

Investigating the Anti-Depressant and Anxiolytic Effects of the Rosa canina L. Fruit in Syrian Rats Treated with Bisphenol A

Abbasi F, Parandin R*, Pournaghi P

Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

*Corresponding author. Tel: +982123322238, Fax: +988345227990, E-mail: rahmatparandin@pnu.ac.ir

Received: Aug 6, 2022

Accepted: Nov 4, 2022

ABSTRACT

Background & objectives: The pathophysiology of depression is very complex. Rosa canina L fruit contains various antioxidant compounds. The aim of this study was to investigate the anti-depressant and anti-anxiety effects of the aqueous- alcoholic extract of the Rosa canina L fruit in the behavioral tests including forced swimming, tail suspension, maze, and sucrose preference tests, as well as biochemical tests such as antioxidant capacity and malondialdehyde levels. Rosa canina L with high amounts of vitamin C, has anti-depressant and anxiety effects.

Methods: In this experimental study, 60 Syrian male mice were divided into 5 groups of 12, including the control group, the bisphenol A group, and three groups treated with oral bisphenol A at a dose of 125 mg/kg per day and the aqueous- alcoholic extract of the Rosa canina L fruit at doses of 100, 200, 400 mg/kg/day was administered from day 50 to 120 after birth. The data were analyzed using SPSS statistical software and the One Way ANOVA test. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results: The findings showed that bisphenol A significantly increased the duration of immobility in the forced swimming and tail suspension test. The extract at the level of 400 mg/kg decreased the duration of immobility in both tests. Bisphenol A significantly reduced the antioxidant capacity of serum and brain. The extract at the level of 400 mg/kg significantly increased the antioxidant capacity of both the brain and serum.

Conclusion: The findings of this research showed that the fruit of the Rosa canina L has antioxidant effects, and with a significant decrease in antioxidant capacity and immobility in Syrian mice treated with the extract, therefore it has anti-depressant and anxiety effects.

Keywords: Bisphenol A; Rosa canina L; Syrian Mice; Antidepressant; Anti-anxiety

بررسی اثرات ضد افسردگی و اضطرابی میوه نسترن کوهی در موش‌های سوری تیمار شده با بیسفنول آ

فائزه عباسی، رحمت‌اله پرن‌دین*، پویا پورنقی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۲۳۳۲۲۳۸ فاکس: ۰۸۳۴۵۲۷۹۹۰ پست الکترونیک: rahmatparandin@pnu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: پاتوفیزیولوژی بیماری افسردگی بسیار پیچیده است. میوه نسترن کوهی حاوی ترکیبات مختلف آنتی‌اکسیدانت است. هدف این مطالعه بررسی اثر ضد افسردگی و ضد اضطرابی عصاره آبی الکلی میوه نسترن کوهی در موش‌های سوری نر در آزمون‌های رفتاری شنای اجباری، معلق ماندن دم، ماز و تست ترجیح ساکارز و همچنین آزمون‌های بیوشیمیایی نظیر ظرفیت آنتی‌اکسیدان و میزان مالون‌دی‌آلدهید بود. نسترن کوهی با داشتن مقادیر بالای ویتامین C دارای اثرات ضدافسردگی و اضطرابی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۶۰ سر موش نر سوری به پنج گروه ۱۲ تایی شامل گروه شاهد، گروه بیسفنول آ و سه گروه تحت درمان با بیسفنول آ خوراکی با دوز ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز و عصاره آبی الکلی میوه نسترن کوهی با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز از روز ۵۰ تا ۱۲۰ پس از تولد تجویز شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آنالیز واریانس یکطرفه در سطح معناداری $p < 0.05$ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: یافته‌های به‌دست آمده نشان داد که بیسفنول آ مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون شنای اجباری و معلق ماندن دم به‌طور معناداری افزایش داد. عصاره در سطح ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر دو آزمون مدت زمان بی‌حرکتی را کاهش داد. بیسفنول آ ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم و مغز را به‌طور معناداری کاهش داد. عصاره در سطح ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هر دو ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز و سرم را به‌طور معناداری افزایش داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان داد که میوه نسترن کوهی اثرات آنتی‌اکسیدانی دارد و با کاهش معنادار ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و مدت زمان بی‌حرکتی در موش‌های سوری تحت درمان با عصاره، دارای اثرات ضد افسردگی و اضطرابی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: بیسفنول آ، نسترن کوهی، موش سوری، ضد افسردگی، ضد اضطرابی

پذیرش: ۱۴۰۱/۸/۱۳

دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۵

مقدمه

افسردگی یک بیماری ناتوان‌کننده است می‌تواند همه افراد را اعم از پیر و جوان، مرد و زن را تحت تأثیر قرار دهد. افسردگی اغلب برای فردی روی می‌دهد که تغییراتی را طی می‌کند. این تغییرات می‌تواند تغییرات منفی باشد. این بیماری اثرات منفی بر زندگی

و سلامت عمومی بدن دارد [۱]. با توجه به مطالعات گسترده میزان افسردگی عمده در نوجوانان ۴/۶ درصد در پسران و ۵/۹ درصد در دختران است و زمان شروع آن بین سنین ۱۳ تا ۱۸ سالگی است. میزان شیوع جهانی افسردگی ۱۶/۲ درصد می‌باشد و در ایران با توجه به اینکه مطالعات مختلف با ابزارهای

سنجشی مختلف انجام شده است، شیوع‌های متفاوتی گزارش داده‌اند. به طور کلی شیوع افسردگی در جمعیت عمومی بین ۴/۲ تا ۳۷ درصد برآورد شده است. حدود ۱۵ تا ۲۰ درصد کودکان و نوجوانان تا قبل از سنین بزرگسالی حداقل یک دوره تجربه افسردگی را داشته‌اند. این بیماری به عنوان گسترده‌ترین مشکل در آسیب‌شناسی نوجوانی به شمار می‌رود و افزایش خودکشی در نوجوانان به این نگرانی دامن می‌زنند. در افراد افسرده غیبت از کار و جابه‌جایی‌های شغلی بالاتر است. به طوری که کارمندان افسرده در خصوص ایمنی کار دقت کمتری از خود بروز می‌دهند و در آن‌ها امکان صدمات شغلی و تصادفات بیشتر است. افراد مزبور در مسموم نمودن جو محل کار و ایجاد تنش در روابط بین فردی و فرآیند انجام کار نقش بسزایی ایفا می‌نمایند. درمان افسردگی هنوز به نتیجه قطعی نرسیده و این مشکل اختلالی مقاوم به درمان محسوب می‌شود و نیاز به کشف ترکیبات و داروهای موثرتر با عوارض کمتر است [۲]. اخیراً پیشنهاد شده که افسردگی با القاء مسیر استرس اکسیداتیو و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی همراه است. افسردگی مجموعه‌ای از اختلالات رایج روانی، بدنی، عصبی، مانند اختلالات خواب، اختلالات روحی، کاهش اشتها، نداشتن انگیزه، خلق افسرده و ناتوانی جنسی است و یکی از اصلی‌ترین موضوعات مهم سلامت در جامعه به شمار می‌رود. یک دسته از پرتجویزترین داروهای شیمیایی درمان افسردگی، فلوکستین (مهارکننده‌های باز جذب سروتونین) است که شامل اثرات جانبی کم خوابی، تهوع و اختلالات جنسی است [۲].

اضطراب احساس ناخوشی، نگرانی یا تنش است که در پاسخ به شرایط تهدیدکننده یا فشارزا ایجاد می‌شود. اضطراب می‌تواند خفیف یا شدید باشد و به طور طبیعی گذرا است ولی اگر مدت زمان طولانی ادامه یابد یا در اثر فشار روانی یا تهدید رخ دهد آنگاه بیماری تلقی می‌شود. برخی مواد باعث ایجاد اضطراب

می‌شوند مانند الکل، کوکائین، کافئین و حشیش و همچنین برخی آرام‌بخش‌ها، آفتامین‌ها و داروهای که بر سیستم اعصاب تأثیر می‌گذارند. از نشانه‌های اضطراب می‌توان به خشکی دهان، غش و ضعف، تنش عضلانی، تپش قلب، افزایش ضربان قلب یا بی‌نظمی ضربان آن، تنفس تند و سریع، سرخ‌شدن، تعریق، رنگ‌پریدگی و لرزش اشاره کرد [۳]. علل زیادی مانند علل محیطی و ارثی می‌توانند باعث استرس اکسیداتیو شوند. بعضی غذاها به عنوان تامین‌کننده آنتی‌اکسیدانت‌های بدن استفاده می‌شوند، بنابراین عدم تغذیه صحیح و کمبود تغذیه از آن‌ها باعث ضعف در قدرت آنتی‌اکسیدانتی بدن می‌شود. پیروزی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن (به هم خوردن تعادل بین سلولی توسط رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن) و حمله‌های زیستی به ارگان‌های بدن، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود [۳].

نسترن کوهی^۱ گیاهی درختچه‌ای و چندساله تا ارتفاع ۳ متر از تیره Rosaceae (گل سرخیان)، رده دولپه‌ای، دسته گیاهان گلدار و گونه *R. canina* است. در تحقیقات متعدد عصاره آن اثرات کاهش افسردگی را از خود نشان داده است [۴]. نسترن کوهی دارای طبیعت خشک و گرم است و در طب سنتی کاربرد زیادی دارد. این گیاه حاوی مقادیر زیادی ویتامین C است که ترکیبی از هیدروآسکوربیک اسید و آسکوربیک اسید می‌باشد در بین همه میوه‌ها و سبزیجات نسترن کوهی دارای مقادیر بالایی از ویتامین‌های A, B1, B2, B6, E, K و D است [۵]. گل‌های نسترن دارای گلبرگ‌های صورتی یا سفید رنگ و معطر می‌باشد. میوه نسترن کشیده، گرد و صاف به رنگ قرمز روشن که هنگام رسیدگی کامل به رنگ قرمز تیره یا قهوه‌ای می‌باشد و دانه‌ها داخل آن قرار دارند [۶]. میوه نسترن کوهی سرشار از

^۱ Rosa canina L

ویتامین‌ها و کاروتنوئیدها، ضد اکسیدان و پلی فنل‌ها است و از نظر غذایی و دارویی بسیار مفید است. هسته این گیاه حاوی روغن دارای اسیدهای چرب غیر اشباع مفید به مقدار بالا است و در صنایع آرایشی و بهداشتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. در ایران ۱۱ گونه جنس رز وجود دارد که نسترن کوهی یک نمونه از این گونه‌ها است که در غرب، برخی کوه‌های البرز، شمال غرب و کوه‌های زاگرس وجود دارد [۷].

بیسفنول آ یک زئو استروژن رایج است که در زندگی روزمره انسان اغلب در معرض آن قرار دارد و جز خطرناکترین آلاینده‌های زیست محیطی به شمار می‌رود. در مقادیر فراوان در تولید قوطی، پلاستیک‌های پلی کربنات، بطری بچه، پلی سولفون‌ها و تجهیزات پزشکی که از منابع مواجهه روزانه هستند استفاده می‌شود [۸]. قرار گرفتن در معرض BPA اثرات عمیقی بر مغز و دیگر اندام‌های بدن و رفتار دارد، که منجر به اختلال در رشد نوروها شده است [۹]. بیسفنول آ از مواد شیمیایی مختل کننده سیستم آندوکرینی است و با اعمال طبیعی سیستم آندوکراین مداخله می‌کند. منجر به تغییر عملکرد حافظه و افزایش سطح اضطراب، افسردگی و مشکلات در تعامل اجتماعی می‌شود. همچنین قرار گرفتن در معرض آن باعث ایجاد برخی اختلالات ناباروری، بلوغ زودرس، اختلالات عصبی مانند اوتیسم و اسکیزوفرنی می‌شود [۱۰]. در مطالعه پرنسپل بر روی اثرات ضد افسردگی عصاره آبی الکلی میوه نسترن کوهی در موش‌های Balb/c در سال ۱۳۹۸ نشان داد که میوه نسترن کوهی دارای فعالیت ضد افسردگی شبیه به فلوکستین است که احتمالاً این اثرات به دلیل وجود ترکیبات آنتی اکسیدانی آن می‌باشد.

روش کار

تهیه عصاره

در این تحقیق که از نوع تجربی است، ابتدا میوه نسترن کوهی از کوه‌های اطراف کرمانشاه جمع‌آوری

شد و در محل مناسب و در مقابل سایه در دمای ۲۷- ۲۳ قرار داده شد تا خشک شوند. میوه‌ها در طول زمان خشک شدن زیرورو شدند و از کپک زدن آن‌ها جلوگیری شد. سپس نمونه میوه‌های خشک شده با کمک آسیاب به پودر تبدیل شد. ۶۰ گرم از پودر حاصل را جدا کرده و به آن ۳۰۰ سی‌سی اتانول ۸۰ درصد اضافه شد و برای ۷۲ ساعت نگهداری شد. عصاره حاصل پس از صاف شدن با استفاده از کاغذ واتمن شماره ۱، خشک شده و از پودر بدست آمده جهت تهیه دوزهای مورد نظر استفاده شد [۱۱]. همه مراحل پروتکل آزمایش مطابق دستورالعمل اخلاقی و آیین‌نامه کمیته اخلاق زیستی دانشگاه پیام‌نور و با تایید کمیته اخلاق با کد IR.PNU.REC.1400.262 انجام گرفت.

حیوانات و گروه‌بندی

در این تحقیق تجربی ۱۲ سر موش سوری باردار نژاد Balb/c تهیه شد و از میان نوزادان متولد شده ۶۰ سر موش سوری نر به صورت تصادفی با وزن تقریبی ۲۵-۲۸ گرم در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد و میزان رطوبت ۵۵-۵۰ درصد در شرایط ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس پلاستیکی با دسترسی آزادانه به آب و غذای کافی قرار گرفتند. در این تحقیق حیوانات به ۵ گروه ۱۲ تایی به صورت زیر تقسیم شدند:

۱- گروه (شاهد): در روز ۲۰ پس از تولد روزانه ۰/۵ میلی لیتر روغن ذرت تا بزرگسالی (حدود ۱۲۰ روز پس از تولد) به روش گاواژ به موش‌ها تجویز شد [۱۲].

۲- گروه (بیسفنول آ): به موش‌ها بیسفنول آ خوراکی با دوز ۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم از روز ۲۰ پس از تولد، تا ۱۲۰ روز پس از تولد به روش گاواژ تجویز شد [۱۲].

۳، ۴ و ۵- گروه (بیسفنول آ+ عصاره): به موش‌ها ترکیبی از بیسفنول آ خوراکی با دوز ۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم از ۲۰ روز پس از تولد تا ۱۲۰ روز تجویز

شد. عصاره آبی الکلی میوه نسترن کوهی به ترتیب با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از ۵۰ روز پس از تولد تا ۱۲۰ روزگی به روش گاوآژی تجویز گردید [۱۲].

آزمون‌های رفتاری

آزمون معلق ماندن دم

این آزمون ۹۰ روز پس از تجویز گاوآژی برای سنجش میزان افسردگی انجام شد. در این تست دو پایه فلزی با ارتفاع ۷۰ سانتی‌متر استفاده شد و بین دو پایه فلزی یک بند ۵۰ سانتی‌متری به صورت طولی کشیده شد و موش از دم آویزان شد. آزمون با فعالیت حرکتی موش آغاز شد. زمانی که موش غیرفعال و بی‌حرکت بود به‌عنوان مدت زمان بی‌حرکتی ثبت شد. کل زمان آزمون ۶ دقیقه بود و ۲ دقیقه اول برای سازگاری حیوان با شرایط محیط در نظر گرفته شد و در ۴ دقیقه بعدی مدت زمان بی‌حرکتی توسط کورنومتر برحسب ثانیه ثبت شد. پس از انجام آزمایش‌های رفتاری، حیوانات را با کلروفورم بیهوش کرده سر آن‌ها را قطع کرده و با برداشتن جمجمه، مغز موش‌ها برای آزمایشات بیوشیمیایی برداشته شد [۱۳].

آزمون شنای اجباری

آزمون در دو جلسه روزانه برای سنجش میزان افسردگی، یاس و ناامیدی انجام شد. این آزمون ۹۵ روز پس از تجویز گاوآژی انجام شد. این آزمون یک ساعت پس از تزریق عصاره آبی الکلی نسترن کوهی صورت گرفت. در این آزمون یک آکواریوم شیشه‌ای به ارتفاع ۸ سانتی‌متر، به طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه سانتی‌گراد پر شد. موش‌ها به آرامی از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری در آب رها شدند. قطع شدن حرکات دست و پای این حیوانات به عنوان زمان بی‌حرکت شدن آن‌ها ثبت شد. کل زمان آزمون ۶ دقیقه بود و در دو دقیقه اول زمان بی‌حرکتی ثبت نمی‌شد، زمان بی‌حرکتی برای ۴ دقیقه بعدی اندازه‌گیری شد [۱۳].

آزمون ماز Y شکل

یک تست رفتاری برونگرا است که برای ارزیابی رفتار شبه اضطرابی، ارزیابی حافظه کوتاه مدت حیوانات از نوع باز شناختی و یادگیری موش‌ها طراحی شده است. در ماز هیچ‌گونه محرک مثبت یا منفی قرار داده نشد. این آزمون ۱۰۰ روز پس از تجویز گاوآژی انجام شد. این دستگاه دارای سه بازوی عمود بر هم می‌باشد که به طور متقارن ۱۲۰ درجه از هم جدا شدند. هر بازو دارای پهنای ۱۵ سانتی‌متر، طول ۴۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است و به وسیله یک صفحه سه گوش به اضلاع ۱۵ سانتی‌متر به هم متصل شده‌اند. سنجش روند حافظه به وسیله Y-maze به مدت ۱۰ دقیقه برای کاوش در بازوها در طول دو روز انجام شد [۱۲].

آزمون ترجیح ساکارز

از این آزمون برای ارزیابی وضعیت لذت و اضطراب در حیوانات و ۱۰۵ روز پس از تجویز گاوآژی استفاده شد. در این آزمون در قفس حیوانات دو ظرف آب در دو روز اول قرار داده شد، یکی از بطری‌ها با بطری حاوی ساکاروز ۱ درصد جایگزین شده. در روز تست موش‌ها به مدت ۸ ساعت از غذا و آب محروم شدند و تست ترجیح ساکارز با مصرف یک ساعت مایع از دو بطری حاوی آب و محلول ساکارز ۱ درصد صورت گرفت. آزمون ترجیح ساکارز با استفاده از معادله زیر اندازه‌گیری می‌شود:

(ساکارز مصرف شده) + (آب مصرف شده) / ساکارز

مصرف شده = ترجیح ساکارز

پس از اتمام آزمون‌های رفتاری، در روز ۱۲۱ با استفاده از کلروفورم موش‌ها بیهوش شدند و خون از بطن چپ قلب جمع آوری شد. سپس بلافاصله سر موش‌ها را قطع و پس از برداشتن جمجمه، به آرامی از درون جمجمه مغز موش‌ها خارج شد. نمونه‌های خون نیز سانتریفیوژ شد و سرم خون و مغزها جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی بکار رفت [۱۳].

آزمون‌های بیوشیمیایی

سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز

به منظور سنجش این ظرفیت، سه محلول تهیه و استفاده شدند: ۱- محلول کلرید آهن که شامل ۲۷۰ میلی گرم کلرید آهن که با آب مقطر به حجم ۵۰ میلی لیتر رسانده شد.

۲- محلول تری آذین شامل ۴۷ میلی گرم تری آذین که در ۴۰ میلی لیتر اسید کلریدریک ۴۰ میلی مولار حل شد.

۳- محلول بافر شامل ۱/۵۵ میلی لیتر استات سدیم و ۸ میلی لیتر اسیداستیک غلیظ که با آب مقطر به حجم ۵۰۰ میلی لیتر رسانده شد. یک میلی لیتر از محلول تری آذین، ۱۰ میلی لیتر محلول بافر و یک میلی لیتر از محلول کلرید آهن با هم مخلوط شدند. سپس از محلول همورژنه مغز ۲۵ میکرولیتر به ۱/۵ میلی لیتر از مخلوط سه محلول فوق اضافه شد و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد و جذب نوری آن در طول موج ۵۹۳ نانومتر ثبت شد [۱۴].

سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم

محلول کار با مخلوط کردن سه محلول (۱۰ میلی لیتر محلول شماره ۳، ۱ میلی لیتر محلول شماره ۱ و ۱ میلی لیتر محلول شماره ۲) تهیه شد [۱۵].

تعیین مالون دی آلدئید مغز

برای اندازه گیری MDA مغز، یک گرم از بافت مغز در محلول کلرید پتاسیم ۲/۵ درصد به نسبت وزنی ۱۰ درصد همورژنیزه شد و به مدت یک ساعت در یک شیکر در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد. پس از آن یک میلی لیتر تتراکلرواستیک اسید پنج درصد به همراه یک میلی لیتر تیوباریوتیک اسید ۶۷ درصد به آن اضافه و به خوبی مخلوط شد. به لوله سانتریفیوژ منتقل و به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۲۰۰۰ سانتریفیوژ شد. سپس محلول رویی جدا شد و به لوله دیگری منتقل شد و ۱۰ دقیقه در حمام آب جوش

قرار داده شد و بعد از سرد شدن جذب نوری آن با دستگاه اسپکتروفتومتر در ۵۳۵ نانومتر ثبت شد [۱۴].

تعیین مالون دی آلدئید سرم

برای اندازه گیری MDA سرم، مقدار ۸۰ میلی لیتر اسید استیک ۲۰٪ با نیم گرم تیوباریوتیک اسید مخلوط گردید و ورتکس شده و سپس حدود یک ساعت در بن ماری قرار داده شد. بعد از سرد شدن در دمای صفر درجه سانتیگراد، ۱۰- بوتانول به مقدار ۲۵۰ میکرولیتر به مخلوط اضافه شد و مجدداً ورتکس شد و با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ گردید. در نهایت با دستگاه اسپکتروفتومتر در ۵۲۳ نانومتر جذب نوری آن ثبت شد [۱۵].

تجزیه و تحلیل

داده‌های حاصل شده با استفاده از نرم افزار SPSS-20 تجزیه و تحلیل شدند. ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف از نرمال بودن توزیع داده‌ها در هر گروه اطمینان حاصل شد. سپس از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه^۱ برای مقایسه میانگین‌های تیمارها و باتوجه به معنادار بودن ($p < ۰/۰۰۱$) اختلاف میانگین کلیه متغیرها برای مقایسه دو به دوی میانگین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. و ($p < ۰/۰۵$) در کلیه محاسبات به عنوان سطح معناداری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تأیید مدت زمان بی حرکتی در آزمون معلق ماندن

دم

مطابق نمودار ۱ تزریق بیسفنول آ میانگین زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p = ۰۰۰$). دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p = ۰۰۰$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد افزایش داد

^۱ One Way ANOVA

($p=0/004$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری کاهش داد ($p=000$). دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری کاهش داد ($p=000$).

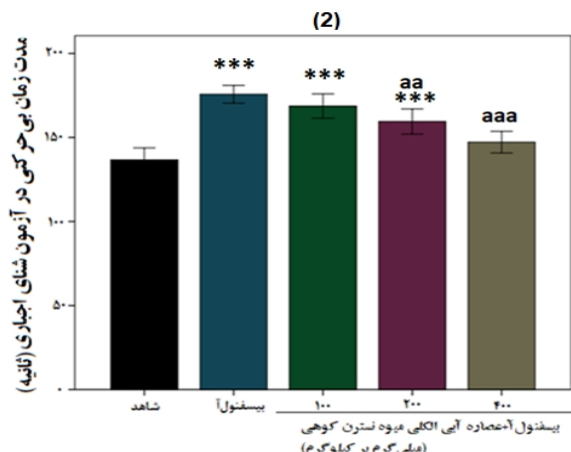
نتایج مدت زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری

مطابق نمودار ۲ تزریق بیسفنول آ میانگین زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p=000$). عصاره آبی الکلی نسترن کوهی در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p=000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p=000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی الکلی نسترن کوهی مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه بیسفنول آ کاهش داد ($p=0/002$). دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان بی حرکتی را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری کاهش داد ($p=000$).

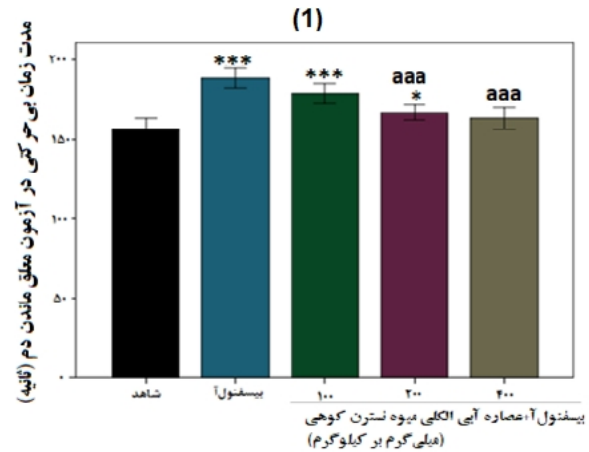
نتایج مدت زمان شنا کردن در آزمون شنای اجباری
مطابق نمودار ۳ تزریق بیسفنول آ مدت زمان شنا کردن را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=000$). مدت زمان شنا کردن به طور معناداری در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش یافت ($p=000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان شنا کردن را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره مدت زمان شنا کردن را در مقایسه با بیسفنول آ افزایش داد ($p=0/003$). دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره مدت زمان شنا کردن در مقایسه با بیسفنول آ به طور معناداری افزایش داد ($p=000$).

نتایج میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y

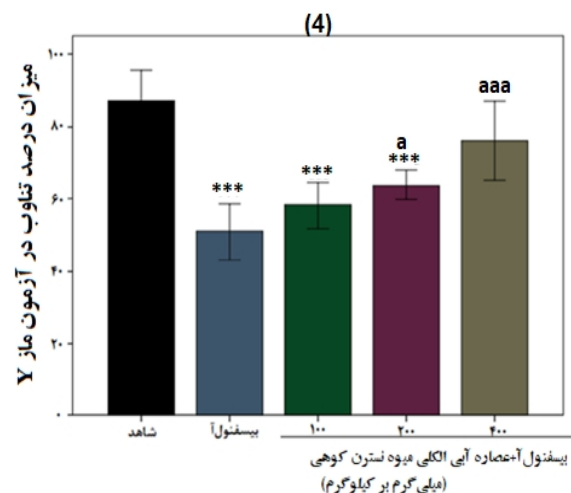
مطابق نمودار ۴ تزریق بیسفنول آ میانگین میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=000$). دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره آبی الکلی نسترن کوهی میزان درصد تناوب را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y را در مقایسه با گروه بیسفنول آ افزایش داد ($p=0/043$). دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری افزایش داد ($p=000$).



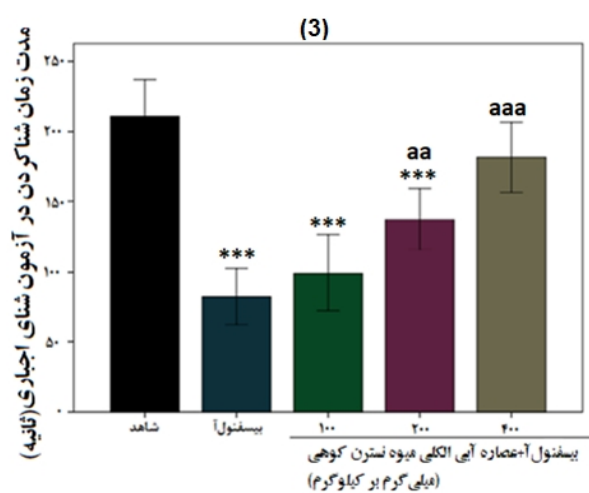
نمودار ۲. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و بیسفنول آ در آزمون شنای اجباری بر مدت زمان بی حرکتی در موش‌های سوری نر نژاد Balb/c. *** ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^{aa} ($p < 0.01$) و ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



نمودار ۱. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و بیسفنول آ در آزمون معلق ماندن دم بر مدت زمان بی حرکتی در موش‌های سوری نر نژاد Balb/c. * ($p < 0.05$) و *** ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



نمودار ۴. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و بیسفنول آ در آزمون آزمون ماز Y در موش‌های سوری نر نژاد Balb/c. *** ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^a ($p < 0.05$) و ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



نمودار ۳. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و بیسفنول آ در آزمون شنای اجباری بر مدت زمان شاکردن در موش‌های سوری نر نژاد Balb/c. *** ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^{aa} ($p < 0.01$) و ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.

نتایج تست ترجیح ساکارز

دارای تفاوت معناداری با گروه بیسفنول آ نیست ($p = 0.859$). غلظت ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره میانگین ترجیح ساکارز را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p = 0.001$). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره میانگین ترجیح

مطابق نمودار ۵ تزریق بیسفنول آ میانگین ترجیح ساکارز را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p = 0.013$). دوز ۱۰۰ دارای تفاوت معناداری با گروه شاهد نیست ($p = 0.113$). دوز ۱۰۰

ساکارز را در مقایسه با بیسفنول آ به طور معناداری افزایش داد ($p=0.000$).

نتایج بیوشیمیایی

نتایج ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم

مطابق نمودار ۶ تزریق بیسفنول آ و دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره آبی الکلی نسترن کوهی ظرفیت آنتی اکسیدان سرم را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=0.000$). دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم را در مقایسه با گروه شاهد کاهش داد ($p=0.030$). عصاره در دوز ۱۰۰ دارای تفاوت معناداری با گروه بیسفنول آ نیست ($p=0.849$). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری افزایش داد ($p=0.000$).

نتایج ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز

مطابق نمودار ۷ تزریق بیسفنول آ و غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری کاهش داد ($p=0.000$). دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره دارای تفاوت معناداری در مقایسه با گروه بیسفنول آ نیست ($p=0.953$). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری افزایش داد ($p=0.000$).

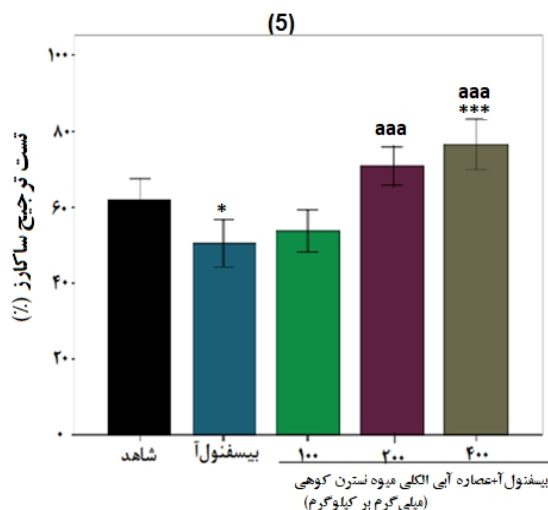
نتایج سنجش مالون دی آلدئید سرم

مطابق نمودار ۸ تزریق بیسفنول آ و غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره آبی الکلی نسترن کوهی میانگین مالون دی آلدئید سرم را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p=0.000$).

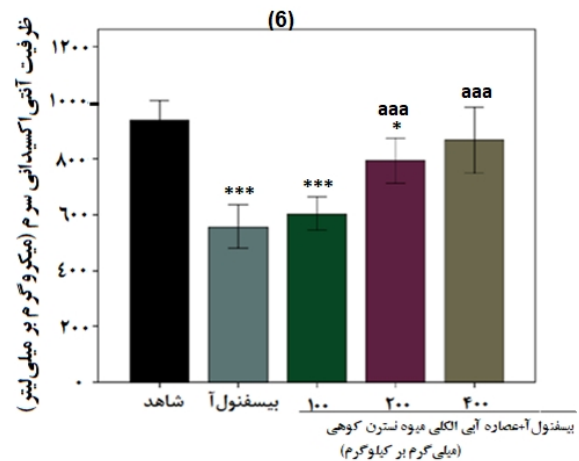
دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره دارای تفاوت معناداری در مقایسه با گروه بیسفنول آ نیست ($p=0.898$). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم از عصاره میانگین مالون دی آلدئید سرم را در مقایسه با گروه بیسفنول آ به طور معناداری کاهش داد ($p=0.000$).

نتایج سنجش مالون دی آلدئید مغز

مطابق نمودار ۹ تزریق بیسفنول آ میانگین مالون دی آلدئید مغز را در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری افزایش داد ($p=0.001$). دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره میزان مالون دی آلدئید مغز را در مقایسه با گروه شاهد افزایش داد ($p=0.023$). دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره دارای تفاوت معناداری در مقایسه با گروه بیسفنول آ نیست ($p=0.545$). دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره، میانگین مالون دی آلدئید مغز را در مقایسه با بیسفنول آ به طور معناداری کاهش داد ($p=0.000$).

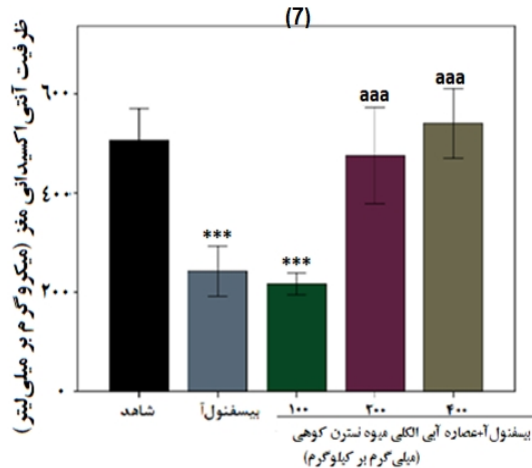


نمودار ۵. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و بیسفنول آ در تست ترجیح ساکارز در موش‌های سوری نر نژاد Balb/c. $p<0.05$ *) و $p<0.001$ *** نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. $p<0.001$ *** نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



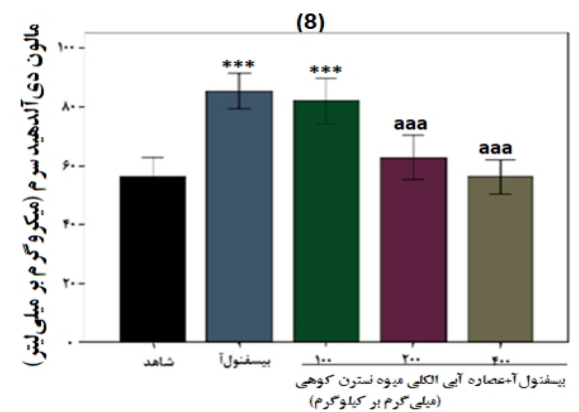
نمودار ۶. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و

بیسفنول آ بر ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم در موش‌های سوری نر
نژاد Balb/c. * ($p < 0.05$) و *** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین
گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف
معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



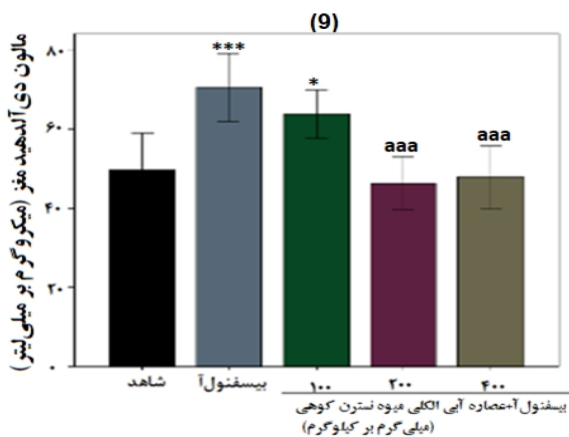
نمودار ۷. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و

بیسفنول آ بر ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز در موش‌های سوری نر نژاد
Balb/c. *** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های مختلف با
گروه شاهد است. ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های
مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



نمودار ۸. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و

بیسفنول آ بر سنجش مالون‌دی‌آلدهید سرم در موش‌های سوری نر
نژاد Balb/c. *** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین گروه‌های
مختلف با گروه شاهد است. ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف
معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.



نمودار ۹. اثر دوزهای مختلف عصاره آبی الکلی نسترن کوهی و

بیسفنول آ بر سنجش مالون‌دی‌آلدهید مغز در موش‌های سوری نر
نژاد Balb/c. * ($p < 0.05$) و *** ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف معنادار بین
گروه‌های مختلف با گروه شاهد است. ^{aaa} ($p < 0.001$) نشان‌دهنده اختلاف
معنادار بین گروه‌های مختلف عصاره با گروه بیسفنول آ است.

بحث

در تحقیق حاضر جهت بررسی اثرات ضد افسردگی و
ضد اضطرابی نسترن کوهی به اهمیت نسترن کوهی
به عنوان یک گیاه دارویی با خواص آنتی‌اکسیدانی و
ضد افسردگی اشاره شد. نتایج این مطالعه نشان داد
که با القای بیماری افسردگی و اضطراب، افزایش
خودکشی در نوجوانان، غیبت از کار و جابه‌جایی‌های
شغلی بالاتر است. به طوری که کارمندان افسرده در

خصوص ایمنی کار دقت کمتری از خود بروز می‌دهند
و در آن‌ها امکان صدمات شغلی و تصادفات بیشتر
است [۱۶].

در موش‌های تحت مسمومیت با بیسفنول آ عصاره
آبی الکلی میوه نسترن کوهی دارای اثرات ضد
افسردگی بوده است. این مطالعه نشان داد که در
موش‌های تحت مسمومیت با بیسفنول آ، عصاره آبی
الکلی میوه نسترن کوهی دارای اثرات ضد افسردگی و

اضطرابی بود. در هردو آزمون، معلق ماندن دم و تست شنای اجباری تزریق عصاره در دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم مدت زمان بی حرکتی را به طور معناداری کاهش داد ولی بیسفنول آ در هردو آزمون مدت زمان بی حرکتی را افزایش داد. مدت زمان شناکردن در آزمون شنای اجباری با تزریق بیسفنول آ به طور معناداری کاهش و عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم، آن را به طور معناداری افزایش داد. بیسفنول آ ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم و ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز را به طور معناداری کاهش و عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم هردو ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز و سرم را به طور معناداری افزایش داد. بیسفنول آ سطوح مالون دی آلدهید مغز و سرم را به طور معناداری افزایش و عصاره در دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم، سطوح مالون دی آلدهید سرم و مغز را به طور معناداری کاهش داد، که این یافته ها با نتایج تحقیقات قبلی همخوانی دارد.

بیسفنول آ یکی از مواد شیمیایی صنعتی پر کاربرد است. مواد اولیه در ساخت اپوکسی رزین ها، پلاستیک های سخت، پلی کربنات ها و سطح داخلی قوطی های غذا استفاده می شود. بیسفنول آ سیستم ارگان های مختلف بدن را مانند مغز، ریه، کبد، غده پروستات، پانکراس و کلیه را تحت تاثیر قرار می دهد [۱۷]. طبق مطالعات قبلی در سیستم عصبی مرکزی، نوروترانسمیترهای مونو آمینی سروتونین، دوپامین و نورآدرنالین باعث القا پاتوفیزیولوژی افسردگی می شوند [۱۸].

پرنسپل در بررسی اثرات ضد افسردگی عصاره آبی الکلی میوه نسترن کوهی (*Rosa canina L.*) در موش های Balb/c در سال ۱۳۹۸ نشان داد که میوه نسترن کوهی دارای فعالیت ضد افسردگی شبیه به فلوکستین است که احتمالاً این اثرات را به واسطه ترکیبات آنتی اکسیدانی اش انجام می دهد. یافته های این مطالعه نشان داد که رزربین مدت زمان بی حرکتی را در هردو آزمون شنای اجباری و معلق

ماندن به طور معنا داری افزایش داد. عصاره در سطح ۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم به طور معناداری مدت زمان بی حرکتی را در هردو آزمون رفتاری کاهش داد که نتایج این تحقیق با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۱۳].

در مطالعات دیگری تزریق بیسفنول آ علاوه بر افزایش مدت زمان بی حرکتی در تست شنای اجباری و القای افسردگی موجب افزایش مالون دی آلدهید در مغز موش ها شده است [۱۹]. که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. نتایج این مطالعه نشان می دهد که عصاره مورد استفاده ممکن است حاوی ترکیبات شیمیایی باشد که می توانند بر سطح استرس اکسیداتیو اثر بگذارند. طبق مطالعات قبلی کاهش مونو آمین های مغزی یک دلیل اصلی بیماری افسردگی است [۲۰]. در مطالعات انسانی اشاره شده که بیماران افسرده دارای ظرفیت آنتی اکسیدانی کمتر و سطح پراکسیداسیون لیپیدی بیشتری در مقایسه با افراد سالم هستند [۲۱].

نسترن کوهی دارای ترکیبات مختلفی است که بیشترین تجمع این ترکیبات فعال در میوه آن می باشد. میوه این گیاه دارای مقادیر بالایی ویتامین C، ویتامین B1، B2، B6، D، E و A پلی فنول ها، تری ترپن ها، اسیدهای چرب و کاروتنوئیدها می باشد که این ترکیبات خواص ضد افسردگی، آنتی اکسیدانت و ضد التهابی دارند [۲۲].

کاروتنوئیدها گروه بزرگی از رنگدانه های گیاهی هستند که در برگ ها و میوه گیاهان وجود دارند. این ترکیبات با داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی، بدن را در برابر بیماری ها مصون می دارند و از تشکیل رادیکال های آزاد در بدن جلوگیری می کنند و مانع استرس اکسیداتیو می شوند [۲۳].

گیاه به دلیل داشتن تنوع کمی و کیفی بالایی از مواد موثر موجود، نداشتن عوارض ناشی از مصرف، بومی بودن گیاه، سهولت دسترسی بهره مندی از آن جهت درمان بیماری های شایع انسانی را دوچندان می کند. ویتامین سی موجود در میوه نسترن کوهی

چند برابر بیشتر از بقیه میوه‌ها و ۱۰ برابر بیشتر از پرتقال است [۲۴]. میوه نسترن کوهی دارای مقادیر بالایی ویتامین سی می‌باشد که این ویتامین بخشی از سیستم آنتی اکسیدانت درون سلولی با اثرات محافظت عصبی است که دارای اثرات ضد افسردگی و اضطرابی و واکنش با سیستم مونو آمینی می‌باشد [۲۵].

دانه‌های میوه نسترن کوهی دارای اسیدهای چرب غیر اشباع می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها می‌توان از آلفا لینولیک اسید و لینولئیک اسید نام برد. مطالعه پیشین نشان داده که آلفا لینولیک اسید دارای اثرات ضد افسردگی و اضطرابی و تزریق آن باعث افزایش پلاستیسیته مغز شده است [۲۶].

مطالعات قبلی وجود مقادیر بالایی از کاروتنوئیدها از جمله بتاکاروتن، گازانیازانتین، لیکوپن، رویگزانتین، زیگزانتین و بتاکریپتوگزانتین را که دارای اثرات ضد افسردگی و اضطرابی و آنتی اکسیدانتی می‌باشند را گزارش کرده‌اند [۲۷]. فلاونوئید موجود در عصاره نسترن با برهم کنش با گیرنده‌های دوپامینی D2 و مهار آن‌ها باعث کاهش افسردگی می‌شود. این گیاه به عنوان جایگزین لیکوپن معرفی شده است و یک منبع ضد میکروبی و آنتی اکسیدانی مفید به دلیل حضور ترکیبات فنولی است [۲۷]. در مطالعات قبلی مشاهده شد که از میوه نسترن کوهی می‌توان به عنوان یک منبع جایگزین آنتی اکسیدان‌های سنتزی استفاده کرد و از قدرت آنتی اکسیدانی بالایی برخوردار بوده‌اند [۲۸].

در مطالعه‌ای بر روی عصاره گیاهان منطقه مدیترانه از جمله نسترن کوهی به این نتیجه دست یافتند که نسترن کوهی یکی از گیاهانی است که میوه آن بیشترین تاثیر را در جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدی دارد [۲۹].

جعفری و همکاران در مطالعه مقایسه خاصیت ضد افسردگی عصاره‌های مختلف گلبرگ‌های گل نسترن معمولی (*Rosa canina L.*) توسط مدل شنای

اجباری در موش کوچک آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۲ را مورد بررسی قرار دادند که با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۳۰].

طبق مطالعات مختلف علایم افسردگی در اثر کاهش عملکرد ناقل‌هایی مانند دوپامین، سروتونین، گابا، نوراپی نفرین و گلوتامات ایجاد می‌شوند. پس داروهایی که باعث افزایش این ناقل‌های عصبی می‌شوند خاصیت ضد افسردگی دارند [۳].

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره در هردو آزمون، معلق ماندن دم و تست شنای اجباری مدت زمان بی‌حرکتی را به طور معناداری کاهش داد ولی بیسفنول آ در هردو آزمون مدت زمان بی‌حرکتی را افزایش داد. بیسفنول آ مدت زمان شنا کردن در آزمون شنای اجباری را به طور معناداری کاهش و عصاره آن را به طور معناداری افزایش داد. بیسفنول آ ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم و ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز را به طور معناداری کاهش و عصاره هردو ظرفیت آنتی اکسیدانی مغز و سرم را به طور معناداری افزایش داد و خاصیت آنتی اکسیدانی از خود نشان دادند که به خاصیت ضد افسردگی و ضد اضطرابی منجر گردید. در مجموع نتایج مطالعه نشان داد عصاره آبی الکلی نسترن کوهی در افسردگی و اضطراب ایجاد شده با تجویز بیسفنول آ در موش‌های سوری نر دارای اثرات ضد افسردگی و اضطرابی می‌باشد که این اثرات را احتمالاً به واسطه دارا بودن ترکیبات غنی آنتی اکسیدانی مانند ترکیبات فنولی، کاروتنوئیدها میزان بالایی ویتامین C و تری‌ترپن‌ها از خود نشان می‌دهد که نیاز به تحقیقات گسترده و عمیق بیشتری دارند و با مطالعات بیشتر احتمالاً در آینده می‌توان از عناصر این گیاه در صنایع غذایی و دارویی جهت درمان علایم افسردگی و اختلالات مشابه استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مستخرج از پایان نامه می باشد که با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه پیام نور انجام شده است. بدینوسیله از تمام

افرادی که در انجام این تحقیق همکاری نموده اند کمال تشکر و قدردانی به عمل می آید.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع توسط نویسندگان در این مطالعه وجود ندارد.

References

- 1- Jaisoorya TS, Bhaskarapillai B, Manoj L, Kumar GS, Gokul GR, Thennarasu K. Risk estimates of anxiety and depressive disorders among primary care patients with chronic medical illness—A Indian study. *Asian J Psychiatr.* 2022;74:103190.
- 2- Mohammadi M, Vaisi-Raygani A, Jalali R, Ghobadi A, Salalri N. Prevalence of depression in soldiers of Iranian military centers: A meta-analysis. *EBNESINA.* 2020;21(4):34–40.
- 3- Mazloomzadeh M, Asghari Ebrahim Abad MJ, Shirkhani M, Zamani Tavousi A, Salayani F. Relationship between Corona virus anxiety and health anxiety: Mediating role of emotion regulation difficulty. *J Clin Psychol.* 2021;13(Special Issue 2):111–20.
- 4- Amirshahrokhi K. The Effect of Rosa canina Extract Against Paraquat-induced Lung Injury. *J Ardabil Univ Med Sci.* 2020;19(4):400–9.
- 5- Iancu P, Soare R, Dinu M, Soare M, Bonea D, Popescu M. Analysis of the existing research regarding the use of the species Rosa canina L. *Sci Pap Ser B Hort.* 2020;
- 6- Moré M, Gruenwald J, Pohl U, Uebelhack R. A Rosa canina–Urtica dioica–Harpagophytum procumbens/zeyheri Combination Significantly Reduces Gonarthrosis Symptoms in a Randomized, Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Planta Med.* 2017;83(18):1384–91.
- 7- Wanes D, Jabri M-A, Tounsi H, Rtibi K, Zouari N, Hajji N, et al. Chemical characterization of bioactive components of Rosa canina extract and its protective effect on dextran sulfate sodium-induced intestinal bowel disease in a mouse model. *J Med Food.* 2020;23(10):1109–19.
- 8- Ebrahimikia Y, Darabi S, Rajaei F, Abbaszadeh H. Effects of Bisphenol A on Stem Cell Characteristics. *Res Med.* 2020;44(1):331–40.
- 9- Alonso-Magdalena P, Rivera FJ, Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. *Environ epigenetics.* 2016;2(3):dvw022.
- 10- O'Sullivan S. The cytotoxic and genotoxic effects of bisphenol A on neuronal cells in vitro. 2017;
- 11- ILCHIZADEH KALI, Eidi M, Ghahramani R, Sasaninejad Z, Ahmarinezhad Z. Antidiabetic effect of Rosa Canina L. fruit in alloxan induced diabetic male rats. 2015;
- 12- Abd Elkader H-TAE, Abdou HM, Khamiss OA, Essawy AE. Anti-anxiety and antidepressant-like effects of astragaloside IV and saponins extracted from Astragalus spinosus against the bisphenol A-induced motor and cognitive impairments in a postnatal rat model of schizophrenia. *Environ Sci Pollut Res.* 2021;28(26):35171–87.
- 13- Matraszek-Gawron R, Chwil M, Terlecka P, Skoczylas MM. Recent studies on anti-depressant bioactive substances in selected species from the genera Hemerocallis and Gladiolus: A systematic review. *Pharmaceuticals.* 2019;12(4):172.
- 14- Lori-Gooini Z, Rabiei Z, Farhadi B, Bijad E, Azomon E, Rafieian-Kopaei M. Investigation of chemical compounds and effects of Achillea wilhelmsii L essential oil on antioxidant and malondialdehyde levels of serum and brains of reserpined mice. *Iran J Physiol Pharmacol.* 2018;2(3):166–76.
- 15- Eren İ, Nazıroğlu M, Demirdaş A. Protective effects of lamotrigine, aripiprazole and escitalopram on depression-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochem Res.* 2007;32(7):1188–95.
- 16- Zhang Y, Folarin AA, Sun S, Cummins N, Vairavan S, Bendayan R, et al. Longitudinal

- Relationships Between Depressive Symptom Severity and Phone-Measured Mobility: Dynamic Structural Equation Modeling Study. *JMIR Ment Heal*. 2022;9(3):e34898.
- 17- Brotons JA, Olea-Serrano MF, Villalobos M, Pedraza V, Olea N. Xenoestrogens released from lacquer coatings in food cans. *Environ Health Perspect*. 1995;103(6):608–12.
- 18- Baek S-E, Lee G-J, Rhee C-K, Rho D-Y, Kim D-H, Huh S, et al. Decreased total antioxidant activity in major depressive disorder patients non-responsive to antidepressant treatment. *Psychiatry Investig*. 2016;13(2):222.
- 19- Rabiei Z, Mokhtari S, Babaei F, Raffeian-Kopaei M. Effect of kombucha tea on depression and motor activity in mice. *J Med Plants*. 2017;16(61):156–66.
- 20- Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(2):81–97.
- 21- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative–antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007;22(2):67–73.
- 22- Zeinalzadeh N, Safaralizadeh R. An overview on the molecular basis of anticancer effects of *Rosa canina* bioactive ingredients. *Clin Excell*. 2017;6(2):50–62.
- 23- Rosu CM, Manzu C, Olteanu Z, Oprica L, Oprea A, Ciornea E, et al. Several fruit characteristics of *Rosa* sp. genotypes from the Northeastern region of Romania. *Not Bot Horti Agrobot Cluj-Napoca*. 2011;39(2):203–8.
- 24- Zaringhalami S, Khataei M. Determination of Some chemical composition of Dog Rose fruit and seed. 2017;
- 25- Sahraian A, Ghanizadeh A, Kazemeini F. Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. *Trials*. 2015;16(1):1–8.
- 26- Reuben S, Cseke LJ, Bhinu VS, Narasimhan K, Jeyakumar M, Swarup S, et al. Molecular biology of plant natural products. *Nat Prod from Plants*, LJ Cseke, A Kirakosyan, PB Kaufman, SL Warber, JA Duke, HL Brielmann, eds (Boca Rat CRC Press Fr. 2006;165–202.
- 27- Milaneschi Y, Bandinelli S, Penninx BW, Corsi AM, Lauretani F, Vazzana R, et al. The relationship between plasma carotenoids and depressive symptoms in older persons. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13(8):588–98.
- 28- Egea I, Sánchez-Bel P, Romojaro F, Pretel MT. Six edible wild fruits as potential antioxidant additives or nutritional supplements. *Plant foods Hum Nutr*. 2010;65(2):121–9.
- 29- Ganhao R, Estévez M, Kylli P, Heinonen M, Morcuende D. Characterization of selected wild Mediterranean fruits and comparative efficacy as inhibitors of oxidative reactions in emulsified raw pork burger patties. *J Agric Food Chem*. 2010;58(15):8854–61.
- 30- Ouerghemmi S, Sebei H, Siracusa L, Ruberto G, Saija A, Cimino F, et al. Comparative study of phenolic composition and antioxidant activity of leaf extracts from three wild *Rosa* species grown in different Tunisia regions: *Rosa canina* L., *Rosa moschata* Herrm. and *Rosa sempervirens* L. *Ind Crops Prod*. 2016;94:167–77.