e100136.

[2] Tabari MA,Tehrani MAB, Evidence for the involvement of the GABAergic, but not serotonergic transmission in the anxiolytic-like effect of bisabolol in the mouse elevated plus maze. ***Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*** 390 (2017) 1041-1046.

[3] Garakani A, Murrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Buono FD, Iosifescu DV, Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. ***Front Psychiatry*** 11 (2020) 1412.

[4] Ko Y-H, Kim S-K, Lee S-Y, Jang C-G, Flavonoids as therapeutic candidates for emotional disorders such as anxiety and depression. ***Arch Pharm Res*** 43 (2020) 1128-1143.

[5] Ferber SG, Namdar D, Hen-Shoval D, Eger G, Koltai H, Shoval G, Shbiro L,Weller A, The "entourage effect": terpenes coupled with cannabinoids for the treatment of mood disorders and anxiety disorders. ***Curr Neuropharmacol*** 18 (2020) 87-96.

[6] Lowring LM, Using therapeutic essential oils to support the management of anxiety. ***J Am Assoc Nurse Pract*** 31 (2019) 558-561.

[7] Wagner H, Ulrich-Merzenich G, Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. ***Phytomedicine*** 16 (2009) 97-110.

[8] Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM, Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. ***Phytochemistry*** 96 (2013) 15-25.

[9] Pergolizzi Jr J, Taylor Jr R, LeQuang JA, Raffa R, Group NR, The role and mechanism of action of menthol in topical analgesic products. ***J Clin Pharm Ther*** 43 (2018) 313-319.

[10] Liu Z, Shen C, Tao Y, Wang S, Wei Z, Cao Y, Wu H, Fan F, Lin C, Shan Y, Chemopreventive efficacy of menthol on carcinogen-induced cutaneous carcinoma through inhibition of inflammation and oxidative stress in mice. ***Food Chem Toxicol*** 82 (2015) 12-18.

[11] Bastaki SM, Adeghate E, Amir N, Ojha S,Oz M, Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. ***Am J Transl Res*** 10 (2018) 4210-4222.

[12] Oshima T,Ito M, Sedative effects of l-menthol, d-camphor, phenylethyl alcohol, and geraniol. ***J Nat Med*** 75 (2021): 319-325.

[13] Albishi FM, Albeshi SM, Alotaibi K, Alhussain N, Kamal A, Sultan AA,Aljishi MJ, The Effect of Menthol on Anxiety and Related Behaviors in Mice. ***Bahrain Medical Bull*** 42 (2020).

[14] Babaev O, Piletti Chatain C, Krueger-Burg D, Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. ***Exp Mol Med*** 50 (2018) 1-16.

[15] Möhler H, The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. ***Neuropharmacology*** 62 (2012) 42-53.

[16] Żmudzka E, Sałaciak K, Sapa J, Pytka K, Serotonin receptors in depression and anxiety: Insights from animal studies. ***Life Sci*** 210 (2018) 106-124.

[17] Wang W, Jiang Y, Cai E, Li B, Zhao Y, Zhu H, Zhang L, Gao Y, L-menthol exhibits antidepressive-like effects mediated by the modification of 5-HTergic, GABAergic and DAergic systems. ***Cogn Neurodyn*** 13 (2019) 191-200.

[18] Okonogi T, Nakayama R, Sasaki T,Ikegaya Y, Characterization of peripheral activity states and

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

cortical local field potentials of mice in an elevated plus maze test. ***Front Behav Neurosci*** 12 (2018) 62.

[19] Kraeuter A-K, Guest PC, Sarnyai Z, The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. ***Methods Mol Biol*** 1916 (2019) 99-103.

[20] Soleimani M, Kashfi LS, Ghods AA, The effect of aromatherapy with peppermint essential oil on anxiety of cardiac patients in emergency department: A placebo-controlled study. ***Complement Ther Clin Pract*** 46 (2022) 101533.

[21] Hall AC, Turcotte CM, Betts BA, Yeung WY, Agyeman AS, Burk LA, Modulation of human GABAA and glycine receptor currents by menthol and related monoterpenoids. ***Eur J Pharmacol*** 506 (2004) 9-16.

[22] Umezu T, Identification of novel target molecules of l-menthol. ***Heliyon*** 7(2021) e07329.

[23] Ashoor A, Nordman JC, Veltri D, Yang KH, Shuba Y, Al Kury L, Sadek B, Howarth FC, Shehu A, Kabbani N, Oz M, Menthol inhibits 5-HT3 receptor-mediated currents. ***J Pharmacol Exp Ther*** 347 (2013) 398-409.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

Research paper

Anxiolytic effects of menthol in elevated plus maze in mice: Involvement of the GABAergic pathway

Mohaddeseh Abouhosseini Tabari[1*], Hakimeh Gavzan[1]

Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

Received: 2 June 2022 Accepted: 11 August 2022

Abstract

Background and Aim: Menthol is a monoterpene and the main component of essential oils of mint plants family. The sedative and anxiolytic effects of this compound have been reported, previously. However, mechanism of its anxiolytic action has not been elucidated. In this study, the effects of systemic administration of menthol in the open field test and elevated plus maze, also the possible mechanism of its anxiolytic effect in the elevated plus maze were investigated.

Methods: In the first phase of this study, mice in 8 separate groups received doses of 5, 10, 20, 50 and 100 mg/kg of menthol, diazepam and buspirone 30 minutes before the behavioral tests to assess anxiety. Based on the results, 50 mg/kg was determined as the effective dose of menthol. In the second stage, flumazenil as a benzodiazepine receptor antagonist and WAY 100635 as a serotonin receptor antagonist were applied to determine the underlying mechanism involved in the anxiolytic effect of menthol.

Results: The present study showed that menthol, especially at the dose of 50 mg/kg, significantly reduced the number of lines, trimming and rearing behavior in the open field test, and increased the number of entries into the open arm and the time spent in the open arm, in the elevated plus maze ($p < 0.05$). Flumazenil administration reversed these effects in the elevated plus maze, whereas WAY100635 had no effect on it.

Conclusion: Menthol exerts its anxiolytic effects in the mouse elevated plus maze through the benzodiazepine not serotonin pathway.

Keywords: Benzodiazepine, Serotonin, Flumazenil, GABA, Menthol

Please cite this article as follows:

Abouhosseini Tabari M, Gavzan H, Anxiolytic effects of menthol in elevated plus maze in mice: Involvement of the GABAergic pathway. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 118-127.

*Corresponding author: m.abouhosseini@ausmt.ac.ir (ORCID: 0000-0002-5930-4979)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]