

## اثر تجمعی ترانس رزوراترول و ایمی پرامین در کاهش نشانه‌های افسردگی موش سوری به روش تست شنای اجباری

دکتر رامین عطایی\*<sup>۱</sup>، امیرحسین گیتی نورد<sup>۲</sup>، دکتر امین عطایی<sup>۳</sup>، یزدان نوریان<sup>۴</sup>، محمد شاطرپور<sup>۵</sup>

۱- استادیار، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. ۲- استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. ۳- استادیار، رشته داروسازی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. ۴- استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. ۵- دانشجوی کارشناسی ارشد سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** رزوراترول ترکیبی گیاهی فنلی با خواص آنتی‌اکسیدانت در بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان، دیابت و بیماری‌های نورودژنراتیو به عنوان درمان کمکی مطرح شده است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تجمعی ترانس رزوراترول و ایمی پرامین در کاهش نشانه‌های افسردگی موش سوری به روش تست شنای اجباری انجام شد.

**روش بررسی:** این مطالعه تجربی روی ۵۶ سر موش سفید نژاد Swiss Webster انجام شد. حیوانات در ۷ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. به یک گروه به عنوان کنترل منفی نرمال سالیین و به یک گروه به عنوان کنترل مثبت ایمی پرامین (۵ mg/kg) تجویز شد. ایمی پرامین (۱۰ mg/kg)، ترانس رزوراترول (۵ و ۱۰) و مخلوط رزوراترول با ایمی پرامین با نسبت ۱:۱ (۲/۵ mg/kg، ۵ و ۱۰) به هر گروه از موش‌ها به صورت تزریق داخل صفاقی تجویز گردید. سپس تست شنای اجباری انجام شد. طی آزمون حیوانات در آب شناور شدند و زمان بی‌حرکتی حیوان که نشانگر حالات افسردگی است؛ ثبت شد.

**یافته‌ها:** اثر ایمی پرامین ۱۰ mg/kg زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد (دریافت کننده نرمال سالیین) به شدت کاهش داد ( $P < 0/05$ ). میانگین زمان بی‌حرکتی پس از تجویز غلظت ترکیبی رزوراترول ۱۰ mg/kg توام با ایمی پرامین ۱۰ mg/kg به صفر رسید که در مقایسه با تجویز ایمی پرامین به تنهایی موثرتر بود ( $P < 0/05$ ). اثر ضدافسردگی تزریق رزوراترول ۵ mg/kg کاملاً مشابه تزریق رزوراترول ۲/۵ mg/kg توام با ایمی پرامین ۲/۵ mg/kg به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اثر تجمعی حاصله از ترکیب رزوراترول و ایمی پرامین می‌توان ترکیب رزوراترول را با داروهای ضدافسردگی برای کاهش دوز و عوارض داروهای شیمیایی پیشنهاد نمود.

**کلید واژه‌ها:** افسردگی، رزوراترول، ایمی پرامین، آزمون شنای اجباری، موش سفید

\* نویسنده مسؤول: دکتر رامین عطایی، پست الکترونیکی [raminataee1349@gmail.com](mailto:raminataee1349@gmail.com)

نشانی: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات تالاسمی، تلفن ۰۱۱-۳۳۵۴۳۰۸۳، نامبر ۳۳۵۴۳۰۸۴

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۱۱/۲۶، اصلاح نهایی: ۱۳۹۴/۹/۱۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۰/۱۹

### مقدمه

افسردگی یکی از اختلالات شایع روانپزشکی است (۱) که می‌تواند باعث کاهش عملکرد بیمار در همه زمینه‌های زندگی اعم از کارکردهای شغلی، روابط اجتماعی و بحران‌های خانوادگی گردد (۲). دوسوم بیماران افسرده دچار افکار خودکشی بوده و ۱۵-۱۰ درصد نیز موفق به خودکشی می‌شوند. پنجاه درصد از بیماران افسرده در محدوده سنی ۶۵-۲۵ سال قرار داشته و افزایشی در شیوع افسردگی در سنین زیر ۲۰ سال مشاهده شده است (۳ و ۲). داروهای موجود برای درمان افسردگی، عوارض جانبی گاهاً شدید و خطرناکی دارند. لذا معرفی داروهای موثر جدید با عوارض

کمتر ضروری است (۳). درمان‌های دارویی رایج برای اختلال افسردگی شامل گروه داروهای چندحلقه‌ای، گروه داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین، گروه داروهای مهارکننده آنزیم مونوآمین اکسیداز و چند نمونه داروی جدید مانند بوپروپیون، نفازودون و ونلافاکسین است (۳ و ۲). این داروها عمدتاً از طریق تغییر میزان آزاد شدن و بازجذب میانجی‌های عصبی (نوروترانسمیترها) و یا فعال یا غیرفعال کردن گیرنده‌ها آثار خود را اعمال می‌نمایند.

ترانس رزوراترول (Trans-Resveratrol) یک فیتوالکسین با کاربردهای آنتی‌اکسیدانت و ضدسرطان و همچنین فیتواستروژن و

مناسبی از دارو حاصل گردد (۹ و ۱۰). حجم نمونه براساس مطالعات قبلی در بیان ژن و پروتئین در مدل افسردگی در نظر گرفته شد (۷ و ۱۱). حیوانات در ۷ گروه ۸ تایی به شرح زیر مورد مطالعه قرار گرفتند (۱۰-۸)

الف) گروه کنترل منفی: نرمال سالی ۹/۰ درصد به حجم ۵/۰ میلی لیتر. ب) گروه کنترل مثبت: ایمی پرامین به حجم ۵/۰ میلی لیتر (۱۰ mg/ml). ج) گروه تجربی اول: رزوراترول با غلظت ۱۰ mg/kg به همراه ایمی پرامین با غلظت ۵/۰ میلی لیتر. د) گروه تجربی دوم: رزوراترول با غلظت ۵ mg/kg به همراه ایمی پرامین با غلظت ۵ mg/kg به حجم ۵/۰ میلی لیتر. ه) گروه تجربی سوم: رزوراترول با غلظت ۲/۵ mg/kg به همراه ایمی پرامین با غلظت ۲/۵ mg/kg به حجم ۵/۰ میلی لیتر. و) گروه تجربی چهارم: رزوراترول با غلظت ۱۰ mg/kg به حجم ۵/۰ میلی لیتر. ز) گروه تجربی پنجم: رزوراترول با غلظت ۵ mg/kg به حجم ۵/۰ میلی لیتر. بعد از تجویز دارو، تست شنای اجباری انجام شد و پس از انجام تست رفتاری، موش‌ها با گیوتین کشته شدند.

تست شنای اجباری یکی از معتبرترین و رایج‌ترین تست‌های افسردگی حیوانی است. براساس تئوری مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی نداشته باشد؛ رفته رفته امید خود را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می‌نماید و درمانده و بی‌حرکت می‌گردد (۱۰ و ۱۲ و ۱۳). برای انجام این تست موش در یک ظرف استوانه‌ای حاوی آب ولرم قرار می‌گیرد و برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی مجموعه زمان‌هایی که جانور بی‌حرکت می‌ماند؛ طی یک محدوده زمانی مشخص (معمولاً ۶ دقیقه) ثبت می‌شود و معمولاً ۲-۱ دقیقه اول به دلیل آشنایی حیوان با شرایط در نظر گرفته نمی‌شود و مجموع زمان‌های بی‌حرکتی برای هر حیوان در بازه زمانی ثبت می‌شود. افزایش زمان بی‌حرکتی معادل افسردگی و کاهش آن به منزله اثربخشی درمان در نظر گرفته می‌شود (۱۳). داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-21 و آزمون آماری ANOVA به همراه Post Tukey test در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

میانگین زمان بی‌حرکتی برحسب ثانیه در جدول یک آمده است. موش‌های تحت تجویز با ترکیب نرمال سالی که فاقد هرگونه اثر ضدافسردگی بودند؛ بیشترین زمان بی‌حرکتی را نشان دادند. میانگین زمان بی‌حرکتی پس از تجویز غلظت ترکیبی رزوراترول ۱۰ mg/kg توام با ایمی پرامین ۱۰ mg/kg به صفر رسید که در مقایسه با تجویز ایمی پرامین به تنهایی موثرتر بود ( $P < 0/05$ ). اثر ضدافسردگی تزریق رزوراترول ۵ mg/kg کاملاً مشابه تزریق

ضد التهاب است (۴) که برای اولین بار از یک گیاه آسیایی به نام *Polygonum capsidatum* استخراج شد. بعدها در گیاهان دیگر نیز وجود آن کشف شد که مهم‌ترین آنها پوست و دانه انگور است. ترانس رزوراترول دارای آثار سودمندی بر سلول‌های عصبی است. برای مثال نورون‌های کشت داده شده هیپوکامپ را از سمیت نیتروژن اکساید (NO) و بتا آمیلوئید محافظت می‌کند (۵). احتمال دارد حامل‌های سروتونین و نوراپی نفرین که از اهداف ملکولی بسیاری از داروهای ضدافسردگی هستند و میزان بیان آنها تحت تاثیر بسیاری از داروهای ضدافسردگی تغییر می‌یابند؛ از اهداف مولکولی رزوراترول باشد (۶). ایمی پرامین جزء داروهای ضدافسردگی سه حلقوی بوده و اثر ضدافسردگی آن به خاطر جلوگیری از جذب مجدد نورترانسmitter نورآدرنالین است و امروزه بیشتر به دلیل خواص آنتی‌کلینژیک در درمان تکرر ادرار شبانه کودکان تجویز می‌شود (۳ و ۱). مطالعاتی وجود دارد که برای ترانس رزوراترول اثرات ضدافسردگی مرتبط به اثر در سیستم نورآدرنالین و سروتونین قایل است (۱ و ۶). اگرچه مطالعات در زمینه اثرات ضدافسردگی رزوراترول وجود دارد؛ اما این مطالعات محدود بوده است. این مطالعه به منظور تعیین اثر تجمعی ترانس رزوراترول و ایمی پرامین در کاهش نشانه‌های افسردگی موش سوری به روش تست شنای اجباری انجام شد.

#### روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۵۶ سر موش سفید نر از نژاد Swiss Webster با وزن تقریبی ۳۰-۲۵ گرم تهیه شده از مجتمع حیوانات آزمایشگاهی علوم پزشکی مازندران در سال ۱۳۹۳ انجام شد.

موش‌ها در حیوانخانه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران در درجه حرارت  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد با سیکل روشنایی - خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. آب و غذای استاندارد موش (پارس، ایران) همیشه به جز در هنگام آزمایشات در اختیار حیوانات قرار داشت. از هر حیوان فقط یک بار استفاده شد. مطالعه با رعایت اصول اخلاق پزشکی کار با حیوانات مطابق پروتکل بین‌المللی و مصوب معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام گردید.

از پودر ایمی پرامین ساخت کارخانه سبحان رشت و ترانس- رزوراترول ساخت شرکت Sigma آلمان استفاده شد.

ایمی پرامین با غلظت ۱۰ mg/kg، ترانس رزوراترول با غلظت ۵ و ۱۰ mg/kg و مخلوط رزوراترول با ایمی پرامین با نسبت ۱:۱ با غلظت ۲/۵ mg/kg و ۵ و ۱۰ mg/kg در محلول آب - اتانول با نسبت ۱:۱ حل شده و به صورت داخل صفاقی تجویز شدند (۷ و ۸). تمام تزریقات نیم‌ساعت قبل از شروع تست انجام شد تا غلظت پلاسمایی

روزوراترول ۲/۵ mg/kg توام با ایمی پرامین ۲/۵mg/kg به دست آمد ( $P < 0/05$ ).

اثر ایمی پرامین ۱۰ mg/kg زمان بی‌حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد (دریافت کننده نرمال سالین) به شدت کاهش داد ( $P < 0/001$ ).

جدول ۱: مقایسه زمان بی‌حرکتی در گروه‌های مورد مطالعه در مواجهه با تست شنای اجباری

گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار (ثانیه)	p-value
نرمال سالین (شاهد)	۱۵۲±۹/۲۲	-
ایمی پرامین (۱۰ mg/kg)	۵۳±۲/۶	۰/۰۰۷۶ **
روزوراترول (۱۰ mg/kg) + ایمی پرامین (۱۰ mg/kg)	۱۰±۱۰/۲	۰/۰۰۵۷ **
روزوراترول (۵ mg/kg) + ایمی پرامین (۵ mg/kg)	۲۶±۴/۸	۰/۰۰۶۵ **
روزوراترول (۲/۵ mg/kg) + ایمی پرامین (۲/۵ mg/kg)	۹۳±۴/۹	۰/۰۰۷۸ **
روزوراترول (۱۰ mg/kg)	۳۸±۶/۱	۰/۰۰۸۹ **
روزوراترول (۵ mg/kg)	۹۵±۱۶	۰/۰۰۹۵ **

$P < 0/01$  \*\*

## بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، ترانس روزوراترول در یک مدل وابسته به دوز توانست زمان بی‌حرکتی را در مدل شنای اجباری کاهش دهد که با اثر داروی ضدافسردگی سه حلقوی ایمی پرامین قابل مقایسه بود و حتی توانست به همراه ایمی پرامین اثرات تجمعی یابد.

در مطالعه Yu و همکاران اثر ضدافسردگی مصرف مزمن ترانس روزوراترول بر روی موش صحرائی به وسیله آزمون Shuttle-box و Sucrose preference بررسی شد. پس از گاوژ دوزهای ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم از ترانس روزوراترول، به‌طور قابل توجهی زمان بی‌حرکتی در مدل موش از آزمون ناامیدی کاهش یافت؛ اما فعالیت حرکتی تحت تاثیر قرار نگرفت (۱۰).

بررسی دو مدل رفتاری و روش عصبی - شیمیایی نشان داده ترانس روزوراترول سبب افزایش قابل توجهی در تولید سروتونین و نورآدرنالین به میزان ۴۰ و یا ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم در قسمت‌هایی از مغز می‌گردد. علاوه بر این، فعالیت ترانس روزوراترول به‌طور وابسته به دوز با مهار MAO-A همراه است (۱۲). این یافته‌ها نشان می‌دهد اثر ترانس روزوراترول ممکن است مانند داروهای ضدافسردگی به فعال‌سازی مسیرهای سروتونرژیک و نورآدرنرژیک مربوط شود (۱۰).

در مطالعه Huang و همکاران درگیری سیستم monoaminergic اثر شبه ضدافسردگی سینرژیک از ترانس روزوراترول و piperine و مکانیسم تقویت فراهمی زیستی آن در موش‌ها بررسی شد. ترانس

روزوراترول کاهش زمان بی‌حرکتی در هر دو روش معلق‌سازی از دم و تست شنای اجباری را نشان داد؛ اما حداکثر مهار حتی با افزایش دوز به ۱۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم، حدود ۶۰ درصد بود. در حالی که piperine اثرات شبه ضدافسردگی ضعیفی در این دو مدل تولید نمود. تعامل بین ترانس روزوراترول و piperine اثر هم‌افزایی روشنی را نشان داد که توسط تجزیه و تحلیل isobolographic مشهود بود. علاوه بر این، درمان با دوز زیرآستانه piperine و دوز کم ترانس روزوراترول سبب کاهش القاء هیپوترمی و افتادگی ناشی از رزپین شد که ارتباط این ماده با سطح نورآدرنالین را مطرح نمود. همچنین مطالعات اضافی برای بررسی افزایش مونوآمین‌های عصبی - شیمیایی (در قشر پیشانی، هیپوکامپ و هیپوتالاموس) و بررسی بیوشیمیایی (فعالیت MAO) انجام شد و افزایش فعالیت سیستم monoaminergic پس از درمان همزمان با ترانس روزوراترول و piperine تایید شد و پیشنهاد گردید اثر ترانس روزوراترول همراه با piperine بر رفتارهای شبه‌افسردگی ممکن است تا حدودی به دلیل تقویت فعال‌سازی سیستم monoaminergic در مغز باشد (۱۲).

در مطالعه Wang و همکاران روزوراترول ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی طی مدت ۲۱ روز، دارای یک اثر مانند داروی ضدافسردگی در آزمون شنای اجباری و آزمون تعلیق دم در موش‌ها بود و درمان روزوراترول به‌طور قابل توجهی سطح کورتیکوسترون سرم افزایش یافته توسط TST و FST را کاهش داد. این نتایج نشان داد اثر داروی شبه ضدافسردگی روزوراترول در FST و TST به‌واسطه تنظیم حداقل بخشی از مسیر هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال، BDNF (brain derived neurotrophic factor) و بیان فسفوریلاسیون ERK (extracellular signal-regulated kinase) در مناطقی از مغز موش است (۱۳).

در مطالعه حاضر تجویز همزمان ۱۰ میلی گرم ایمی پرامین و ۱۰ میلی گرم روزوراترول سبب کاهش بسیار شدید زمان بی‌حرکتی در تست شنای اجباری گردید. در نتیجه بین این دو ترکیب اثر تجمعی بسیار خوبی برقرار بود که با مطالعات Yu و همکاران (۱۱) و Huang و همکاران (۱۲) و Wang و همکاران (۱۳) مطابقت دارد. با توجه به تحقیقات پیشین و از آنجایی که داروهای سه‌حلقوی از جمله ایمی پرامین از طریق مهار بازجذب نوراپی‌نفرین عمل می‌کنند؛ می‌توان نقش تجمعی روزوراترول را در تقویت مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و مهار عملکرد حامل نوراپی‌نفرین در نظر گرفت (۱۰ و ۱۴ و ۱۵). از آنجایی که در برخی از غلظت‌ها روزوراترول حتی به تنهایی اثر قوی‌تری از ایمی پرامین نشان داده؛ فرضیه‌ای تقویت می‌شود که ممکن است در بیان برخی از عوامل التهابی و کاهش اکسیداتیو استرس در نواحی مرکزی مغز و هیپوتالاموس اثر گذاشته باشد و فرضیه افزایش بیان BDNF و

احتمال می رود عوارض مصرف داروهای ضدافسردگی (به خصوص سه حلقه‌ای) کاهش یابد. اثر هم‌افزایی به دست آمده از ترکیبات فوق ممکن است فرمولاسیون‌های نوینی برای تولید داروهای ضدافسردگی جدید با اثربخشی بالا و عوارض کمتر را فراهم نماید.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای امیرحسین گیتی‌نورد برای اخذ درجه دکتری در رشته داروسازی از دانشگاه علوم پزشکی مازندران بود. بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر حمایت مالی از طرح مصوب مرکز تحقیقات علوم دارویی (شماره ۶۵۳) تشکر می‌نمایم.

### References

- Baldessarini RJ. Depression and Mania. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of therapeutics. 20<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill. 2001; pp: 431-59.
- Carvalho AF, Berk M, Hyphantis TN, McIntyre RS. The integrative management of treatment-resistant depression: a comprehensive review and perspectives. *Psychother Psychosom*. 2014; 83(2): 70-88. doi: 10.1159/000357500
- Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav*. 2013; 118: 227-39. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.05.012
- Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A, Lubahn D, Sun GY, Sun AY. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res*. 2002 Dec; 958(2): 439-47.
- Richard T, Pawlus AD, Iglésias ML, Pedrot E, Waffo-Teguo P, Méridon JM, et al. Neuroprotective properties of resveratrol and derivatives. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan; 1215:103-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05865.x
- Jacobson JM. The relationship between social support and depression in adolescents. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*. 1991 Jan; 4(1): 20-24. doi: 10.1111/j.1744-6171.1991.tb00481.x
- Xu Y, Wang Z, You W, Zhang X, Li S, Barish PA, et al. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol: Involvement of serotonin and noradrenaline system. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Jun; 20(6):405-13. doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.02.013
- Kulkarni SK, Bhutani MK, Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008 Dec; 201(3):435-42. doi: 10.1007/s00213-008-1300-y
- Kulkarni S, Dhir A, Akula KK. Potentials of curcumin as an antidepressant. *Scientific World Journal*. 2009 Nov; 9:1233-41. doi: 10.1100/tsw.2009.137
- Xu Y, Ku BS, Yao HY, Lin YH, Ma X, Zhang YH, et al. The

افزایش فسفریلاسیون ERK را تقویت می‌کند (۱۷ و ۱۶).

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه مبنی بر مشخص شدن نقش بارز ترانس رزوراترول در کاهش افسردگی به تنهایی و به صورت تجمعی با داروی ضدافسردگی سه حلقوی می‌توان این ترکیب گیاهی بی‌ضرر را به عنوان ترکیب افزودنی (co-treatment) به همراه رژیم‌های درمانی ضدافسردگی پیشنهاد نمود. نقش تقویت سیستم آدرنژیک و اثرات محافظتی سلولی و کاهش اکسیداتیو استرس از مسیرهای احتمالی درمان رزوراترول می‌تواند باشد. با توجه به عوارض جانبی قابل توجه داروهای سه حلقوی همچون عوارض آنتی‌کلینرژیک، با اضافه کردن این ترکیب به رژیم‌های دارویی

effects of curcumin on depressive-like behaviors in mice. *Eur J Pharmacol*. 2005 Jul; 518(1):40-6.

- Yu Y, Wang R, Chen C, Du X, Ruan L, Sun J, et al. Antidepressant-like effect of trans-resveratrol in chronic stress model: behavioral and neurochemical evidences. *J Psychiatr Res*. 2013 Mar; 47(3):315-22. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.10.018
- Huang W, Chen Z, Wang Q, Lin M, Wu S, Yan Q, et al. Piperine potentiates the antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of monoaminergic system. *Metab Brain Dis*. 2013 Dec; 28(4):585-95. doi: 10.1007/s11011-013-9426-y
- Wang Z, Gu J, Wang X, Xie K, Luan Q, Wan N, et al. Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Nov; 112:104-10. doi: 10.1016/j.pbb.2013.10.007
- Huang J, Tufan T, Deng M, Wright G, Zhu MY. Corticotropin releasing factor up-regulates the expression and function of norepinephrine transporter in SK-N-BE (2) M17 cells. *J Neurochem*. 2015 Oct; 135(1):38-49. doi: 10.1111/jnc.13268
- Satoh N, Toyohira Y, Takahashi K, Yanagihara N. Effects of various pharmacological agents on the function of norepinephrine transporter. *J UOEH*. 2015 Mar; 37(1):33-42. doi: 10.7888/juoeh.37.33
- Matchkov VV, Kravtsova VV, Wiborg O, Aalkjaer C, Bouzinova EV. Chronic selective serotonin reuptake inhibition modulates endothelial dysfunction and oxidative state in rat chronic mild stress model of depression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Oct; 309(8):R814-23. doi: 10.1152/ajpregu.00337.2014
- Ge L, Zhu MM, Yang JY, Wang F, Zhang R, Zhang JH, et al. Differential proteomic analysis of the anti-depressive effects of oleamide in a rat chronic mild stress model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Apr; 131:77-86. doi: 10.1016/j.pbb.2015.01.017

Original Paper

## Additive effects of trans-resveratrol and imipramine to reduce depressive symptoms in the forced swimming test in mice

Ataee R (Pharm D, Ph.D)\*<sup>1,2</sup>, Gitinavard AH (Pharm Student)<sup>3</sup>  
Ataie A (Pharm D, Ph.D)<sup>4</sup>, Nourian Y (B.Sc)<sup>5</sup>, Shaterpour M (B.Sc)<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Assistant Professor, Talasemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>2</sup>Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>3</sup>Pharmacy Student, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. <sup>4</sup>Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. <sup>5</sup>M.Sc Student of Toxicology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

---

### Abstract

**Background and Objective:** Resveratrol is a phenolic herbal compound which has been proposed as antioxidant in combinational therapy of diabetes, cancer and some neurodegenerative diseases. This study was done to evaluate additive effect of trans-resveratrol and imipramine to reduce depressive symptoms in the forced swimming test in mice.

**Methods:** In this experimental study, 56 Swiss Webster male mice were randomly allocated into 6 groups including negative control group (normal saline), positive control (imipramine (10 mg/kg/bw), experimental groups; trans resveratrol (10 mg/kg/bw), Imipramine (10 mg/kg/bw) and mixtures (with ratio of 1:1 of resveratrol with imipramine (2.5 mg/kg/bw, 5 and 10 mg/kg/bw), intraperitoneally. The forced swimming test has been done for all groups. Through swimming of animals in water, the immobilization times of animals as depressive symptom were recorded.

**Results:** The immobilization times significantly reduced in animals which were received imipramine 10 mg/kg/bw in compare to control group ( $P < 0.05$ ). The immobilization times of animals were received resveratrol injection 10 mg/kg/bw with imipramine 10 mg/kg/bw was determined which it was significantly effective than imipramine 10 mg/kg/bw, alone ( $P < 0.05$ ). The antidepressant effectiveness of resveratrol injection 5 mg/kg/bw is similar to resveratrol (2.5 mg/kg/bw) with imipramine (2.5 mg/kg/bw). is similar to resveratrol (2.5 mg/kg) with imipramine (2.5 mg/kg/bw) ( $P < 0.05$ ). Also, antidepressant effect of intraperitoneal administration of resveratrol 10 mg/kg was significantly more than imipramine 10 mg/kg/bw ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to additive effect of imipramine with resveratrol we can suggest resveratrol in combinations with other antidepressants to lower their doses and related side effects of chemical drugs.

**Keywords:** Depression, Resveratrol, Imipramine, Forced swimming test, Mouse

---

\* Corresponding Author: Ataee R (Pharm D, Ph.D), E-mail: [raminataee1349@gmail.com](mailto:raminataee1349@gmail.com)

Received 15 Feb 2015

Revised 5 Dec 2016

Accepted 9 Jan 2016