

## اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی عصاره هیدروالکلی مرزۀ تابستانی (*Satureja hortensis*) در موش‌های صحرایی نر مواجه‌شده با استرس مزمن بی‌حرکتی

نویسندگان: فاطمه مقدم، معصومه اصل روستا\*

گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

E-mail: mrousta@iauz.ac.ir

\* نویسنده مسئول: معصومه اصل روستا

### چکیده

**مقدمه و هدف:** مرزۀ تابستانی (*Satureja hortensis*) اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضددردی دارد. این تحقیق به منظور بررسی اثر عصاره هیدروالکلی مرزۀ تابستانی بر اضطراب و افسردگی در رت‌های نر ویستار مواجه‌شده با بی‌حرکتی مزمن انجام گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر رت به ۶ گروه ۸ تایی شامل گروه کنترل، گروه استرس (که به مدت ۲۱ روز متوالی، هر روز ۶ ساعت تحت استرس مزمن بی‌حرکتی قرار گرفت)، گروه‌های مرزۀ ۲۰۰ و مرزۀ ۴۰۰ (که به ترتیب دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg عصاره هیدروالکلی مرزۀ تابستانی را دریافت نمودند) و گروه‌های استرس - مرزۀ ۲۰۰ و استرس - مرزۀ ۴۰۰ (که علاوه بر استرس مزمن بی‌حرکتی، عصاره هیدروالکلی مرزۀ تابستانی را دریافت کردند) تقسیم شدند. در پایان دوره، برای سنجش سطح اضطراب از آزمون ماز بعلوهای شکل مرتفع و جهت بررسی میزان افسردگی حیوانات تست شنای اجباری مورد استفاده قرار گرفت.

**نتایج:** درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان سپری‌شده در بازوی باز در گروه‌های استرس - مرزۀ افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه استرس داشت ( $p < 0/01$ ). در تست شنای اجباری، مجموع زمان بی‌حرکتی در گروه استرس - مرزۀ ۴۰۰ در مقایسه با گروه استرس، کاهش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی مرزۀ تابستانی اثر ضداضطرابی دارد و در دوز ۴۰۰ mg/kg موجب کاهش افسردگی در موش‌های صحرایی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** مرزۀ تابستانی (*Satureja hortensis*)، اضطراب، افسردگی، استرس بی‌حرکتی.

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست و چهارم - شماره ۱۲۵  
آبان ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۱۳  
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۷/۲۱  
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۷/۲۷

## مقدمه

شده است، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی مرزه تابستانی بر اضطراب و افسردگی ناشی از استرس مزمن بی حرکتی در رت‌های نر نژاد ویستار است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع بنیادی است و در مردامه تا شهریور سال ۱۳۹۴ در مرکز تحقیقات بیولوژیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان انجام شد. رت‌های نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور خریداری و در شرایط استاندارد حیوان-خانه، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد و دسترسی به آب و غذای کافی، نگهداری شدند. قوانین مربوط به حیوانات به ۶ گروه (هر گروه شامل ۸ سر موش) تقسیم شدند که عبارت بود از:

گروه کنترل: موش‌هایی که به صورت intact نگهداری شدند و فقط در تست رفتاری مورد استفاده قرار گرفتند. گروه استرس: موش‌هایی که تحت استرس مزمن بی حرکتی قرار گرفتند.

گروه مرزه ۲۰۰: موش‌هایی که عصاره هیدروالکلی مرزه را با دوز ۲۰۰ mg/kg دریافت نمودند.

گروه مرزه ۴۰۰: موش‌هایی که عصاره هیدروالکلی مرزه را با دوز ۴۰۰ mg/kg دریافت نمودند.

گروه استرس - مرزه ۲۰۰: موش‌هایی که علاوه بر استرس، عصاره مرزه (۲۰۰ mg/kg) دریافت کردند.

گروه استرس - مرزه ۴۰۰: موش‌هایی که علاوه بر استرس، عصاره مرزه (۴۰۰ mg/kg) دریافت کردند.

حیوانات گروه‌های استرس، به مدت ۲۱ روز متوالی هر روز به مدت ۶ ساعت (از ساعت ۸ تا ۱۴)، در مقیدکننده قرار گرفتند (۱۳). حیوانات دریافت‌کننده عصاره نیز در همین مدت هر روز، عصاره هیدروالکلی مرزه را به صورت گاواژ دریافت کردند (۱۴).

انسان امروزی با استرس‌های مختلفی مواجه است. استرس بی حرکتی به عنوان یکی از قوی‌ترین مدل‌های استرس محسوب می‌شود و با افزایش شدید غلظت کورتیکوسترون، آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون، نوراپی نفرین و اپی نفرین همراه است (۱). استرس تأثیر فراوانی بر سیستم عصبی دارد. وقتی استرس به صورت غیرقابل پیش‌بینی و کنترل نشده و مکرراً به فرد وارد می‌شود، آشناری از واکنش‌ها در نورون به وقوع می‌پیوندد که در نهایت به تغییر مورفولوژی خارهای دندرتی، مهار نورونز و پاسخ‌های نامناسب مغز در برابر استرس می‌انجامد (۲). گلوکوکورتیکوئیدها موجب پیدایش استرس اکسیداتیو می‌شوند و مرگ نورونی ناشی از استرس اکسیداتیو را تحریک می‌کنند (۳، ۴). استرس اکسیداتیو می‌تواند موجب ورود ژنراسیون بیماری‌های وابسته به استرس نظیر افسردگی و اضطراب شود (۵، ۶). بررسی‌ها نشان داده است که استرس مزمن بی حرکتی می‌تواند به بروز افسردگی و اضطراب منجر گردد (۷).

استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی موجب برطرف شدن استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندریایی و مرگ نورونی می‌گردد. باتوجه به اینکه این آنتی‌اکسیدان‌ها از ترکیبات موجود در مواد غذایی هستند، موضوع مداخلات دارویی نیز مرتفع می‌شود (۸).

*Satureja hortensis* L. (مرزه باغی یا مرزه تابستانی) یکی از معروف‌ترین گیاهان گونه *Satureja* است که به خانواده Lamiaceae (نعناعیان) تعلق دارد. مرزه یک گیاه سالانه دولپه‌ای به ارتفاع ۱۰ تا ۳۰ سانتی‌متر با ساقه پهن سبز یا خاکستری‌رنگ است و خط باریک نوک برگ (شاخص خانواده نعناعیان) را دارا می‌باشد. برگ این گیاه حاوی ترکیبات آنتی‌اکسیدانی قوی از جمله ترکیبات فنلی و فلاونوئیدهاست (۹، ۱۰). مرزه تابستانی دارای اثرات ضد درد، ضد التهاب، ضد اسهال و کاهنده التهاب کولونی حاد است (۱۲-۱۰). باتوجه به محتوای آنتی‌اکسیدانی و اثرات محافظتی که از مرزه گزارش

تست شنای اجباری برای بررسی سطح افسردگی حیوانات به کار گرفته شد. هر حیوان به مدت ۶ دقیقه در استوانه پلاستیکی گلاس به ابعاد  $40 \times 30$  سانتی متر محتوی آب به عمق ۲۵ سانتی متر و به دمای ۲۵ درجه سانتی گراد قرار گرفت. دو دقیقه نخست، برای تطابق یافتن حیوان با محیط در نظر گرفته شد و در ۴ دقیقه بعدی، مدت زمان بی حرکتی<sup>۴</sup> (توقف حرکت دست و پای موش) (ثانیه) ثبت گردید (۱۶).

مطالعات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS v18 انجام گرفت. نتایج حاصل به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از One-way ANOVA و Tukey HSD post hoc استفاده شد.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی داری نتایج در نظر گرفته شد.

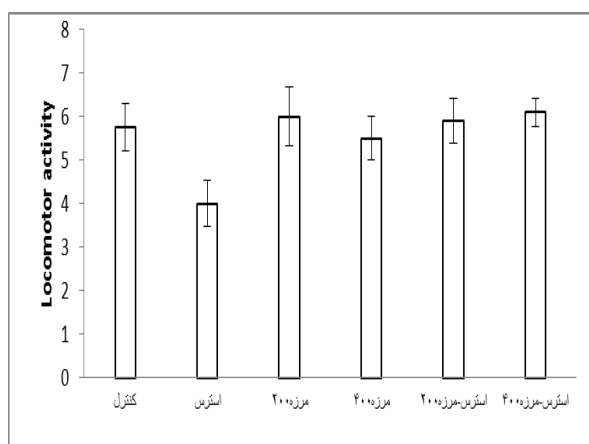
#### نتایج

درصد ورود به بازوی باز (OAE%) و درصد زمان اقامت در بازوی باز (OAT%) در گروه استرس در مقایسه با موش های کنترل به طور معنی داری کاهش یافت (به ترتیب  $p < 0.001$  و  $p < 0.01$ ) (شکل ۱ و ۲). در هر دو گروه استرس - ترخون ۱۰۰ و ۵۰۰ در مقایسه با گروه استرس افزایش معنی داری داشت (به ترتیب  $p < 0.01$  و  $p < 0.001$ ) (شکل ۱). همچنین OAT% نیز در گروه های استرس - مرزه، افزایش معنی داری در مقایسه با گروه استرس داشت ( $p < 0.01$ ) (شکل ۲). تغییر معنی داری در فاکتورهای مربوط به رفتار اضطرابی گروه مرزه ۲۰۰ و ۴۰۰ در مقایسه با موش های کنترل مشاهده نشد (شکل ۱ و ۲). همچنین نتایج نشان داد که رفتار حرکتی حیوانات (مجموع ورود به بازوهای باز و بسته) در گروه های مختلف تفاوت معنی داری نداشت (شکل ۳).

برای تهیه عصاره از برگ خشک شده مرزه تابستانی کشت شده در مزارع خدابنده استفاده شد. ۱۰۰ گرم از پودر برگ خشک شده مرزه در داخل بشر محتوی الکل ۷۰ درصد ریخته شد و به مدت ۲۴ ساعت در شیکر قرار گرفت. سپس محلول توسط کاغذ صافی جدا شد و برای حذف حلال در روتاری تحت دمای ۵۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت. در نهایت با افزودن آب مقطر، دوزهای مورد نظر عصاره تهیه شد. حجم عصاره دریافتی توسط هر حیوان، در هر گاواژ،  $0.3 \text{ ml}$  بود.

در پایان دوره، تست های رفتاری انجام گرفت. ماز به علاوه مرتفع برای سنجش سطح اضطراب به کار گرفته شد که از دو بازوی باز و دو بازوی بسته در مقابل هم (به طول ۵۰ سانتی متر و عرض ۱۰ سانتی متر) تشکیل شده است. بازوهای بسته از دو طرف، توسط دیواره ای به ارتفاع ۴۰ سانتی متر احاطه شده اند. در محل اتصال چهار بازو به همدیگر، مربعی به اضلاع  $10 \times 10$  قرار گرفته است. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی متر از سطح زمین قرار دارد و یک لامپ ۱۰۰ وات در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متری از ماز تعبیه شده است. برای این تست هر حیوان فقط یک بار به کار گرفته می شود. موش در مربع میانی بازوها، رو به بازوی باز قرار می گیرد و به مدت ۵ دقیقه اجازه دارد تا در بازوها حرکت نماید. تعداد ورود به بازوی باز و بسته و زمان سپری شده در هر یک از بازوها ثبت شد. منظور از ورود به بازوی باز یا بسته، قرارگیری هر چهار اندام حرکتی در آن بازوست. درصد ورود به بازوی باز<sup>۱</sup>، درصد زمان سپری شده در بازوی باز<sup>۲</sup> و فعالیت حرکتی<sup>۳</sup> حیوان (مجموع تعداد دفعات ورود به بازوی باز و بسته) محاسبه شد (۱۵).

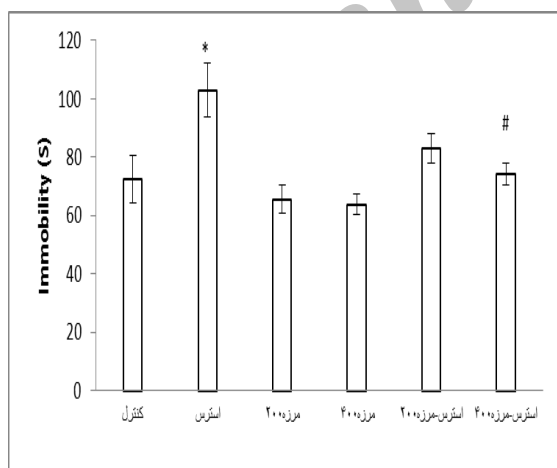
1. Open Arm Entries (OAE)
2. Open Arm Time (OAT)
3. Locomotor activity



شکل ۳. تأثیر عصاره مرزه بر فعالیت حرکتی حیوان (مجموع ورود به بازوی باز و بسته) در آزمون ماز به علاوة مرتفع.

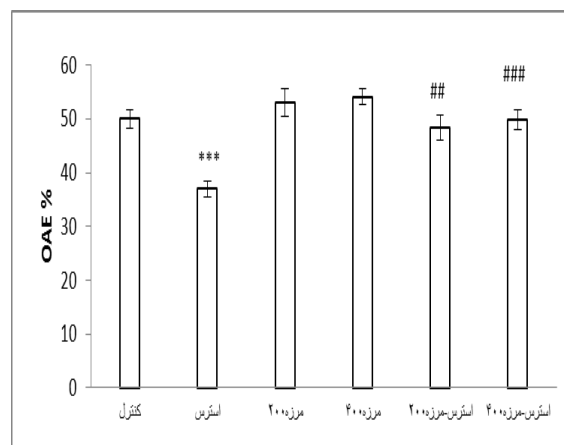
نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۸ حیوان قرار دارد.

نتایج حاصل از تست شنای اجباری نیز نشان دهنده افزایش معنی دار مجموع زمان های بی حرکتی حیوانات در گروه استرس، در مقایسه با کنترل بود ( $p < 0.05$ ) و مصرف دوز  $400 \text{ mg/kg}$  مرزه توسط موش های تحت استرس موجب کاهش معنی دار زمان بی حرکتی شد ( $p < 0.05$ ) (شکل ۴). مجموع زمان بی حرکتی گروه های مرزه ۲۰۰ و ۴۰۰ تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت.



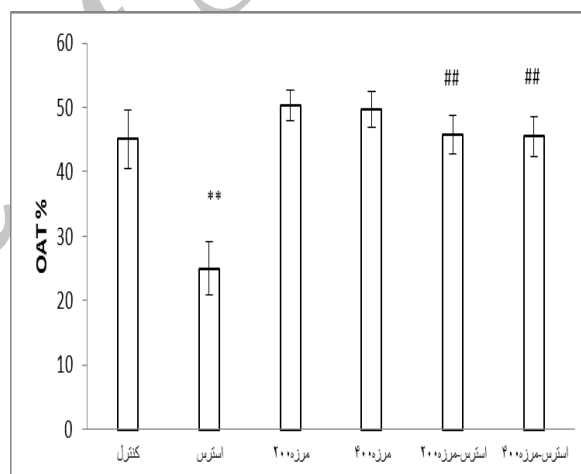
شکل ۴. تأثیر عصاره مرزه بر مجموع زمان بی حرکتی در تست شنای اجباری.

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۸ حیوان قرار دارد.  $p < 0.05$  در مقایسه با کنترل و  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه استرس.



شکل ۱. تأثیر عصاره مرزه بر درصد ورود به بازوی باز (OAE%) در آزمون ماز به علاوة مرتفع.

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۸ حیوان قرار دارد.  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل و  $p < 0.01$  و  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه استرس.



شکل ۲. تأثیر عصاره مرزه بر درصد زمان گذارنده شده در بازوی باز (OAT%) در آزمون ماز به علاوة مرتفع.

نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده است. در هر گروه ۸ حیوان قرار دارد.  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل و  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه استرس.

## بحث

غنی از آنتی اکسیدان‌های ذکر شده است می‌تواند قابلیت کاهش اضطراب را داشته باشد. نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز فرضیه فوق را تأیید می‌کند؛ زیرا تعداد ورود به بازوی باز و مدت زمان سپری شده در بازوی باز در حیوانات گروه استرس - مرزه ۲۰۰ و ۴۰۰، افزایش چشمگیری در مقایسه با گروه استرس نشان داد که بیانگر اثر ضد اضطرابی عصاره مرزه است. بررسی اثر عصاره مرزه بر سیستم گابا آرژیک در مغز احتمالاً راهکار مناسبی برای کشف علت اضطراب زدایی مرزه باشد.

همچنین نتایج حاصل از تست شنای اجباری بیانگر بروز افسردگی در موش‌هایی شد که به مدت ۲۱ روز متوالی، تحت استرس مزمن بی‌حرکتی قرار داشتند. مدت زمان بی‌حرکتی در حیوانات گروه استرس، افزایش قابل توجهی در مقایسه با گروه کنترل در تست مذکور داشت. از آنجاکه به هم خوردن تعادل اکسیدان/آنتی اکسیدان به عنوان یک ویژگی ذاتی در بیماری افسردگی محسوب می‌شود (۲۶)، می‌توان نتیجه‌گیری نمود که به کارگیری آنتی اکسیدان‌ها موجب کاهش سطح افسردگی می‌گردد. از سوی دیگر، با توجه به اینکه کاهش نوروترنسمیترهای نوراپی نفرین و سروتونین در سیناپس‌ها نقش مهمی در پاتوژنز افسردگی دارد (۲۷)، مهم‌ترین داروهای ضد افسردگی عبارت‌اند از: مهارکنندگان مونوآمین اکسیداز، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و مهارکنندگان اختصاصی جذب مجدد سروتونین توسط نورون پیش‌سیناپسی (۲۳).

رزمارینیک اسید احتمالاً با مهار حاملین مونوآمین و مهار مونوآمین اکسیداز موجب بروز اثرات ضد افسردگی می‌شود (۲۸). رزمارینیک اسید با تنظیم مسیر پروتئین کیناز فسفاتاز ۱ و فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز در موش‌ها، اثرات ضد افسردگی خود را اعمال می‌کند. رزمارینیک اسید موجب کاهش سطح کورتیزول پلازما و افزایش تولید دوپامین در مغز موش‌های افسرده می‌شود (۲۹). تیمار تیمول نیز در موش‌های مواجه با استرس خفیف پیش‌بینی نشده، موجب کاهش زمان

استرس مزمن، تعداد نورون‌های گابا آرژیک را در نواحی مختلف هیپوکامپ رت بالغ کاهش می‌دهد (۱۷). کاهش ترشح GABA یکی از علل بروز اضطراب است (۱۸) و بدین ترتیب احتمال ابتلا به اضطراب را افزایش می‌دهد. نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که موش‌های تحت استرس مزمن بی‌حرکتی دچار اضطراب شدند. درصد OAE و OAT در این موش‌ها به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود.

از طرف دیگر، ارتباط نزدیکی بین وقوع استرس اکسیداتیو و اضطراب وجود دارد (۱۹). تجمع رادیکال‌های آزاد در نورون‌های هیپوکامپ و قشر مخ و همچنین در سلول‌های گلیایی هیپوکامپ موش‌های مضطرب به طور معنی‌داری بیشتر از موش‌های نرمال است (۶) و ثابت شده است که استفاده از آنتی اکسیدان‌ها، به کاهش سطح استرس اکسیداتیو منجر می‌شود و کاهش اضطراب را به دنبال دارد (۱۹). مرزه غنی از ترکیباتی با خاصیت آنتی اکسیدانی است. از مهم‌ترین ترکیباتی که در برگ گیاه وجود دارند، می‌توان به فنل‌ها، به خصوص رزمارینیک اسید، تیمول و کارواکرول و فلاونوئیدها اشاره نمود (۲۰، ۹). بررسی‌ها نشان داده است که تیمول، رفتار اضطرابی در رت‌ها را کاهش می‌دهد (۲۱). کارواکرول نیز با تأثیر بر سیستم گابا آرژیک، موجب بروز اثرات ضد اضطرابی در موش‌ها می‌شود که با استفاده از ماز به علاوه مرتفع به اثبات رسیده است و تأثیری بر فعالیت حرکتی حیوان ندارد (۲۲). بنزودیازپین‌ها به عنوان داروی مؤثری در درمان اضطراب به کار می‌روند. این مواد به کانال کلری  $GABA_A$  متصل شده و با افزایش تمایل گیرنده به  $GABA$ ، جریان کلر به داخل سلول را افزایش می‌دهند که به هیپرپلاریزاسیون سلول منجر می‌شود (۲۳). بررسی‌ها نشان داده است که فلاونوئیدها اثر آگونیستی بر گیرنده  $GABA_A$  دارند (۲۴) و اثرات ضد اضطرابی از آن‌ها مشاهده شده است (۲۵). با توجه به این مطالب می‌توان نتیجه‌گیری نمود عصاره هیدروآلکلی مرزه که

البته یک اثر وابسته به دوز می‌باشد و به بررسی‌های بیشتری در زمینه اثر عصاره مرزه بر سیستم‌های نوروترنسمیتری نیازمند است.

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی مرزه، اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی دارد و احتمالاً به علت محتوای آنتی‌اکسیدانی خود، در درمان بیماری‌های نورودژنراتیو ناشی از استرس مؤثر است.

#### تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی جانوری مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان است. بدین‌وسیله از مساعدت اساتید و کارشناسان مرکز تحقیقات بیولوژیک واحد مذکور قدردانی می‌گردد.

#### منابع

1. McCarty R, Aguilera G, Sabban EL, Kvetnansky R, editors. Stress: neural, endocrine and molecular studies. New York: CRC Press; 2003.
2. Joëls M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2007; 28(2): 72-96.
3. Behl C, Lezoualc'h F, Trapp T, Widmann M, Skutella T, Holsboer F. Glucocorticoids enhance oxidative stress-induced cell death in hippocampal neurons in vitro. *Endocrinology* 1997; 138(1): 101-6.
4. Costantini D, Marasco V, Møller AP. A meta-analysis of glucocorticoids as modulators of oxidative stress in vertebrates. *Journal of Comparative Physiology B* 2011; 181(4): 447-56.
5. Michel TM, Frangou S, Thiemeyer D, Camara S, Jecel J, Nara K, Brunklaus A, Zoechling R, Riederer P. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder-a postmortem study. *Psychiatry Research* 2007; 151(1): 145-50.
6. Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. Evidence that oxidative stress is linked to anxiety-related behaviour in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008; 22(8): 1156-9.
7. Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, Richards MC, Wakabayashi C, Kunugi H. Chronic restraint stress causes anxiety-and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2012; 39(1): 112-9.
8. Cui K, Luo X, Xu K, Murthy MV. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004; 28(5): 771-99.
9. Momtaz S, Abdollahi M. An update on pharmacology of *Satureja* species; from antioxidant, antimicrobial, antidiabetes and anti-hyperlipidemic to reproductive stimulation. *IJP-International Journal of Pharmacology* 2010; 6(4): 346-53.

10. Chkhikvishvili I, Sanikidze T, Gogia N, Mchedlishvili T, Enukidze M, Machavariani M, et al. Rosmarinic acid-rich extracts of summer savory (*Satureja hortensis* L.) protect jurkat T cells against oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2013; 1-9.
11. Hajhashemi V, Sadraei H, Ghannadi AR, Mohseni M. Antispasmodic and anti-diarrhoeal effect of *Satureja hortensis* L. essential oil. *Journal of Ethnopharmacology* 2000; 71(1): 187-92.
12. Hajhashemi V, Ghannadi A, Pezeshkian SK. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Satureja hortensis* L. extracts and essential oil. *Journal of Ethnopharmacology* 2002; 82(2): 83-7.
13. MacDowell KS, Caso JR, Martín-Hernández D, Madrigal JL, Leza JC, García-Bueno B. Paliperidone prevents brain Toll-like receptor 4 pathway activation and neuroinflammation in rat models of acute and chronic restraint stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2015; 18(3): 777-80.
14. Mobarakeh HI, Dehkordi HS, Dehkordi MJ, Khamesipour F. Assessing the Effect of the Savory (*Satureja Hortensis* L.) Essence on Some Biochemical Factors in Rat's Blood Serum. *Advances in Life Sciences* 2014; 4(2): 73-8.
15. Ghorbani Yekta B, Nasehi M, Khakpour S, Zarrindast MR, Shafieekhan Y. The effects of nicotine injection in rat nucleus accumbens on anxiety. *Tehran University Medical Journal* 2013; 71(2): 71-8.
16. Jafari F, Khosravi M, Najafi Abedi A, Hedayat S, Ranjbaran M. Assessment of the antidepressant effect of *Rosa Canina* L. petal extracts in mice by forced swimming stress model. *Physiology and Pharmacology* 2013; 17(2): 231-9.
17. Czéh B, Varga ZK, Henningsen K, Kovács GL, Miseta A, Wiborg O. Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus* 2015; 25(3): 393-405.
18. Weinberger DR. Anxiety at the frontier of molecular medicine. *New England Journal of Medicine* 2001; 344(16): 1247-9.
19. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2009; 2(2): 63-7.
20. Hamidpour R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M, Sohraby M. Summer savory: From the selection of traditional applications to the novel effect in relief, prevention, and treatment of a number of serious illnesses such as diabetes, cardiovascular disease, Alzheimer's disease, and cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014; 4(3): 140-4.
21. Bhandari SS, Kabra MP. To evaluate anti-anxiety activity of thymol. *Journal of Acute Disease* 2014; 3(2): 136-40.
22. Melo FH, Venâncio ET, De Sousa DP, De França Fonteles MM, De Vasconcelos SM, Viana GS, De Sousa FC. Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2010; 24(4): 437-43.
23. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. *Principles of neural science*. New York: McGraw-hill; 2000.
24. Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GA. Flavonoid modulation of GABAA receptors. *British Journal of Pharmacology* 2011; 163(2): 234-45.
25. McCall S. Investigation of the anxiolytic effects of luteolin, a lemon balm flavonoid in the male Sprague-Dawley rat. *AANA Journal* 2009; 77(1): 33-6.
26. Talarowska M, Szemraj J, Berk M, Maes M, Galecki P. Oxidant/antioxidant imbalance is an inherent feature of depression. *BMC Psychiatry* 2015; 15(1): 71.
27. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7(2): 137-51.
28. Takeda H, Tsuji M, Inazu M, Egashira T, Matsumiya T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressant-like effect in the forced swimming test in mice. *European Journal of Pharmacology* 2002; 449(3): 261-7.
29. Kondo S, El Omri A, Han J, Isoda H. Antidepressant-like effects of rosmarinic acid through mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and brain-derived neurotrophic factor modulation. *Journal of Functional Foods* 2015; 14: 758-66.

30. Deng XY, Li HY, Chen JJ, Li RP, Qu R, Fu Q, et al. Thymol produces an antidepressant-like effect in a chronic unpredictable mild stress model of depression in mice. *Behavioural Brain Research* 2015; 29: 12-19.
31. Melo FH, Moura BA, de Sousa DP, de Vasconcelos SM, Macedo DS, Fonteles MM, et al. Antidepressant-like effect of carvacrol (5-Isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement of dopaminergic system. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2011; 25(3): 362-7.
32. Ma Z, Wang G, Cui L, Wang Q. Myricetin Attenuates Depressant-Like Behavior in Mice Subjected to Repeated Restraint Stress. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(12): 28377-85.

Archive of SID