IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۲۵۸-۲۵۰

مقاله پژوهشی

اثرات ضدافسردگی سیترال در موش‌های سوری نر تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی

محمد امین مشایخ پور[۱،۲]، حکیمه گاوزن[۱*]، اکبر حاجی زاده مقدم[۲]، طلایه ابراهیمیان[۱]

[۱] گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، ایران
[۲] گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

دریافت: ۳۰ بهمن ۱۴۰۲ پذیرش: ۱۴ اسفند ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی یک اختلال روانی جدی است. با وجود داروهای متعدد، هنوز محدودیت‌هایی نظیر هزینه بالا و عوارض جانبی در درمان دارویی افسردگی وجود دارد. استفاده از ترکیبات فعال گیاهی بعنوان درمان جایگزین مورد توجه می‌باشد. سیترال یکی از مونوترپن های موجود در روغن پوست لیمو است که دارای اثرات درمانی متعددی می‌باشد. این مطالعه به بررسی اثرات سیترال بر رفتارهای شبه‌افسردگی در موش‌های تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی (CUMS) پرداخته است .

روش‌ها: ۴۸ سر موش سوری نر بصورت تصادفی به ۶ گروه ۸تایی تقسیم شدند: کنترل، شم، حلال، فلوکستین ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، سیترال ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و سیترال ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم. به جز گروه کنترل، موش‌ها طبق برنامه‌ی مشخص بمدت ۶ هفته در معرض عوامل استرس‌زا مدل CUMS قرار گرفتند. در دو هفته پایانی تیمارها بصورت خوراکی انجام شد. سپس رفتارهای شبه افسردگی با آزمون‌های ترجیح ساکارز، میدان باز، شنای اجباری و تعلیق دم مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در مقایسه با حلال، سیترال ترجیح **ساکارز**را در موش‌های تحت CUMS افزایش داد (p <۰/۰۰۱). سیترال ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم فعالیت حرکتی را در ناحیه مرکزی افزایش (p <۰/۰۵) و سیترال ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم فعالیت حرکتی را در حاشیه میدان باز کاهش دادند (p <۰/۰۰۱). در آزمون‌های تعلیق دم سیترال ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بترتیب با سطوح معنی‌داری (p <۰/۰۵) و (p <۰/۰۱) و در شنای اجباری با معنی‌داری (p <۰/۰۱) و (p <۰/۰۰۱) زمان بی‌حرکتی را کاهش دادند.

نتیجه‌گیری: سیترال همانند دارو استاندارد فلوکستین توانست اثرات ضدافسردگی قابل‌ملاحظه‌ای را در موش‌های افسرده و تحت استرس مزمن اعمال کند.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، سیترال، استرس‌مزمن‌غیرقابل‌پیش‌بینی، موش

مقدمه

افسردگی از رایج‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین اختلالات روانی است که با اضطراب، اختلالات خلقی، عدم لذت، اختلال شناختی، ناامیدی و افکار خودکشی همراه می‌شود [۱]. در حال حاضر بیش از ۳۰۰ میلیون نفر در دنیا از افسردگی شدید رنج می‌برند که که منجر به بار سنگین اجتماعی و اقتصادی می‌شود [۱]. علیرغم داروهای متعدد ضدافسردگی، درمان‌های رایج با مشکلاتی نظیر عوارض جانبی و مقاومت دارویی همراه می‌باشند [۲]. بنابراین یافتن داروهای ایمن و موثر برای بهبود درمان این بیماران ضروری است. در این راستا، مطالعات مختلفی به بررسی اثرات ضدافسردگی داروهای گیاهی و ترکیبات فعال موجود در این گیاهان بعنوان درمان‌های جایگزین پرداخته‌اند. داروهای گیاهی و ترکیبات فعال آنها، بدلیل اثربخشی چندگانه، عوارض جانبی و هزینه کمتر مورد توجه می باشد.

* نویسندگان مسئول مکاتبات: gavzanhakimeh@gmail.com (ORCID: 0000-0002-3240-921X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

سیترال (۳،۷-دی متیل-۲،۶-اکتادینال)[1]، یک مونوترپن[2] با بوی لیمو است که از ترکیب طبیعی ترانس سیترال[3] و نرال[4] (سیس سیترال[5]) به‌وجود می‌آید. سیترال در گیاهانی مانند لیمو، بادرنجبویه، علف لیمو و لیپیا به وفور یافت می شود و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده برای مصرف انسان و حیوان ایمن شناخته شده است [۳]. مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که گیاهان حاوی سیترال دارای اثرات ضدافسردگی و ضداضطراب می‌باشند [۴] و رایحه آنها نیز منجر به تسکین احساسات منفی می‌شود [۵]. در طب سنتی ایران نیز، خواص ضد افسردگی گیاهان دارویی حاوی این ترکیب طبیعی نیز مورد توجه می‌باشد [۶]. از سوی دیگر اثرات ضداضطراب سیترال نیز در موش‌های سالم نشان داده شده است [۷]. با این حال، خواص ضد افسردگی سیترال تا کنون مورد بررسی قرار نگرفته است.

افسردگی اغلب در نتیجه قرار گرفتن طولانی مدت در معرض عوامل استرس‌زا ایجاد می شود. بطوریکه استرس مزمن از علت های مهم ایجاد افسردگی است. مدل حیوانی استرس مزمن غیر قابل پیش بینی[6] (CUMS) با اعمال مزمن چند محرک استرس‌زا با شدت ملایم با تقلید از عوامل استرس زایی که انسان اغلب در زندگی روزمره با آن مواجه می شود، منجر به القا رفتارهای شبه افسردگی نظیر عدم لذت و ناامیدی (آنهدونیا[7]) و کاهش فعالیت حرکتی در حیوانات می‌شود [۸]. علاوه بر این، داروهای ضدافسردگی رایج مانند فلوکستین اغلب اثرات مهاری بر رفتارهای انهدونیک[8] و کاهش فعالیت حرکتی را در حیوانات با رفتارهای شبه افسردگی القا شده با CUMS نشان می‌دهند [۹]. بنابراین در این مطالعه به بررسی اثرات سیترال بر رفتارهای شبه افسردگی در موش های سوری تحت CUMS پرداخته‌ایم.

[1] Citral (3,7-dimethyl-2,6-octadienal)
[2] Monoterpene
[3] *Trans*-citral
[4] Neral
[5] *Cis*-citral
[6] Chronic unpredictable mild stress
[7] Anhedonia
[8] Anhedonic behavior

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

۴۸ سر موش نر آلبینو سوئیسی (با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم) از انستیتو پاستور ایران-آمل، خریداری شدند و تحت شرایط استاندارد (دمای ۱ ± ۲۳ درجه سانتیگراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت روشنایی-۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. آب و غذا به‌طور آزاد در دسترس حیوانات قرار گرفت. تمامی مراحل آزمایشات مطابق با موازین بین‌المللی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاه مصوب کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل با شناسه اخلاق IR.UI.REC.1401.123 انجام گرفت. مدل CUMS طبق مطالعات قبلی اجرا شد [۱۰]. موش‌ها به طور تصادفی به شش گروه ۸ تایی تقسیم شدند. ۱: کنترل، ۲: شم، ۳: حلال (توئین ۱ درصد)، ۴: فلوکسیتین[9] ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۵: سیترال ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و ۶: سیترال ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). دوزهای فلوکستین [۹] و سیترال [۱۱] بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شده‌اند. به جز گروه کنترل تمامی گروهها موش‌ها چندین استرس خفیف را در یک برنامه هفتگی طبق جدول ۱، به مدت ۶ هفته تجربه کردند. در دو هفته پایانی دوره، حلال یا داروی مربوطه را روزانه یکبار و بصورت خوراکی و بوسیله سوزن مخصوص گاواژ دریافت کردند. تزریقات بصورت خوراکی در حجم ۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم به هر موش تجویز شدند.

داروهای مورد استفاده

سیترال از سیگما (سیگما-آلدریچ[10]، آلمان) و فلوکستین (شرکت عبیدی، ایران) تهیه شد. توئین ۸۰[11] (سیگما آلدریچ، آلمان، ۱ درصد) بعنوان حلال، برای تمام تیمارها استفاده شد.

آزمون‌های رفتاری

پس از پایان تزریقات، رفتارهای شبه‌افسردگی بوسیله آزمون ترجیح ساکارز، آزمون‌های زمینه باز، دم معلق و شنای اجباری در حیوانات بین ساعات ۹:۰۰ صبح تا ۱۲:۰۰ توسط فردی که آگاهی به گروه‌ها نداشت ارزیابی و ثبت شدند.

[9] Fluxetin
[10] Sigma-Aldrich
[11] Tween 80

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- برنامه زمانبندی روش استرس مزمن غیرقابل پیش بینی (CUMS)

روز	ساعت و روش	محرک استرس‌زا
شنبه	۹:۰۰	تاریکی
	۱۱:۰۰	محرومیت از غذا و آب، ۲۰ ساعت قفس خیس (۲۰۰ میلی لیتر آب ۴ درجه سانتیگراد)
یکشنبه	۹:۰۰	اتمام محرومیت از غذا و آب و اتمام قفس خیس؛ لرزش قفس (۴۰ دقیقه (۲۰۰ دور در دقیقه))
	۹:۴۰	اتمام لرزش، روشنایی مداوم به مدت ۲۴ ساعت
دوشنبه	۹:۰۰	اتمام روشنایی
	۱۰:۰۰	۲۴ ساعت قفس کج (۴۵ درجه) و محرودیت از آب
سه‌شنبه	۱۰:۰۰	اتمام قفس کج و اتمام محرومیت از آب؛ انتقال ۵ موش به قفس بیگانه
	۱۵:۰۰	انتقال موش‌ها به قفس اصلی، محرومیت از غذا
چهارشنبه	۹:۰۰	۴۰ دقیقه تکان دادن قفس، ۲۰ ساعت قفس خیس
	۹:۴۰	اتمام محرومیت از غذا ، ۴۰ دقیقه لرزش قفس
پنجشنبه	۹:۰۰	اتمام قفس خیس
	۱۰:۰۰	۲۴ ساعت قفس کج و محرومیت از آب
جمعه	۱۰:۰۰	اتمام قفس کج و اتمام محرومیت از آب و انتقال ۵ موش به قفس بیگانه
	۱۵:۰۰	انتقال موش‌ها به قفس اصلی، روشنایی مداوم به مدت ۲۰ ساعت

موش‌ها طبق این برنامه بمدت ۶ هفته در معرض این عوامل استرس زا قرار گرفتند [۱۰].

آزمایش ترجیح ساکارز[12]

در پایان درمان، این آزمون برای ارزیابی واکنش‌های عدم لذت حیوانات افسرده بترتیب زیر در ۵ روز انجام شد. روز اول) دو بطری محلول ساکارز (۱٪ وزنی/حجمی) را در هر قفس موش قرار دادیم. روز دوم) یکی از بطری‌ها با آب تعویض شد. در روز اول و دوم، موش‌ها برای مصرف محلول ساکارز آموزش دیدند. روز سوم) موش‌ها از آب و غذا محروم شدند. روز چهارم) هر موش در یک قفس جداگانه با غذا و دو بطری حاوی آب تازه و محلول حاوی ساکارز ۱ درصد قرار داده شدند. روز پنجم) هر دو بطری برای اندازه گیری مصرف آب و ساکارز وزن شدند [۹]. برای محاسبه ترجیح ساکارز از فرمول زیر استفاده کردیم:

$$\frac{\text{مصرف ساکارز}}{(\text{مصرف آب} + \text{مصرف ساکارز})} * ۱۰۰$$

آزمون میدان باز[13]

این آزمون برای ارزیابی فعالیت اکتشافی و رفتار شبه اضطرابی در جوندگان مورد استفاده قرار می‌گیرد. جهت انجام آزمون زمینه باز از یک جعبه پلکسی گلس مربعی شکل با طول ضلع ۳۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر است که به ۹ مربع کوچک تقسیم می‌شود، استفاده شد. برای هر موش، تعداد مربع‌هایی که با چهار پای خود طی کرده ثبت شد [۱۲].

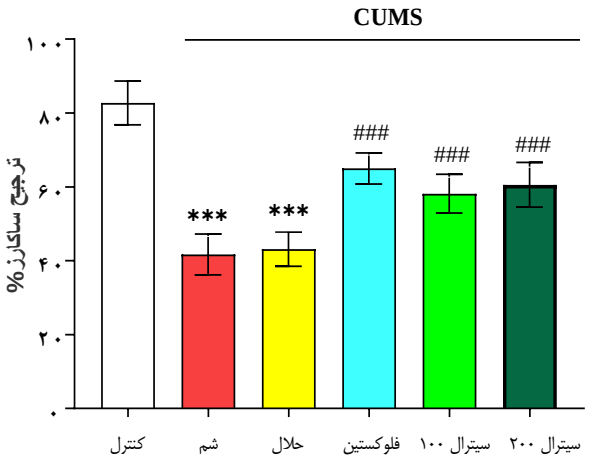
آزمون‌های تعلیق دم[14] و شنای اجباری[15]

در آزمون تعلیق دم، موش‌ها از ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری با دم آویزان شدند. در آزمون شنای اجباری، حیوان در یک استوانه شیشه‌ای با قطر ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر و حاوی ۱۵ سانتی‌متر آب (با دمای ۱±۲۵ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفت. در هر دو آزمون پس از ۱ دقیقه سازگاری، زمان بی‌حرکتی به مدت ۵ دقیقه ثبت شد [۹].

[12] Sucrose preference test

[13] Open field test
[14] Tail Suspension Test
[15] Forced Swimming Test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۱- اثرات تیمار سیترال بر درصد ترجیح ساکارز در موش‌های تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی (CUMS). کنترل (بدون CUMS)؛ شم ؛ حلال (توئین ۱۰ درصد)؛ فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال۱۰۰ (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال۲۰۰ (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). ***: تفاوت معنی‌داری $p <$ ۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل، ###: $p <$ ۰/۰۰۱ در مقایسه با شم.

نحوه ارائه داده‌ها و آنالیز آماری

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها توسط نرم افزار SPSS[16] نسخه ۲۳/۰ برای ویندوز انجام شد و نتایج بصورت میانگین ± انحراف از معیار بیان شده‌اند. به منظور بررسی وجود اختلاف معنادار میان گروه‌های آزمایشی، از روش تحلیل واریانس یکطرفه[17] (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی[18] استفاده شد. $p <$ ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.. نمودارها توسط نرم افزار گراف پد پریسم[19] نسخه ۸ ترسیم شده است.

یافته‌ها

اثرات سیترال بر رفتارهای شبه افسردگی

ترجیح ساکارز

نمودار ۱ نشان دهنده این است که درصد نسبت مصرف آب شیرین یا ترجیح ساکارز در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت ($p <$ ۰/۰۰۱).

همچنین در مقایسه با گروه شم، در گروه‌های دریافت کننده فلوکستین، سیترال ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم درصد ترجیح ساکارز افزایش معنی داری داشت ($p <$ ۰/۰۰۱).

نتایج آزمون میدان باز

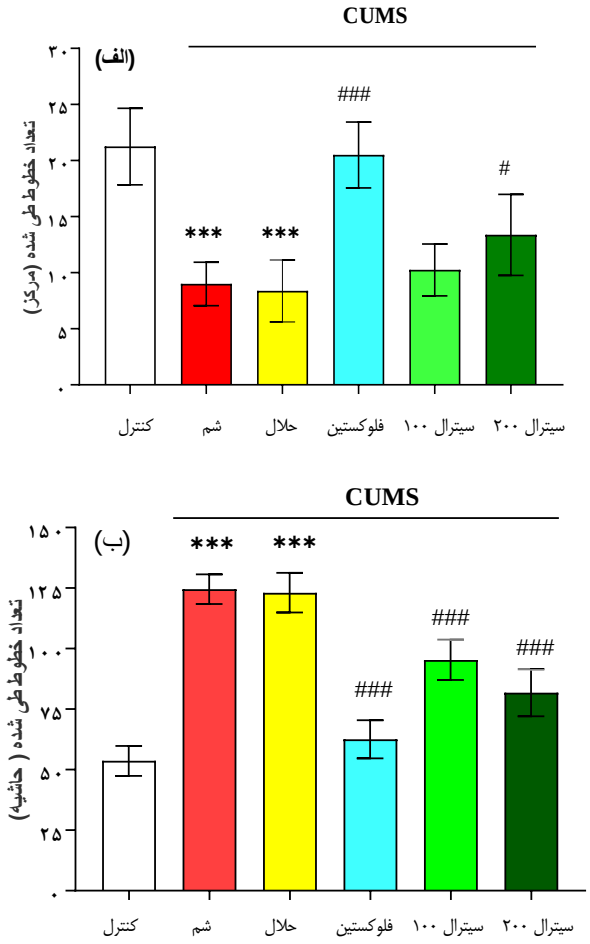
نمودار ۲الف و ۲ب بترتیب تعداد فعالیت حرکتی را در مرکز و حاشیه جعبه مربعی شکل این آزمون نشان می‌دهند. همانطور که در نمودار ۲الف مشاهده می‌شود، تعداد فعالیت حرکتی در مرکز مربع به طور قابل توجهی در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت ($p <$ ۰/۰۰۱). داروی استاندارد افسردگی، فلوکستین، در مقایسه با حلال بطور معنی‌داری تعداد ورود به مرکز را افزایش داد ($p <$ ۰/۰۰۱). تعداد فعالیت حرکتی در مرکز در گروه سیترال ۲۰۰ در مقایسه با گروه حلال به طور معنی دار افزایش یافت ($p <$ ۰/۰۵). تفاوت معنی‌داری بین گروه سیترال ۱۰۰ و کنترل مشاهده نشد ($p >$ ۰/۰۵). نمودار ۲ب نشان می‌دهد که تعداد فعالیت حرکتی در حاشیه مربع به طور قابل توجهی در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است ($p <$ ۰/۰۰۱). حیواناتی که داروی فلوکستین را دریافت کردند نسبت به گروه حلال، کاهش معنی داری را در فعالیت حرکتی در حاشیه نشان دادند ($p <$ ۰/۰۰۱). در گروه های دریافت کننده سیترال همانند گروه فلوکستین تعداد فعالیت حرکتی در حاشیه در مقایسه با گروه حلال کاهش معنی‌داری داشت ($p <$ ۰/۰۰۱).

نتایج آزمون تعلیق دم و شنای اجباری

نمودار ۳الف نشان دهنده این است که مدت زمان بی‌حرکتی در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش یافت ($p <$ ۰/۰۰۱). همچنین در مقایسه با گروه حلال، گروه‌های دریافت کننده فلوکستین ($p <$ ۰/۰۰۱) ، سیترال ۱۰۰ ($p <$ ۰/۰۵) و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ($P <$ ۰/۰۱) مدت زمان بی‌حرکتی کاهش معنی داری داشت. همچنین، در نمودار ۳ب نشان داده شده است که مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در حیوانات گروه شم در مقایسه با کنترل بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت ($p <$ ۰/۰۰۱). تیمار با فلوکستین ($p <$ ۰/۰۰۱) و سیترال در غلظت‌های ۱۰۰ ($p <$ ۰/۰۱) و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ($p <$ ۰/۰۰۱) به‌طور

[16] Statistical Package for the Social Sciences
[17] One-Way Analysis Of Variance
[18] Tukey's Post Hoc Test
[19] GraphPad Prism

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]



نمودار ۲- اثرات تیمار سیترال بر بر فعالیت حرکتی موشهای تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی (CUMS) در نواحی الف) مرکز و ب) حاشیه در آزمون زمینه باز. کنترل (بدون CUMS)؛ شم ؛ حلال (توئین ۱۰ درصد؛ فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال۱۰۰ (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال۲۰۰ (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). تفاوت معنی‌داری $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با کنترل، #: $p < ۰/۰۵$، ###: $P < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با شم.

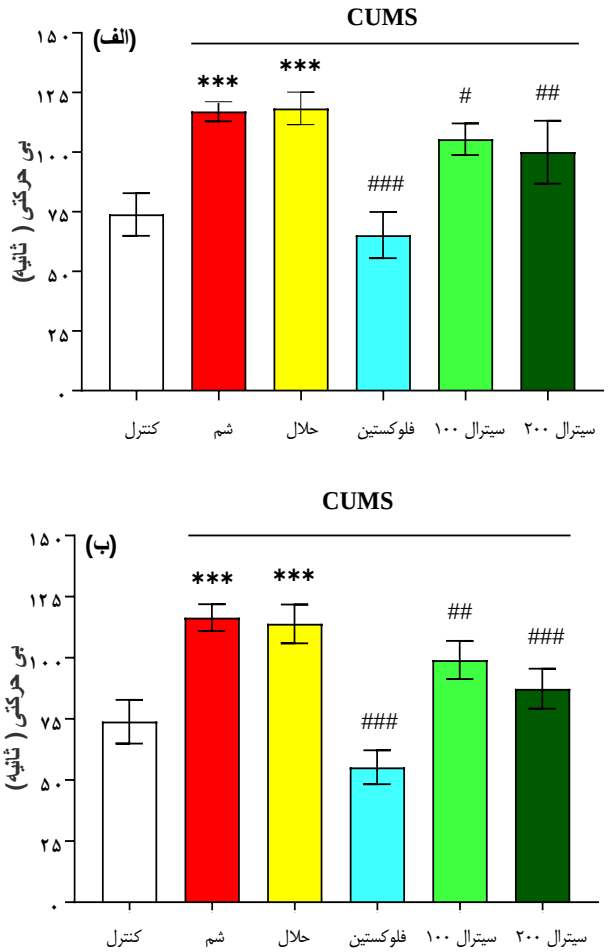
قابل توجهی زمان بی حرکتی را نسبت به گروه حلال کاهش دادند. همچنین قابل ذکر است که در بررسی ظاهری توسط ناظر ناآگاه به گروه‌ها، هیچگونه علائم و تغییرات غیر طبیعی در رفتار، ظاهر، سلامت و وزن حیوانات مشاهده نشده است.

بحث

مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داد که تزریق سیترال به مدت دو هفته همانند داروی ضد افسردگی فلوکستین منجر به مهار رفتارهای شبه افسردگی القا شده با CUMS می‌شود.

اگرچه مطالعات قبلی اثرات ضدافسردگی و ضداضطراب اسانس گیاهان حاوی سیترال مانند لیمو، علف لیمو و بادرنجبویه را گزارش کرده‌اند. [۱۳، ۱۴]. اما مطالعه‌ای با هدف بررسی اثرات ضدافسردگی سیترال بعنوان ماده موثر این گیاهان انجام نشده است. همچنین در مطالعه دیگری اثرات ضداضطراب سیترال در موش های سوری سالم بررسی شد [۷]. اما این مطالعه با هدف بررسی اثرات ضدافسردگی سیترال بر موش های مبتلا به افسردگی القا شده با CUMS انجام گرفت.

نتایج آزمون‌های رفتاری انجام‌شده در این مطالعه نشان می‌دهد که مدل CUMS بکارگرفته منجر به القا رفتارهای



نمودار ۳- اثرات تیمار سیترال بر مدت زمان بی‌حرکتی در موشهای تحت استرس مزمن غیرقابل پیش‌بینی (CUMS) در الف) آزمون تعلیق دم و ب) آزمون شنای اجباری. کنترل (بدون CUMS)؛ شم؛ حلال (توئین ۱۰ درصد)؛ فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال ۱۰۰ (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)؛ سیترال۲۰۰ (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). ***: تفاوت معنی‌داری $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با کنترل، #: $p < ۰/۰۵$، ##: $p < ۰/۰۱$، ###: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با شم.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

شبه افسردگی در موش‌ها شد و در حیوانات تحت CUMS با دریافت سیترال در آزمون‌های ترجیح سوکروز، میدان باز، شنای اجباری و تعلیق دم، که عمدتاً برای اندازه‌گیری رفتارهای شبه افسردگی استفاده می‌شوند، رفتارهای شبه افسردگی بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت. در راستای این یافته‌ها، مطالعات قبلی نشان دادند که مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری در موش‌های مبتلا به افسردگی ناشی از CUMS به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است [۱۵]. همچنین دریافت ترکیب عصاره گیاهان دارویی حاوی سیترال به مدت ۴ هفته منجر به افزایش تمایل به مصرف ساکارز و کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون‌های شنای اجباری و دم معلق در موش‌های افسرده القا شده با CUMS شده است [۹]. همچنین، در مطالعات دیگر نشان دادند که استنشاق اسانس گیاه زعفران در طی دوره القا CUMS منجر به بهبود رفتارهای شبه افسردگی در آزمون‌های ترجیح ساکارز، میدان باز، شنای اجباری و دم معلق می‌شود [۱۶]. در آزمون میدان باز، میزان فعالیت‌های حرکتی در مرکز نظیر تعداد ورود به مربع‌های واقع در مرکز در حیوانات تحت استرس در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌یابد که نشان دهنده کاهش اکتشاف و بی‌تفاوتی است [۱۷]. القا مدل CUMS نیز منجر به کاهش قابل ملاحظه حرکات خطی و تعداد فعالیت‌های حرکتی در مرکز می شود که نشان‌دهنده از دست دادن علاقه به کاوش در محیط در موش‌های تحت CUMS می‌باشد [۱۸]. در موش های افسرده القا شده با CUMS، هسپریدین[20]، از ترکیبات موثر در پوست مرکبات مانند لیمو، توانست به‌طور مؤثری فعالیت حرکتی را در موش های افسرده القا شده با CUMS در آزمون میدان باز افزایش دهد [۱۸]. در مطالعه ابوحسینی و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان داده شد که تجویز سیترال منجر به بروز رفتارهای ضد اضطراب قابل ملاحظه‌ای در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع[21] می‌شود [۷]. اما برخلاف نتایج مطالعه حاضر، در آزمون میدان باز تاثیر قابل توجهی بر فعالیت حرکتی نداشته است [۷]. این تفاوت می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه حاضر سیترال در غلظت‌های بالاتری و مدت زمان بیشتری تجویز شد.

افسردگی شایع ترین اختلال روانپزشکی در سراسر جهان است. عوامل ایجاد کننده و مکانیسم‌های مختلفی برای پاتوفیزیولوژی آن مطرح می باشد. در این بین "استرس" را یکی از تاثیرگذارترین عوامل ایجاد این بیماری دانسته‌اند. استرس بر عملکرد سیستم نورواندوکرین غدد هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال و یا محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–فوق‌کلیه (HPA)[22] تاثیر می‌گذارد. محور HPA در کنترل پاسخ به استرس و هماهنگی بسیاری از فعالیت های بدنی نقش دارد. استرس باعث التهاب و استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی شده و در نهایت منجر به فعال شدن بیش از حد محور HPA می شود. در نتیجه میزان آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها در مغز افزایش می‌یابد. افزایش این هورمون‌ها منجر به آسیب مورفولوژیکی و عملکردی در بافت مغز می‌شوند [۱۹، ۲۰]. نتایج مطالعات قبلی ثابت کرده‌اند که اعمال استرس های مدل CUMS در حیوانات آزمایشگاهی منجر به افزایش عملکرد محور HPA می شود [۱۲، ۲۰] و درمانهای ضدافسردگی منجر به مهار این اثر می‌شوند. مطالعه بر روی گربه ماهی نشان داد عوامل استرس‌زا مانند استرس جابجایی منجر به افزایش غلظت سرمی کورتیزول شد و مصرف اسانس حاوی سیترال غلظت کورتیزول را کاهش داد [۲۱] . بنابراین می‌توان اینطور نتیجه گرفت که در مطالعه حاضر ممکن است سیترال با تعدیل محور HPA اثرات ضدافسردگی خود را اعمال کرده باشد

ازسوی‌دیگر اختلال در عملکرد سیستم میانجی‌های عصبی مونوآمینی، بویژه عدم تعادل در عملکرد سروتونرژیک و نورآدرنرژیک [۲۲] و همچنین گابائرژیک [۲۳] در پاتوژنز بیماری افسردگی مورد توجه می‌باشد. بطوریکه مکانیسم عمل بسیاری از داروهای موثر و رایج علیه افسردگی، افزایش عملکرد این میانجی‌های عصبی است [۲۳]. همچنین میزان میانجی‌های عصبی سروتونین، دوپامین و نوآدرنالین در قشرپیش‌پیشانی[۲۴] و هیپوکمپ [۲۵] موش‌های تحت CUMS نسبت به گروه کنترل بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است و داروی استاندارد فلوکستین منجر به مهار اثرات CUMS بر غلظت این میانجی های عصبی شد [۲۵]. گزارش شده است پیش درمانی آنتاگونیست‌های گیرنده‌های $GABA_A$ و $5\text{-}HT_{1A}$ اثرات ضداضطرابی سیترال را در ماز بعلاوه‌ای شکل مهار کرده‌اند [۷]. از سوی دیگر گزارش شده است که پیش درمانی با کتانسرین[23] (آنتاگونیست انتخابی گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$)،

[20] Hesperidin
[21] Elevated Plus Maze
[22] Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
[23] Ketanserin

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

به‌طور قابل‌توجهی اثرات ضددرد سیترال (۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) را در مدل القا درد ناشی از فرمالین در موش سوری مهار کرده است [۱۱]. بنابراین می‌توان پیشنهاد کرد که اثرات ضدافسردگی سیترال در مطالعه حاضر می‌تواند به افزایش عملکرد سیستم سروتونرژیک و گابائرژیک مرتبط باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاکی از آن است که سیترال دارای خواص ضد افسردگی قابل توجهی در مدل حیوانی افسردگی مزمن است و احتمالا می‌تواند بعنوان یک ماده موثره گیاهی با اثرات ضدافسردگی احتمالی در بهبود علائم رفتاری و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به افسردگی مورد توجه قرار بگیرد. . بنابراین پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آینده مکانیسم‌های عمل ضدافسردگی سیترال و اثرات آن در مدل‌های دیگر بیماری افسردگی بطور دقیقی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین پیشنهاد می گردد نقش سیترال در مدل‌های دیگر بیماری‌های عصبی نیز بررسی شود. هر چند در این مطالعه مدت زمان تجویز سیترال و داروی فلوکستین تنها به مدت دو هفته بوده است، اما عدم بررسی عوارض جانبی احتمالی تجویز این دو ماده بر عملکرد و وزن حیوانات از محدودیت‌های مطالعه حاضر بوده است. بنابراین به جهت کاربرد بیشتر نتایج حاصل از تجویز مزمن و تحت مزمن این ماده موثره، توصیه می‌شود اثرات ناخواسته احتمالی ناشی از تجویز طولانی مدت سیترال در حیوانات آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گیرد.

سپاسگزاری

این تحقیق با حمایت دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل به شماره طرح ۸/۴۹۰/پ انجام گردیده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ح.گ. و م.ا.م: ایده مطالعه؛ ح.گ. و ا.ح.م.: طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.ا.م. و ط.ا.: انجام مطالعه؛ ح.گ. و م.ا.م.:آنالیزآماری ونگارش مقاله.

فهرست منابع

[1] World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [cited 2017 Feb]. Available from:https://iris.who.int/handle/10665/254610.

[2] Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM, Management of treatment-resistant depression: challenges and strategies. ***Neuropsychiatr Dis Treat*** 21 (2020) 221-34.

[3] Sharma S, Habib S, Sahu D, Gupta J, Chemical properties and therapeutic potential of citral, a monoterpene isolated from lemongrass. ***Med Chem*** 1 (2021) 2-12.

[4] Hacke AC, Miyoshi E, Marques JA, Pereira RP, Anxiolytic properties of Cymbopogon citratus (DC.) stapf extract, essential oil and its constituents in zebrafish (Danio rerio). ***J Ethnopharmacol*** 260 (2020) 113036.

[5] Jalali A, Firouzabadi N, Zarshenas MM, Pharmacogenetic-based management of depression: Role of traditional Persian medicine. ***Phytother Res*** 9 (2021) 5031-5052.

[6] Li CC, Yu HF, Chang CH, Liu YT, Yao HT, Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. ***J Food Drug Anal*** 1 (2018) 432-438.

[7] Hajizadeh Moghaddam A, Mashayekhpour MA, Tabari MA, Anxiolytic-like effects of citral in the mouse elevated plus maze: involvement of GABAergic and serotonergic transmissions. ***Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*** 2 (2023) 301-309.

[8] Strekalova T, Liu Y, Kiselev D, Khairuddin S, Chiu JL, Lam J, Chan YS, Pavlov D, Proshin A, Lesch KP, Anthony DC, Chronic mild stress paradigm as a rat model of depression: facts, artifacts, and future perspectives. ***Psychopharmacology*** 3 (2022) 663-693.

[9] Gavzan H, Araghi A, Abbasabadi BM, Talebpour N, Golshahi H, Antidepressant effects of a Persian herbal formula on mice with chronic unpredictable mild stress. ***Avicenna J Phytomed*** 5 (2023) 562.

[10] Fu H, Liu L, Tong Y, Li Y, Zhang X, Gao X, Yong J, Zhao J, Xiao D, Wen K, Wang H. The antidepressant effects of hesperidin on chronic unpredictable mild stress-induced mice. ***Eur J Pharmacol*** 853 (2019) 236-246.

[11] Nishijima CM, Ganev EG, Mazzardo-Martins L, Martins DF, Rocha LR, Santos AR, Hiruma-Lima CA, Citral: a monoterpene with prophylactic and therapeutic anti-nociceptive effects in experimental models of acute and chronic pain. ***Eur J Pharmacol*** 5 (2014)16-25.

[12] Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z, The open field test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. ***Methods Mol Biol*** 1916 (2019) 99-103.
[13] Ghazizadeh J, Sadigh-Eteghad S, Marx W, Fakhari A, Hamedeyazdan S, Torbati M, Taheri-Tarighi S, Araj-Khodaei M, Mirghafourvand M, The effects of lemon balm (Melissa officinalis L.) on depression and anxiety in clinical trials: A systematic review and meta-analysis***. Phytother Res*** 12 (2021) 6690-6705.
[14] Ceccarelli I, Lariviere WR, Fiorenzani P, Sacerdote P, Aloisi AM, Effects of long-term exposure of lemon essential oil odor on behavioral, hormonal and neuronal parameters in male and female rats. ***Brain Res*** 1-2 (2004) 78-86.
[15] Rai A, Gill M, Kinra M, Shetty R, Krishnadas N, Rao CM, Sumalatha S, Kumar N, Catechin ameliorates depressive symptoms in Sprague Dawley rats subjected to chronic unpredictable mild stress by decreasing oxidative stress Corrigendum in/10.3892/br. 2020.1326. ***Biomed Rep*** 2 (2019) 79-84.
[16] Chen Z, Gu J, Lin S, Xu Z, Xu H, Zhao J, Feng P, Tao Y, Chen S, Wang P, Saffron essential oil ameliorates CUMS-induced depression-like behavior in mice via the MAPK-CREB1-BDNF signaling pathway. ***J Ethnopharmacol*** 300 (2023) 115719.
[17] Dong Y, Li S, Lu Y, Li X, Liao Y, Peng Z, Li Y, Hou L, Yuan Z, Cheng J, Stress-induced NLRP3 inflammasome activation negatively regulates fear memory in mice. ***J Neuroinflammation*** 17 (2020) 1-16.
[18] Xie L, Gu Z, Liu H, Jia B, Wang Y, Cao M, Song R, Zhang Z, Bian Y, The anti-depressive effects of hesperidin and the relative mechanisms based on the NLRP3 inflammatory signaling pathway. ***Front Pharmacol*** 11 (2020) 1251.
[19] Peng GJ, Tian JS, Gao XX, Zhou YZ, Qin XM, Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression. ***Current Neuropharmacol*** 13 (2015) 514-523.
[20] Fu Q, Qiu R, Chen L, Chen Y, Qi W, Cheng Y, Music prevents stress-induced depression and anxiety-like behavior in mice. ***Transl Psychiatry*** 12 (2023) 317.
[21] de Freitas Souza C, Baldissera MD, Bianchini AE, da Silva EG, Mourão RHV, da Silva LVF, Schmidt D, Heinzmann BM, Baldisserotto B, Citral and linalool chemotypes of Lippia alba essential oil as anesthetics for fish: a detailed physiological analysis of side effects during anesthetic recovery in silver catfish (Rhamdia quelen). ***Fish Physiol Biochem*** 44 (2018) 21-34.
[22] Hamon M, Blier P, Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. ***Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*** 45 (2013) 54-63.
[23] Li J, Yao D, Zhang T, Tong T, Shen J, Yan S, Zeng J, Aslam MS, Li M, You Z, Li J, GABAB modulate NF-κB/NLRP3 pathways in electroacupuncture prevention of depression in CUMS rats. ***Brain Res Bull*** 218 (2024) 111108.
[24] Liu X, Hao J, Yao E, Cao J, Zheng X, Yao D, Zhang C, Li J, Pan D, Luo X, Wang M, Polyunsaturated fatty acid supplement alleviates depression-incident cognitive dysfunction by protecting the cerebrovascular and glymphatic systems. ***Brain Behav Immun*** 89 (2020) 357-370.
[25] Lu R, Zhang L, Wang H, Li M, Feng W, Zheng X, Echinacoside exerts antidepressant-like effects through enhancing BDNF-CREB pathway and inhibiting neuroinflammation via regulating microglia M1/M2 polarization and JAK1/STAT3 pathway. ***Front Pharmacol*** 13 (2023) 993483.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]

Research paper

Antidepressant effects of citral on male mice with chronic unpredictable mild stress

Mohammad Amin Mashayekhpour[1,2], Hakimeh Gavzan[1*],
Akbar Hajizadeh Moghadam[2], Hamid Talayeh Ebrahimian[1]

1. *Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran*
2. *Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran*

Received: 18 February 2025 Accepted: 4 March 2025

Abstract

Background and Aim: Depression is a serious mental disorder. Despite the availability of numerous medications, there are still constraints, such as high cost and adverse effects in the pharmacological treatment of depression. The Identification of bioactive plant compounds is of interest as an alternative treatment. Citral is one of the monoterpenes found in lemon peel oil with numerous therapeutic effects. This study investigated the effects of Citral on depression-like behaviors in mice under chronic unpredictable mild stress (CUMS).

Methods: 48 male mice were randomly divided into 6 groups of 8: control, CUMS, vehicle + CUMS, fluoxetine 20 mg/kg + CUMS, Citral 100 mg/kg + CUMS, and Citral 200 mg/kg + CUMS. Except for the control group, mice were exposed to stressors according to a schedule for 6 weeks. In the last two weeks, treatments were administered orally. Then, depression-like behaviors were evaluated with sucrose preference, open field, forced swimming, and tail suspension tests.

Results: Compared to vehicle, Citral decreased the sucrose preference in CUMS-mice ($p < 0.001$). Citral 200mg/kg increased the locomotor activities in the center zone ($p < 0.05$), and citral 100 and 200 mg/kg decreased the locomotor activities in the peripheral zone of an open field ($p < 0.001$). In the tail suspension test citral 100 and 200 mg/kg respectively with significant levels $p < 0.05$ and $p < 0.01$, the forced swimming test with significant levels $p < 0.01$ and $p < 0.001$ reduced the immobility time.

Conclusion: Citral, like the standard drug, fluoxetine, could exert significant antidepressant effects in depressed and CUMS-mice.

Keywords: Depression, Citral, CUMS, Mice

Please cite this article as follows:

Mashayekhpour MA, Gavzan H, Moghadam AH, Ebrahimian HT, Antidepressant effects of citral on male mice with chronic unpredictable mild stress. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2025) 250-258***.***

*Corresponding authors: gavzanhakimeh@gmail.com (ORCID: 0000-0002-3240-921X)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-12]