

مقایسه خاصیت ضد افسردگی عصاره های مختلف گلبرگهای گل نسترن معمولی (*Rosa Canina L.*) توسط مدل شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی

فاطمه جعفری^۱، مریم خسروی^۱، اکرم نجفی عابدی^۲، هدایت صحرایی^{۳*}، مینا رنجبران^۳، نسرين عمویی^۱، سیروس جلیلی^۴، مریم باقرپور^۱
۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران
۲. گروه فیزیولوژی و بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران
۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران
۴. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه
دریافت: ۱۸ فروردین ۹۲ پذیرش: ۴ خرداد ۹۲

چکیده

مقدمه: امروزه از اسانس گل سرخ (*Rosa Damasca*) در درمان افسردگی در مدل‌های حیوانی و انسان استفاده می‌شود. با توجه به شباهت بین گل نسترن (*Rosa Canina L.*) و گل سرخ، در این مطالعه اثرات ضد افسردگی عصاره آبی و الکلی گل نسترن (*Rosa canina L.*)، با استفاده از روش استرس شنای اجباری در موش‌های کوچک آزمایشگاهی بررسی شد.

روش‌ها: در این تحقیق از موش‌های سفید آزمایشگاهی نر نژاد NMRI با محدوده وزنی ۲۵ - ۳۰ گرم (۶ سر در هر گروه) استفاده شد. دوزهای مختلف عصاره آبی (۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ mg/kg) و یا الکلی (۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ mg/kg) گل نسترن ۳۰ دقیقه قبل از آزمایشها بصورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شدند. دوزهای مختلف (۱، ۵ و ۱۰ µg/Mouse) عصاره آبی یا الکلی، بصورت داخل بطن مغزی ۵ دقیقه قبل از آزمایشها به حیوانات تجویز شد. سپس استرس شنای اجباری در حیوانات القاء شد.
یافته‌ها: تزریق داخل صفاقی (۲۰ و ۳۰ mg/kg) و داخل بطني (۵ و ۱۰ µg/Mouse) عصاره آبی گل نسترن بطور معنی داری زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد که مشابه اثر فلوکسیتین بود. در حالیکه تزریق داخل صفاقی و داخل بطني عصاره الکلی گل نسترن در دوزهای مختلف اثری بر زمان بی حرکتی حیوانات نداشت.

نتیجه گیری: از این آزمایشها می‌توان نتیجه گیری کرد که عصاره آبی گل نسترن می‌تواند افسردگی ناشی از استرس شنای اجباری را کاهش دهد، که ممکن است از طریق تداخل با گیرنده های D₂ دوپامینی باشد.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، تست شنای اجباری، عصاره گل نسترن

مقدمه

اجتماعی و اقتصادی می‌گردد [رجوع شود به ۱]. پاتوفیزیولوژی بیماری افسردگی بسیار پیچیده است و هم پوشانی بسیار زیادی بین عوامل بیولوژیک متعدد مانند استرس و اعتیاد و این بیماری وجود دارد [۶، ۱۶، ۱۷]. نقطه اصلی نظریه های پاتوفیزیولوژیکی در مورد افسردگی بر عدم عملکرد صحیح گیرنده های منوآمینی مغز، ترشح منوآمین ها، عدم عملکرد صحیح پیامبرهای ثانویه در سلول‌ها، نقص کارآیی کلی سیستم‌های منوآمینی قرار داشت [۲، ۳، ۶، ۱۶، ۱۷].

گزارش سازمان بهداشت جهانی نشان می‌دهد که افسردگی به عنوان دومین عامل ناتوان کننده بعد از بیماری‌های قلبی عروقی قرار دارد که باعث ضرر و زیان شدید

h.sahraei@bmsu.ac.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

برد. از مهم‌ترین خواص دارویی آن می‌توان به اثرات ضد درد، ضد اسهال، ضد اکسیدان، ملین، ادرار آور، کاهش دهنده‌ی قند خون، مسهل، مهار کننده لیپو اکسیژناز، مقوی اعصاب و ضد کرم را نام برد [۱۰، ۱۱، ۱۳، ۱۹، ۲۵]. با این حال تا کنون اثر عصاره آبی یا الکلی این گل بر افسردگی در مدل‌های حیوانی یا در انسان بررسی نشده است. در این تحقیق، تأثیر تجویز محیطی و مرکزی عصاره آبی و الکلی گل نسترن بر کاهش زمان بی حرکتی در مدل استرس شنای اجباری که مدل حیوانی افسردگی محسوب می‌شود [۱۳، ۱۴]، در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بررسی شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر از نژاد NMRI با وزن ۲۵-۳۰ گرم بود (۶ سر در هر آزمایش). موش‌ها در مرکز نگهداری حیوانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه ... (عج) در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد با سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند. آب و غذای استاندارد موش به جز هنگام آزمایش‌ها در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. از هر حیوان فقط یک‌بار استفاده می‌شد.

برای انجام آزمایش، ظرف شیشه‌ای به ارتفاع ۲۵ سانتیمتر و قطر ۱۲ سانتیمتر تا ارتفاع ۸ سانتیمتر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر می‌شد و جانور از ارتفاع ۲۰ سانتیمتری و به ملایمت درون آب رها می‌شد. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی حرکت شدن در نظر گرفته می‌شد [۲۱، ۲۲]. زمان انجام آزمایش و شرایط محیطی برای تمام گروه‌ها بین ساعت ۹ صبح تا ۱۶ عصر بود. کل آزمون شنای اجباری ۶ دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود، زمان بی حرکتی ثبت نمی‌شد. زمان بی حرکتی برای ۴ دقیقه بعدی اندازه‌گیری می‌شد [۱۵]. عصاره الکلی و آبی گل نسترن و فلوکستین هیدروکلراید (سیگما-آمریکا) در این تحقیق بکار رفتند. تمامی داروها در آب مقطر حل شده و با دوز ۱۰ ml/kg بصورت داخل صفاقی (۳۰ دقیقه قبل از آزمایش) یا $0.5 \mu\text{l}/\text{mouse}$ بصورت داخل بطن مغزی (۵

تحقیقات جدید نشان داده است که افزایش کورتیزول و اثر تخریبی آن بر نورون‌ز که از طریق کاهش فاکتور رشد عصبی انجام می‌گیرد و همچنین تخریب فعالیت اپیوئیدهای درون زاد و تغییر در فعالیت سیستم گابا یا گلوتامات، کاهش فعالیت سایتوکاین‌ها در مغز، و فعالیت‌های استروئیدی در مغز و یا دوره غیرطبیعی شبانه روزی می‌توانند در بروز افسردگی موثر باشند [۴، ۵، ۹، ۲۰، ۲۳، ۲۸]. اگرچه تحقیقات زیادی درباره سنتز داروهای ضد افسردگی جدید انجام شده است، اما آخرین یافته‌ها نشان دهنده آن است که کمتر از نیمی از بیماران افسرده پس از دریافت این داروها بهبودی یافته‌اند [۱۸]. به همین دلیل، امروزه تحقیق در مورد داروهای با منشأ گیاهی که بتواند بر افسردگی موثر باشد، در دنیا در حال گسترش است [۷]. تحقیقات درباره گیاهان دارویی بویژه برای درمان اختلال‌های عصبی و روانی از اهمیت فراوانی برخوردار است. اطلاعات بدست آمده در یک تحقیق در مورد افراد مبتلا به افسردگی نشان داده است که بیش از ۵۷٪ از کسانی که از اختلال افسردگی مازور رنج می‌برند با داروهای گیاهی نتایج بهتری نسبت به گروهی که از درمان‌های رایج استفاده کرده‌اند نشان داده‌اند [۷، ۲۶]. در تحقیقات متعددی که بر روی گیاهان دارویی و اثرات ضد افسردگی آنها شده است نشان داده شده که گل سرخ (*Rosa Damasca L.*) و اسانس یا عصاره آن اثرات کاهش افسردگی را از خود نشان داده است. گرچه مکانیسم اثر این عصاره مشخص نیست [۲۴، ۳۰].

گل نسترن با نام علمی *Rosa Canina* و نام عمومی *Dog Rose* با طبیعت گرم و خشک در طب سنتی کاربرد زیاد دارد. گل نسترن گیاهی است که بصورت درختچه‌های کوچک در حاشیه جنگل‌ها، چاه‌ها و گودال‌های آب می‌روید و ارتفاع آن به حدود سه متر می‌رسد. برگ‌های آن دارای ۷-۵ برگچه به رنگ سبز سیر است. گل نسترن مانند گل سرخ بوده و به رنگ‌های سفید، صورتی و سرخ می‌باشد که به حالت منفرد و یا مجتمع ظاهر می‌شود. میوه‌ی تازه گل نسترن حاوی ۰/۵ تا ۱/۷ درصد ویتامین C می‌باشد که ترکیبی از آسکوربیک اسید و هیدروآسکوربیک اسید است. از دیگر ترکیبات این میوه، پکتین (۱۱ درصد)، تانن‌ها (۲ تا ۳ درصد)، اسید سیتریک و اسید مالیک، فلاونوئیدها، رنگدانه‌های زرد و قرمز مخصوصاً کاروتنوئیدها، وانیلین، اسانس و قندها را می‌توان نام

دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا آب آن تبخیر شده و عصاره خشک بدست آید. در هنگام تزریق داخل بطن مغزی و محیطی از فیلترهای با قطر ۰/۲ میکرومتر برای جلوگیری از نفوذ هر نوع ذره استفاده شد. این عصاره در سالیان حل شده و با دوزهای گفته شده بصورت ۱۰ ml/kg به حیوانات تزریق می‌شد.

همه نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد زمان بی حرکتی حیوانات ارائه شدند. به منظور تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و سپس تست توکی استفاده شد. در تمامی موارد $p < 0.05$ به عنوان مرز معنی دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد. در محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۹/۰۱ استفاده شد.

یافته‌ها

بررسی اثر عصاره آبی گل نسترن بر بی حرکتی ناشی از استرس شنای آب سرد:

این قسمت در دو بخش انجام شد. ابتدا تأثیر تجویز داخل صفاقی عصاره بررسی شد و سپس اثر تجویز داخل بطن مغزی عصاره مورد مطالعه قرار گرفت. در بخش اول، پنج گروه حیوان به ترتیب سالیان (۱۰ ml/kg)، فلوکستین (۱۰ mg/kg)، و یا دوزهای مختلف عصاره آبی (۱۰، ۲۰، و ۳۰ mg/kg) را بصورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از القاء استرس شنای آب سرد دریافت کردند (شکل ۱).

نتایج تحقیق نشان دادند که تجویز عصاره در دوزهای ۲۰ و ۳۰ باعث افزایش زمان حرکت حیوانات و کاهش زمان بی حرکتی در آنها شد [F(4, 24)=2.72, P<0.01].

در بخش دوم آزمایشها، چهار گروه از حیوانات به ترتیب سالیان (۱ μ g/mouse) و یا دوزهای مختلف عصاره (۱، ۵، و ۱۰ μ g/mouse) را بصورت داخل بطن مغزی ۵ دقیقه قبل از القاء استرس دریافت کردند (شکل ۲). نتایج این قسمت از تحقیق ما نشان داد که تجویز عصاره آبی بصورت داخل بطن مغزی نیز می‌تواند باعث کاهش زمان بی حرکتی حیوانات در گروه‌های دریافت کننده عصاره می‌شود [F(3, 18)=3.55, P<0.01].

دقیقه قبل از آزمایش) مورد استفاده قرار گرفتند. گروه کنترل حجم مساوی از سالیان را بصورت داخل صفاقی و یا داخل بطن مغزی دریافت کردند.

برای کانول گذاری در بطن مغزی، هر حیوان ابتدا بی‌هوش شده و در دستگاه استریوتاکس قرار می‌گرفت. سپس پوست سر باز شده و جمجمه سوراخ شده و یک عدد کانول راهنما شماره ۲۳ به طول ۳ میلی‌متر در داخل این سوراخ قرار گرفته و با پیچ عینک و آکريل دندانپزشکی در جای خود محکم می‌شد. مختصات محل کارگزاری کانول: فاصله از خط وسط ۱ میلی متر، فاصله از نقطه برگما ۰/۵۵- میلی متر، و طول کانول ۲/۴ میلی متر بود [۲۷]. پس از گذشت ۷ روز از زمان جراحی، در روز تزریق یک کانول تزریق شماره ۳۰ که طول آن ۰/۵ میلی‌متر طولانی‌تر از طول کانول راهنما بود در داخل کانول راهنما قرار گرفته و کانول تزریق را به لوله پلی اتیلنی وصل کرده و سر دیگر لوله را به سرنگ هاملتون وصل می‌کردیم. حجم تزریق در این تحقیق ۰/۵ میکرولیتر به اِزاء هر موش بود (شکل ۱). برای عصاره گیری گلبرگهای خشک شده گل نسترن خریداری شده از عطاریهای محلی پس از تأیید در هرباریوم گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی را درون آسیاب کن برقی ریخته و آنها را آسیاب کرده و به صورت پودر درآوردیم. سپس توسط ترازوی دیجیتال ۱۰۰ گرم از پودر را وزن کرده و درون یک بشر ریخته و با ۱۰۰۰ سی سی اتانول مطلق (۱۰۰٪) به عنوان حلال ترکیب شده و روی ظرف توسط فویل پوشیده شد و به مدت ۲۴ ساعت در فضای آزمایشگاه (دمای ۲۵-۲۷ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفت. در این مدت به آرامی محلول هم زده می‌شد. پس از گذشت این زمان محلول روئی را جدا کرده و چند بار توسط کاغذ صافی و قیف صاف کرده و آنرا درون ظرف مناسبی ریخته و اجازه داده شد تا ۲۴ ساعت در فضای آزمایشگاه بماند. سپس مایع تغلیظ شده به درون ظروف چینی (برای راحت جدا شدن عصاره) منتقل و ۲۴ ساعت برای تبخیر الکل در همان حال باقی ماند. برای تهیه عصاره آبی، پودر حاصل از گلبرگ گل نسترن به جای الکل در ۱۰۰۰ سی سی آب مقطر دوبار تقطیر ریخته شد و به روش جوشاندن به مدت ۱۰ دقیقه، و صاف کردن محلول روئی، محلول حاصله به مدت ۱۲۰ ساعت در محیط آزمایشگاه با

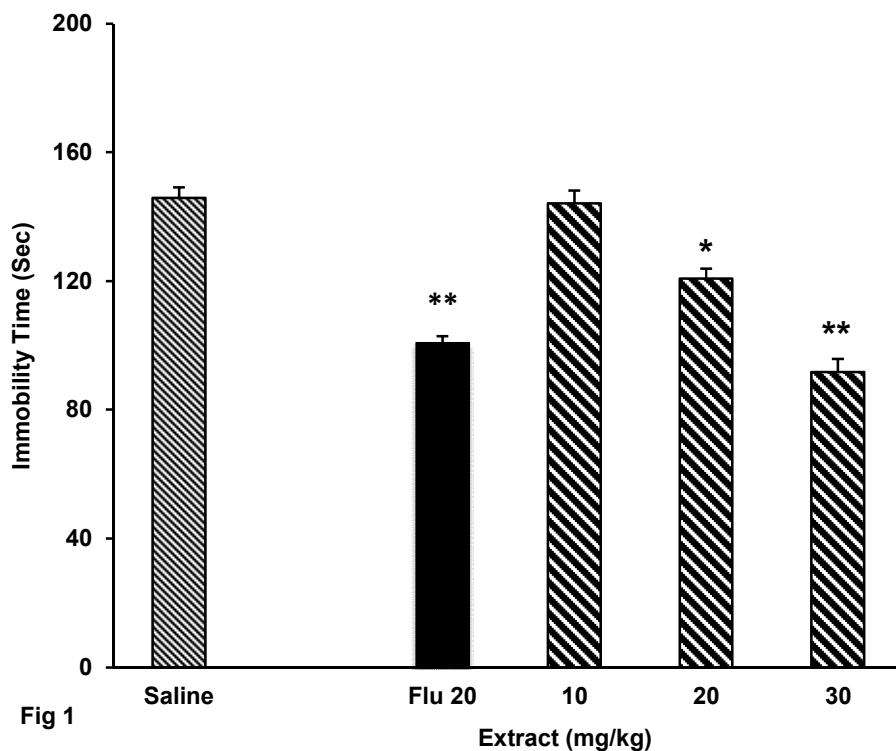


Fig 1

شکل ۱- تأثیر تجویز داخل صفاقی عصاره آبی گل نسترن بر کاهش زمان بی حرکتی حیوانات. همانطور که در شکل دیده می‌شود، عصاره با دوزهای ۲۰ و ۳۰ mg/kg توانسته است زمان بی حرکتی حیوانات را کاهش دهد. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ اختلاف معنی دار با گروه کنترل (سالین) است.

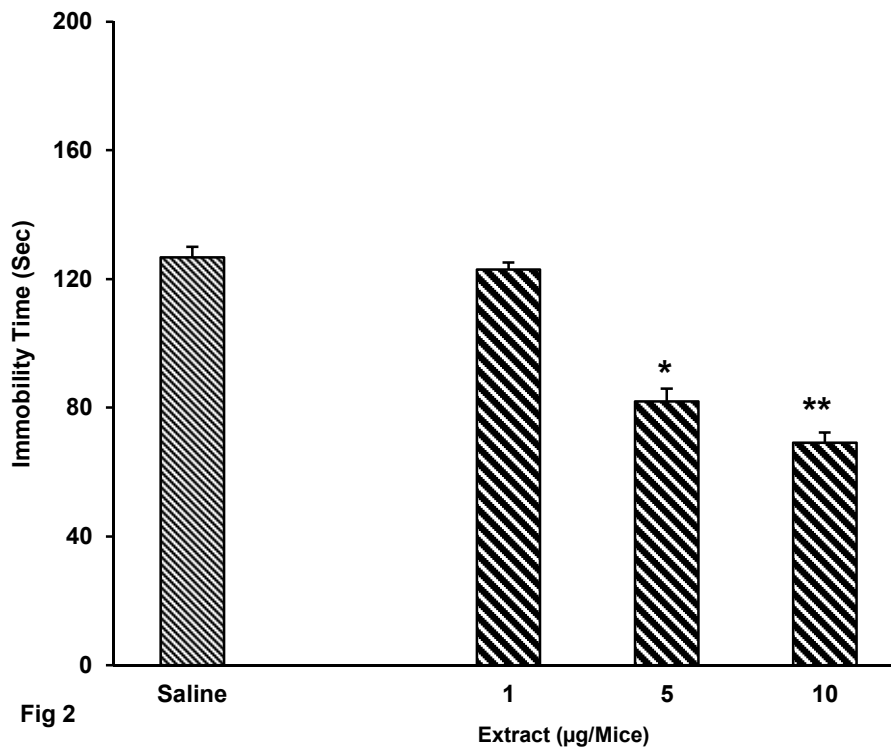
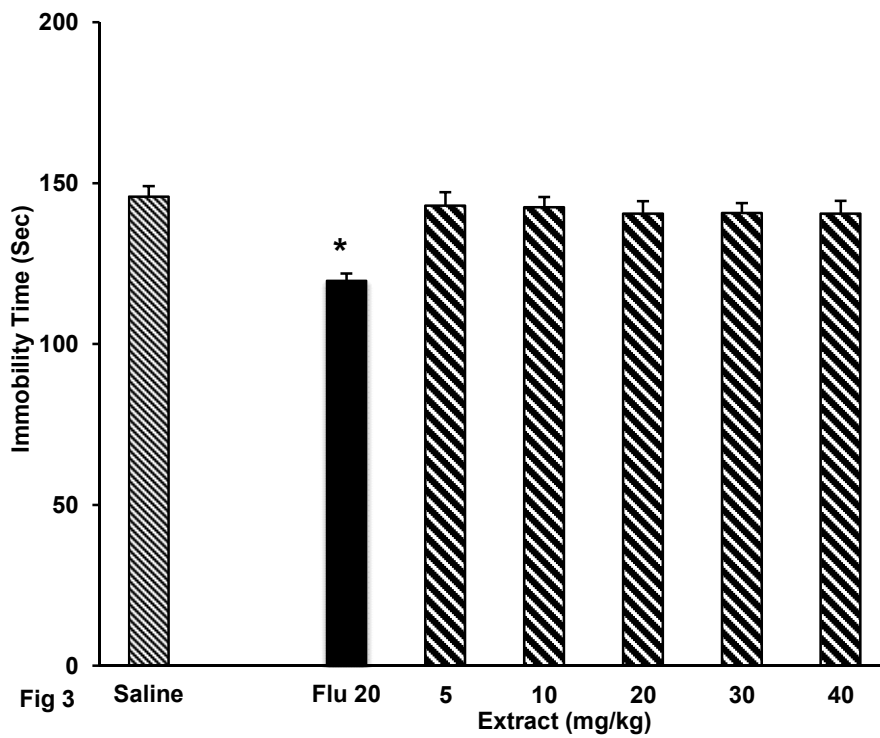
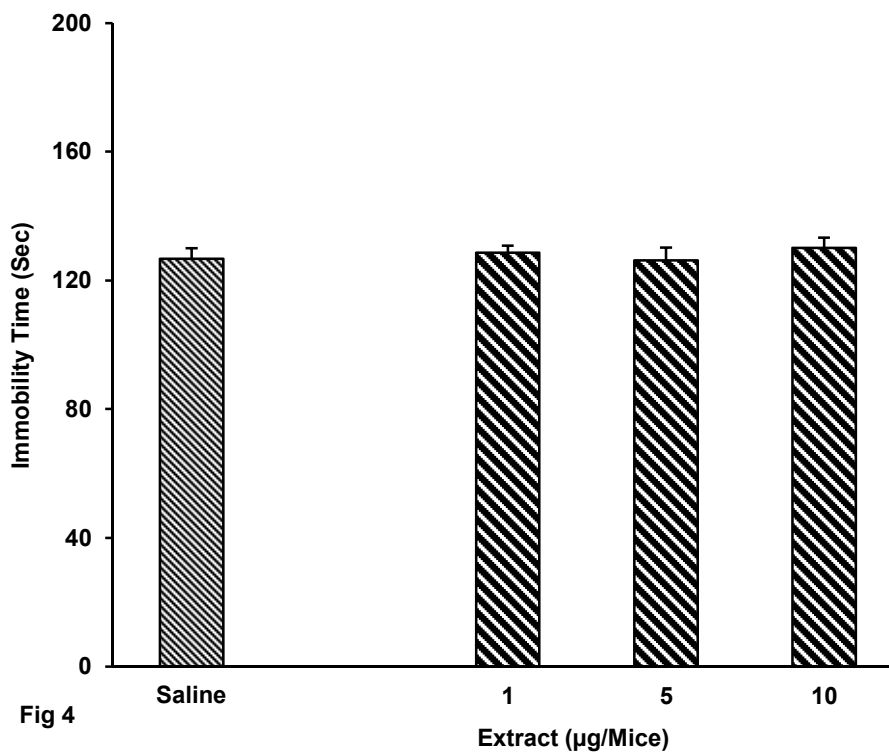


Fig 2

شکل ۲- تأثیر تجویز داخل بطن مغزی عصاره آبی گل نسترن بر کاهش زمان بی حرکتی حیوانات. همانطور که در شکل دیده می‌شود، عصاره با دوزهای ۵ و ۱۰ µg/mice توانسته است زمان بی حرکتی حیوانات را کاهش دهد. $P < 0.05$ و $P < 0.01$ اختلاف معنی دار با گروه کنترل (سالین) است.



شکل ۳- تأثیر تجویز داخل صفاقی عصاره الکلی گل نسترن بر کاهش زمان بی حرکتی حیوانات. همانطور که در شکل دیده می شود، تجویز دوزهای مختلف عصاره نتوانسته است زمان بی حرکتی حیوانات را کاهش دهد. $P < 0.05$ * اختلاف معنی دار گروه دریافت کننده فلوکستین با گروه کنترل (سالین) است.



شکل ۴- تأثیر تجویز داخل بطن مغزی عصاره الکلی گل نسترن بر کاهش زمان بی حرکتی حیوانات. همانطور که در شکل دیده می شود، تجویز عصاره با دوزهای مختلف نتوانسته است زمان بی حرکتی حیوانات را کاهش دهد.

بررسی اثر عصاره الکلی گل نسترن بر بی حرکتی ناشی از استرس شنای آب سرد:

این قسمت از آزمایشها نیز در دو بخش انجام شد. در بخش اول اثر تجویز داخل صفاقی عصاره الکلی بررسی شد و در بخش دوم، تأثیر تجویز داخل بطن مغزی عصاره الکلی مطالعه شد. در ابتدا به هفت گروه از حیوانات به ترتیب سالین (۱۰ ml/kg)، فلوکستین (۲۰ mg/kg)، و یا دوزهای مختلف عصاره الکلی (۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰) را بصورت داخل صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از استرس تجویز شد. نتایج تحقیق نشان دادند که تجویز عصاره الکلی قادر به کاهش زمان بی حرکتی در حیوانات نمی‌شود [F(6, 48)=1.11, P<0.05]. آنالیز بیشتر نشان داد که فقط فلوکستین توانسته است زمان بی حرکتی حیوانات را کاهش دهد (شکل ۳).

نتایج آزمایش در بخش دوم نیز نشان داد که تجویز داخل بطن مغزی دوزهای مختلف عصاره مانند تجویز نرمال سالین اثری بر زمان بی حرکتی حیوانات نداشت [F(3, 18)=0.43, P>0.05] (شکل ۴).

بحث

مطالعه حاضر به بررسی تأثیر تجویز محیطی و داخل بطن مغزی عصاره های آبی و الکلی گل نسترن (*Rosa Canina*) بر کاهش افسردگی ناشی از استرس شنای اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی نر پرداخته است. مطالعه ما نشان داد که تجویز محیطی و مرکزی عصاره آبی این گیاه باعث کاهش افسردگی در حیوانات شد که این اثر قابل مقایسه با فلوکستین به عنوان داروی استاندارد ضد افسردگی بود. در حالیکه تجویز عصاره الکلی این گیاه هیچ اثر ضد افسردگی از خود نشان نداد. به همین دلیل می‌توان استدلال کرد که احتمالاً اثر ضد افسردگی عصاره آبی گل نسترن به دلیل بروز تأثیرات مرکزی جزئی از عصاره است که می‌تواند از سد خونی-مغزی نیز عبور نماید. از نظر پاتوفیزیولوژی، کاهش عملکرد نوروترانسمیترهایی نظیر سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین، باعث ایجاد افسردگی می‌شود و تمامی داروهای ضد افسردگی تایید شده، فعالیت حداقل یکی از این پیام رسان های شیمیایی را افزایش می‌دهند [۱، ۲، ۳، ۱۶، ۱۷، ۲۸، ۲۹].

یافته های این مطالعه که تجویز محیطی و مرکزی عصاره آبی گل نسترن باعث کاهش افسردگی در حیوانات شد، می‌تواند نشان دهنده آن باشد که عصاره این گیاه سبب افزایش حداقل یکی از نوروترانسمیترهایی دخیل در افسردگی مانند سروتونین، دوپامین و یا نوراپی نفرین [۳۰] شده است. تحقیقات کمی در مورد اثرات مختلف عصاره گل نسترن انجام گرفته است و مطالعه ما نشان می‌دهد که عصاره این گیاه اثرات مهمی در مهار افسردگی دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گیاه دیگر این خانواده یعنی گل سرخ (*Rosa Damasca*) اثر ضد افسردگی خوبی را در موش کوچک آزمایشگاهی از خود نشان داده است [۳۰]. همچنین مطالعات قبلی نشان دهنده اثر ضد اضطرابی عصاره گل سرخ در مقایسه با دیازپام در موش صحرایی می‌باشد [۲۴]. در حالیکه تا کنون مطالعه ای درباره اثرات عصاره گل نسترن دیده نشده است [برای مرور رجوع شود به: ۲۶]. این که چه ترکیباتی در عصاره آبی گل نسترن وجود دارد که باعث کاهش افسردگی می‌گردد، چندان مشخص نیست. محققان قبلی نشان داده‌اند که این عصاره دارای مقداری فلاونوئید است که ممکن است با برهمکنش با گیرنده های D₂ دوپامینی و مهار آنها باعث کاهش افسردگی گردد [۱۳، ۱۹]. لازم به توضیح است که گیرنده های D₂ دوپامینی بصورت پیش سیناپسی بر روی پایانه های دوپامینی قرار داشته و مهار آنها باعث افزایش رها شدن دوپامین به عنوان یکی از نوروترانسمیترهای موثر در کاهش افسردگی می‌گردد [۱۶، ۱۷]. پیشنهاد می‌شود برای این که اثر عصاره بهتر شناخته شود، برهم کنش بین عصاره و سیستم دوپامینی نیز بررسی شود. از سوی دیگر، مطالعات عمده انجام شده در گیاه نسترن بر بررسی ترکیبات موجود در بذر یا هسته نسترن کوهی متمرکز بوده است [۱۳، ۱۹، ۲۵]. این مطالعات نشان داده‌اند که در این هسته‌ها مقادیری اسید لینولئیک، اولئیک، لینولنیک، پالمیتیک و استئاریک وجود دارد [۱۱، ۲۵]. همچنین مطالعه بر روی میوه این گیاه نشان دهنده وجود مقادیر زیادی ویتامین C، فلاونوئید، تانن، پکتین، کارتنوئید، وانلین، پلی فنل، و پلی ساکارید در میوه این گیاه می‌باشد [۲۵]. با توجه به این یافته ها به نظر می‌رسد که بررسی گلبرگ‌های گیاه گل نسترن از نظر احتمال وجود مواد دیگری که خاصیت ضد افسردگی داشته باشند نیز ضروری است. همچنین بررسی سایر

مقایسه شود تا فهم بهتری از عملکرد عصاره بدست آید. همچنین، اثر استفاده مزمن از این عصاره نیز در تحقیقات بعدی مد نظر قرار گیرد. و در نهایت، با توجه به اینکه این عصاره اثر خوبی در کاهش افسردگی داشت، پیشنهاد می‌کنیم تا با استفاده از روش‌های فیتوشیمیائی اجزاء آن جدا شده و جزء موثر عصاره برای تهیه داروهای بهتر در درمان افسردگی مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

این کار با حمایت مالی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) انجام گرفت.

References

- depression. *Front Behav Neurosci* 7 (2013) 1-8.
- [9] Drugan RC, Morrow AL, Weizman R, Weizman A, Deutsch SI, Crawley JN, Paul SM, Stress-induced behavioral depression in the rat is associated with a decrease in GABA receptor-mediated chloride ion flux and brain benzodiazepine receptor occupancy. *Brain Res* 487 (1989) 45-51.
- [10] Eyvazzadeh O, Seyyedain Ardebili M, Chamani M, Darvish F, Evaluation of fatty acid composition and stability of rose hip oil. *Food Technology & Nutrition* 7 (2010) 66-76.
- [11] Fujii T, Saito M, Inhibitory effect of quercetin isolated from rose hip (*Rosa Canina* L.) against melanogenesis by mouse melanoma cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 73 (2009) 1989-93.
- [12] Hosseinzadeh H, Karimi Gh, Niapour M, Anti-depressant effects of saffron extracts and its constituent, safranal and crocin in mice. *Medicinal Plant* 11 (2004) 48-58.
- [13] Kılıçgün H, Altuner D, Correlation between antioxidant effect mechanisms and polyphenol content of *Rosa Canina*. *Pharmacogn Mag* 6 (2010) 238-41.
- [14] Krishnan V, Nestler EJ, Animal models of depression: molecular perspectives. *Curr Top Behav Neurosci* 7 (2011) 121-47.
- [15] Lucki I, The forced swimming test as a model for core and component behavioral effects of antidepressant drugs. *Behav Pharmacol* 8 (1997) 523-532.
- [1] Beck AT, Alford BA, *Depression: Causes and treatment*. Univ of Pennsylvania Press, (2009).
- [2] Berton O, Nestler EJ, New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 7 (2006) 137-151.
- [3] Blier P, de Montigny C, Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15 (1994) 220-6.
- [4] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301 (2003) 386-9.
- [5] Dantzer R, O'Conner JC, Freund, GG, Johnson RW, Kelley KW, From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9 (2008) 46-56.
- [6] Drevets WC, Price JL, Furey ML, Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct* 213 (2008) 93-118.
- [7] Drew A, Myers S, Safety issues in herbal medicine: implications for the health professions. *Med J Aust* 166 (1997) 538-541.
- [8] Drugan RC, Christianson JP, Warner TA, Kent S, Resilience in shock and swim stress models of

- [16] MacDonald TM, Treatment of depression: prescription for success? *Prim Care Psychiatry* 3 (1997) 7-10.
- [17] Mann JJ, The medical management of depression. *N Engl J Med* 353 (2005) 1819-34.
- [18] Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM, Neurobiology of depression. *Neuron* 34 (2002) 13-25.
- [19] Ozcan M, Nutrient composition of rose (*Rosa Canina* L.) seed and oils. *J Med Food* 5 (2004) 137-40.
- [20] Pariante CM, Lightman SL, The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 31(2008) 464-8.
- [21] Porsolt RD, Deniel M, Jalfre M, Forced swimming in rats: hypothermia, immobility and the effects of imipramine. *Eur J Pharmacol* 57 (1979) 431-6.
- [22] Porsolt RD, LePichon M, Jalfre M, Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266 (1977) 730-2.
- [23] Raison CL, Capuron L, Miller AH, Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27 (2006) 24-31.
- [24] Rezaie A, Mosavi G, Ahmadizadeh C, Study of sedative, preanaesthetic and anti-anxiety effects of *Rosa damascene* herbal extract in comparison with diazepam in rat. *Tehran University Medical Journal* 69 (2011) 179-84.
- [25] Saeedi Aboeshaghi KA, Omidbaigi R, Study on quantitative and qualitative changes in fatty acids of dog rose (*Rosa Canina* L.) seeds collected from south-west of Iran. *J Horticultural Sciences* 23 (2009) 11-17.
- [26] Sarris J, Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: A systematic review. *Phytother Res* 21 (2007) 703-16.
- [27] Shams J, Sahraei H, Gholami A, Haeri-Rohani A, Sepehri H, Salimi SH, Ghoshooni H, Effects of ultra-low doses of nicotine on the expression of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Behav Pharmacol* 17 (2006) 629-35.
- [28] Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS, The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu Rev Clin Psychol* 1 (2005) 255-91.
- [29] Swiergiel AH, Zhou Y, Dunn AJ, Effects of chronic foot shock, restraint, and corticotrophin-releasing factor on freezing, ultrasonic vocalization and forced swim behavior in rats. *Behav Brain Res* 183 (2007) 178-87.
- [30] Zarghami M, Farzin D, Bagheri K, Evaluation the antidepressant effects of *Rosa Damasca* L. essential oil in mice. *Mazandaran Medical J* 33 (2001) 28-33.

Archive of SID