● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال هفتم، شمارهٔ ۱(پی‌درپی ۲۵)، صفحه ۷ الی ۱۳، زمستان ۱۳۸۳
دریافت:۸۲/۱۰/۸، پذیرش: ۸۳/۵/۲۱

اثر ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil در موش سفید آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری

دکتر داوود فرزین[۱*]، دکتر مهران ضرغامی[۲]، دکتر لیلا خلج[۳]

۱- دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۲- دانشیار گروه روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ۳- دانشجوی PhD فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

سابقه و هدف: افسردگی از شایعترین اختلالات روانپزشکی است که منجر به عوارض قابل توجهی برای قشر فعال جامعه می شود. در متون سنتی، به اثرات ضد افسردگی گل سرخ اشاره شده است با توجه به اثرات جانبی داروهای موجود این مطالعه به منظور تعیین اثرات ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil انجام گرفت.

مواد و روشها: همهٔ آزمایشات بر روی موش های سفید آزمایشگاهی Swiss-Webster از جنس نر با محدودهٔ وزنی ۲۵ الی ۳۰ گرم انجام می گرفت. اثر ضدافسردگی Rose oil و Geranium oil با استفاده از تست شنای اجباری مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تست موش ها به داخل یک استوانهٔ شیشه ای (ارتفاع ۲۵ سانتیمتر و قطر ۱۲ سانتیمتر) که تا ارتفاع ۱۷ سانتیمتری آن از آب ۱± ۲۵ درجه سانتیگراد پر شده بود، انداخته می شدند. ۳۰ دقیقه (راه تزریقی) یا ۲ هفته (راه خوراکی) پس از تجویز Rose oil و Geranium oil، موش ها به مدت ۸ دقیقه در تست شنای اجباری مورد آزمایش قرار می گرفتند.

یافته ها: تزریق حاد زیر جلدی و همچنین تجویز مزمن خوراکی Rose oil و Geranium oil، بطور معنی داری زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد و در این رابطه Geranium oil تزریقی، اثر دو فازه ای اعمال نمود. تجویز داخل صفاقی آمفتامین و نورتریپتیلین نیز، زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد. اثرات تضعیفی Rose oil ، Geranium oil و آمفتامین بر زمان بی حرکتی موش توسط رزرپین آنتاگونیزه شد ولی پاسخ نورتریپتیلین توسط رزرپین تحت تاثیر قرار نگرفت.

نتیجه گیری: نتایج پیشنهاد می کند اثر ضدافسردگی Rose oil و Geranium oil ممکن است از طریق مکانیسم های پیش سیناپسی واسطه گری شود.

واژه های کلیدی: *افسردگی، تست شنای اجباری، Rose oil ، Geranium oil ، موش.*

مقدمه

افسردگی یکی از شایعترین اختلالات روانپزشکی با شیوع ۱۵ الی ۲۵ درصد می باشد (۱) که می تواند بطور بارزی موجب افت عملکرد بیمار در همه زمینه های شغلی، روابط اجتماعی و خانوادگی گردد (۲). در این بیماری دوسوم بیماران دچار افکار خودکشی می شوند و در حدود ۱۰ الی ۱۵درصد نیز اقدام به خودکشی می کنند. ۵۰٪ از مبتلایان به افسردگی در محدودهٔ سنی ۲۵ الی ۶۵ سال قرار داشته و یافته های اپیدمیولوژیک حاکی از افزایش شیوع افسردگی در سنین زیر ۲۰ سال می باشد (۱). درمان های دارویی

در دسترس برای افسردگی شامل گروه داروهای ضد افسردگی سه حلقه ای، مهارکننده های اختصاصی بازجذب سروتونین، مهارکننده های آنزیم مونو آمین اکسیداز و چند نمونه از داروهای جدید نظیر نفازودون، بوپروپیون و غیره می باشند(۳-۱). کلیه داروهای در دسترس برای درمان افسردگی، عوارض جانبی مختلف و گاهی خطرناک دارند لذا نیاز به معرفی دارویی موثر و با عوارض هر چه کمتر ضروری به نظر می رسد. Rose oil که حاوی چندین مادهٔ موثره می باشد از دیر باز در طب سنتی به عنوان نشاط افزا و ضد افسردگی مطرح گردیده است(۵و۴) ولی تاکنون تحقیق علمی معتبری به منظور ارزیابی اثرات آن انجام نشده است. این دارو در حال حاضر به عنوان داروی ضد افسردگی توسط شرکت باریج اسانس تولید می شود و دارای مجوز ساخت و توزیع و مصرف می باشد.

Geranium oil از نظر اسانس ها و ترکیبات موجود شبیه به Rose oil بوده و به صورت in vitro دارای فعالیت مهاری بر علیه قارچ های مختلف پاتوژن انسان بوده و واجد اثر ضد باکتریایی نیز هست و بخاطر شباهتی که به Rose oil دارد انتظار می رود دارای اثر ضد افسردگی باشد(۵و۴). در این مطالعه، هدف بررسی اثر ضد افسردگی Rose oil و Geranium oil می باشد و در قدم اول به منظور رعایت ملاحظات اخلاقی، مطالعه بر روی موش های سفید و کوچک آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری صورت گرفت.

مواد و روشها

حیوانات: حیوانات مورد استفاده موش سفید نر از نژاد Swiss Webster با وزن ۲۵ الی ۳۰ گرم بود. موش ها در حیوانخانه دانشکده پزشکی در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتیگراد با سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می شد. آب و غذای استاندارد موش (پارس، ایران) همیشه به جز در هنگام آزمایشات در اختیار حیوانات قرار می گرفت. از هر حیوان نیز فقط یکبار استفاده می شد.

تست شنای اجباری: این تست یکی از معتبرترین و رایج ترین تست های حیوانی برای بررسی افسردگی می باشد(۱۰-۶). بر اساس نظریهٔ درماندگی آموخته شدهٔ آقای مارتین سلیگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می نماید و درمانده و بی حرکت می گردد(۲و۱).

برای اندازه گیری زمان بی حرکتی (Immobility time) مجموعهٔ زمان هایی که جانور بی حرکت می ماند را طی یک محدودهٔ زمانی مشخص ثبت می نمایند. افزایش زمان بی حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثر بخشی درمان ضد افسردگی در نظر می گیرند. روش آزمایش به این صورت بود که ظرف شیشه ای به طول ۲۵ سانتیمتر و عرض ۱۲ سانتیمتر با ارتفاع ۸ سانتیمتر از آب ۲۵ درجه سانتیگراد پر می شد و جانور از ارتفاع ۲۰ سانتیمتری و به ملایمت درون آب قرار داده می شد. به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی حرکت شدن در نظر گرفته می شد.

تمام نمونه ها به وسیله یک فرد زمانگیری می شد و فرد مزبور از این که نمونه به کدام گروه تعلق داشت کوچکترین اطلاعی نداشت. زمان انجام آزمایش و شرایط محیط برای تمام گروه ها یکسان بود. کل آزمایش شنای اجباری ده دقیقه بود. در دو دقیقه نخست که برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته شده بود زمان بی حرکتی ثبت نمی شد بلکه زمان بی حرکتی برای ۸ دقیقه بعدی اندازه گیری می شد.

داروها: Rose oil و Geranium oil مورد استفاده در این تحقیق از شرکت باریج اسانس تهیه شده بود و طبق اطلاعات داده شده از شرکت، Rose oil از گیاه Rosa Damascena از خانوادهٔ Rosaceae و Geranium oil از گیاه Pelargonium Roseum از خانواده Geraniaceae تهیه و طبق آنالیز دستگاهی کارخانهٔ باریج اسانس حاوی اجزاء سازنده زیر بود:

Rose oil: Citronellol (38.24%), Geraniol (19.24%), Nonadecane (11.22%) , Farnesol (1.22 %), Heptadecane (1.77%), Linalool (3.48%), Eugenol (1.45%), Geranyl acetate (1.95%), Methyl Eugenol (1.76%), Phenyl ethanol (1.9%)

Geranium oil: B-citronellol (38.66 %), (-)3,7-Dimethyl-1,6-octadiene (12.04%) , Geraniol (9.1%), Geraniol format (2.49%), Linalool (3.47%),P-menthan-3-one (5.95%), cis-rose oxide (1.96%)

دیگر داروها شامل رزرپین (Sigma, USA)، آمفتامین (Sigma, USA) و نورتریپتیلین (RBI, USA) بود.

Rose oil و Geranium oil در اتانول حل گردید. محلول هیدرو الکلی Rose oil و Geranium oil در درصدهای مختلف تهیه و سپس با تعدیل pH آن در محدودهٔ ۷/۲±۰/۲، از طریق زیر جلدی با حجم ۱۰ میلی لیتر / کیلوگرم به حیوانات تزریق می شد. از آنجائیکه تجویز مزمن خوراکی (دوهفته) داروها با استفاده از سرنگهای تغذیه کننده (feeding needle)، ممکن بود علاوه بر ایجاد استرس، مشکلاتی را نیز در دستگاه گوارش حیوان ایجاد نماید، بنابراین ترجیح داده شد که Rose oil و Geranium oil به آب آشامیدنی موش ها در بطری ها اضافه شوند. بدین منظور عصاره هیدروالکلی Rose oil و Geranium oil در غلظت های مختلف تهیه و به آب آشامیدنی موش ها اضافه و به مدت ۲ هفته به حیوانات تجویز گردید.

گروه کنترل در این موارد، اتانول در آب با غلظت مشابه گروه مورد را دریافت کردند. از آنجائیکه افزودن Rose oil و Granium oil به آب آشامیدنی ممکن بود بر میزان مصرف آب حیوانات اثر بگذارد، بنابراین میزان مصرف آب حیوانات در روز اندازه گیری و با گروه شاهد (گروهی که فقط آب آشامیدنی مصرف می نمودند)، مقایسه گردید. پاسخ Rose oil و Geranium oil تزریقی از راه زیرجلدی، نیم ساعت پس از تزریق (تجویز حاد) و پاسخ Rose oil و Geranium oil خوراکی، دو هفته پس از تجویز (تجویز مزمن) در تست شنای اجباری ثبت می گردید. آمفتامین و نورتریپتیلین نیز ابتدا در سالین حل و سپس از طریق داخل صفاقی با حجم ۱۰ میلی لیتر / کیلوگرم تجویز می شدند. رزرپین ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس در سالین رقیق می شد. گروه کنترل در این مورد اسید استیک در سالین دریافت می کردند. رزرپین با دوز ۵ میلی گرم/ کیلوگرم ۱۸ ساعت قبل از تست شنای اجباری به حیوانات تزریق می شد(۱۱) تا بتواند در این مدت، پایانه های عصبی آمینرژیک را از آمین ها تخلیه نماید.

نتایج به دست آمده دراین تحقیق، با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و متعاقب آن با تست Newman-Keuls مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. تفاوت با $p<۰/۰۵$ در هر نقطه از نظر آماری معنی دار تلقی می شد.

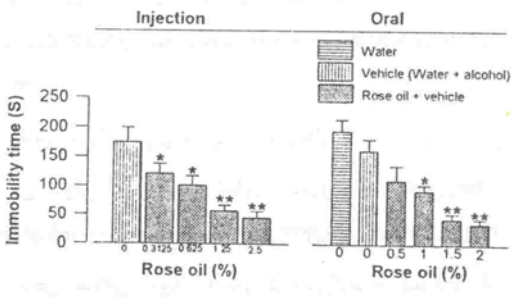
یافته‌ها

میزان مصرف روزانه آب آشامیدنی:

میزان مصرف روزانه آب آشامیدنی موش‌های دریافت کننده Rose oil و ژرانیوم اویل اندازه‌گیری و با گروه شاهد مقایسه گردید. نتایج نشان میدهد مصرف روزانه آب در حیوانات دریافت کننده Rose oil [n=۷mice/group و $p>۰/۲۸۵۲$ و $F(۵/۳۶)=۱/۳۰۱$] وژرانیوم اویل[n=۷mice/groupو $p>۰/۱۰۹۳$ و $F(۵/۳۶)=۱/۹۵۴$] تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد ندارد.

اثر Rose oil تزریقی و خوراکی بر زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری:

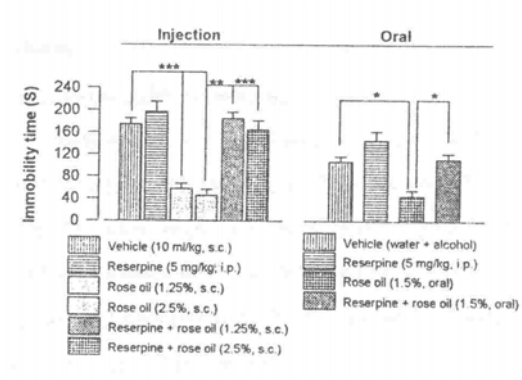
تزریق زیر جلدی Rose oil در غلظت‌های ۰/۳۱۲۵ الی ۲/۵ درصد بطور معنی‌داری زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد.[n=۷ mice/groupو $p<۰/۰۰۰۱$ و $F(۴/۳۰)=۹/۸۰۲$] (شکل ۱). ماکزیمم پاسخ در غلظت ۲/۵٪ بدست آمد. تجویز خوراکی رز اویل (غلظت‌های ۰/۵ الی ۲درصد) نیز موجب کاهش معنی‌دار زمان بی حرکتی موش در تست‌شنای اجباری گردید. [n=۷ mice/group و $p<۰/۰۰۰۱$ و $F(۵/۳۸)=۱۵/۱۸۷$] (شکل۱).



شکل ۱. اثر تزریق حاد و تجویز مزمن خوراکی Rose oil بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری(mean+SE و n=۷-۹)

$p<۰/۰۰۱$ ** $p<۰/۰۵$ *

تزریق داخلی صفاقی رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز رز اویل،بطور معنی‌داری اثر تضعیفی تزریق زیر جلدی[n=۷mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۹/۹۰)=۱۳۰/۹۸۲] و خوراکی[n=۷-۹ mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۵/۳۸)=۱۵/۱۸۷] Rose oil را آنتاگونیزه نمود (شکل ۲).



شکل ۲. اثر رزرپین بر پاسخ ایجاد شده توسط Rose oil تزریقی و خوراکی (mean+SE و n=۷-۹)

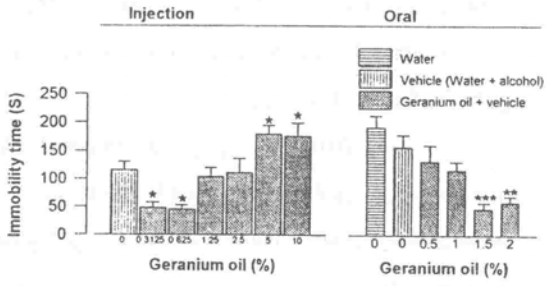
p<۰/۰۵ * P<۰/۰۱ ** p<۰/۰۰۱ ***

اثر ژرانیوم اویل تزریقی و خوراکی بر زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری:

تزریق زیرجلدی ژرانیوم اویل اثر دو فازه‌ای بر روی زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری داشت، بطوریکه در غلظت ۰/۳۱۲۵ و ۰/۶۲۵٪ زمان بی‌حرکتی را کاهش و در غلظت ۵ و۱۰٪ زمان بی‌حرکتی را افزایش داد و دراین رابطه، غلظتهای ۱/۲۵و۲/۵٪ فاقد اثر بودند[n=۸ mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۶/۴۹)=۹/۶۱۷] (شکل ۳).

تجویز خوراکی ژرانیوم اویل (غلظت‌های ۰/۵ الی ۲٪)، زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش داد [n=۶-۱۰mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۴/۴۱)=۹/۴۳۳](شکل۳).

تزریق داخل صفاقی رزپین با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز ژرانیوم اویل، به طور معنی‌داری اثر تضعیفی ژرانیوم اویل تزریقی(غلظت‌های ۰/۳۱۲۵و ۰/۶۲۵٪) [mice/group n=۶-۸ و p<۰/۰۰۰۱ و F(۵/۳۷)=۷/۴۲۸] و خوراکی (غلظت۱/۵٪) [n=۷-۱۰mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۴/۳۷) =۱۸/۸۹۲] را کاملاً آنتاگونیزه نمود.



شکل ۳. اثر تزریق حاد و تجویز مزمن خوراکی اسانس ژرانیوم بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری (mean+SE و n=۶-۱۰)

p<۰/۰۰۱ *** P<۰/۰۱ ** p<۰/۰۵ *

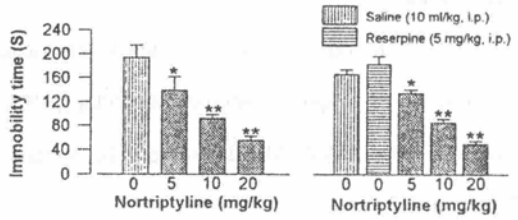
اثر آمفتامین بر زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری:

تزریق داخل صفاقی آمفتامین (۰/۵ الی ۲mg/kg)، بطور وابسته به دوز زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری را کاهش داد[n=۷mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۳/۲۴)=۱۸/۶۵۵] . در این رابطه دوز ۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم آمفتامین، بی‌اثر بود. رزرپین ۱۸ ساعت قبل از تجویز آمفتامین با دوز 5mg/kg به صورت داخل صفاقی به موش ها تزریق شد.

پس از این تجویز، آمفتامین نتوانست زمان بی‌حرکتی موش‌ها در تست شنای اجباری را کاهش دهد[n=۷mice/group و p<۰/۲۱۸۱ و F(۴/۳۰)=۱/۵۳۲] .

اثر نورتریپتیلین بر زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری:

تزریق داخل صفاقی نور تریپتیلین (۵ الی ۲۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم در روز) به مدت ۲ هفته، زمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری را کاهش داد[n=۷mice/group و p<۰/۰۰۰۱ و F(۳/۲۴)=۲/۲۵۷] (شکل ۴). تزریق داخل صفاقی رزرپین با دوز ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم، ۱۸ ساعت قبل از تجویز نور تریپتیلین، پاسخ تضعیفی نورتریپتیلین برزمان بی‌حرکتی موش در تست‌شنای اجباری را آنتاگونیزه نکرد. (شکل ۴).



شکل ۴. اثر نورتریپتیلین بر زمان بی حرکتی موشهای غیر رزرپینه و رزرپینه در تست شنای اجباری (n=۷ و mean+SE)

P<۰/۰۰۱ ** p<۰/۰۵ *

بحث

در این مطالعه اثر ضدافسردگی Rose oil و اسانس ژرانیوم در موش‌های سفید آزمایشگاهی با استفاده از تست شنای اجباری مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه مشخص شد که به دنبال تزریق زیرجلدی حاد و تجویز خوراکی مزمن Rose oil، کاهش معنی‌داری در زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری ایجاد می شود، همچنین رزرپین به طور معنی داری اثر تضعیفی تجویز زیرجلدی و خوراکی رزاویل را آنتاگونیزه نمود. تزریق حاد زیرجلدی اسانس ژرانیوم، اثر دوفازه‌ای بر زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری ایجاد نمود در صورتیکه کاهش معنی‌دار زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری با مصرف خوراکی ژرانیوم اویل مشاهده شد.

رزرپین به طور معنی‌داری اثر تضعیفی ژرانیوم اویل تزریقی و خوراکی را کاملاً آنتاگونیزه نمود. به دنبال تزریق داخل صفاقی آمفتامین، کاهش وابسته به دوز زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری مشاهده شد و این اثر توسط رزرپین آنتاگونیزه گردید. به دنبال تزریق داخل صفاقی و دو هفته ای نورتریپتیلین، کاهش زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری مشاهده شد که این اثر توسط رزرپین آنتاگونیزه نگردید. با توجه به گزارشات قبلی و نیز یافته‌های این مطالعه اثر ضد افسردگی Rose oil و اسانس ژرانیوم تأیید می شود(۵و۴) زیرا این دو ترکیب، زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری را کاهش دادند. در تزریق حاد ژرانیوم اویل، اثر دوفازه ایجاد گردید که بیانگر وابسته بودن پاسخ ضد افسردگی دارو به غلظت خونی آن است و بدین جهت، ژرانیوم اویل، efficacy و safety رز اویل در درمان افسردگی را ندارد. در مطالعه حاضر، رزاویل در تمام غلظت ها، اثر تضعیفی بر زمان بی‌حرکتی موش در تست شنای اجباری داشت که نشان می‌دهد اثربخشی خوبی در درمان افسردگی دارد. اثر تضعیفی Rose oil و ژرانیوم اویل بر زمان بی حرکتی موش در تست شنای اجباری توسط رزرپین آنتاگونیزه گردید، بنابراین مکانیزم‌های پیش‌سیناپسی در بروز اثر ضد افسردگی آنها دخیل هستند. نتایج مربوط به آمفتامین و نورتریپتیلین نیز این فرضیه را تأیید می‌کند(۱۳و۱۲). زیرا رزرپین پاسخ ژرانیوم اویل و رزاویل را همانند پاسخ آمفتامین آنتاگونیزه نمود ولی پاسخ نورتریپتیلین را تغییر معنی‌داری نداد.

در مطالعه حاضر، با توجه به اینکه نورتریپتیلین بصورت مزمن (۲ هفته) به موش ها تزریق گردید، کاهش تعداد گیرنده های β_1– آدرنرژیک به علت مهاربازجذب نوراپی نفرین محتمل است(۱۵و ۱۴). این کاهش نیز احتمالاً از طریق تعدیل فعالیت گیرنده های 5-HT2a اثر ضدافسردگی اعمال می کند(۱۲و۱۶) و چون این اثر در سطح رسپتورهای پس سیناپسی ایجاد می شود، بنابراین رزرپین نمی تواند آنرا معکوس نماید و نتایج مطالعه ما نیز آنرا تایید می کند. برخلاف نورتریپتیلین، مکانیسم اثر آمفتامین بصورت پیش سیناپسی و از طریق افزایش آزاد شدن آمین ها اعمال می شود و به همین دلیل رزرپین قادر است این اثر را آنتاگونیزه نماید. نتایج تحقیق ما همچنین نشان میدهد اثر رزاویل و ژرانیوم اویل همانند اثر آمفتامین توسط رزرپین آنتاگونیزه می شود. بنابراین اثر Rose oil و زرانیوم اویل از طریق مکانیسمهای پیش سیناپسی واسطه گری میشود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مدیر توسعه و تحقیقات شرکت باریج اسانس جناب آقای دکتر دارابی که در تهیه و همچنین تامین هزینه مالی طرح تقدیر و تشکر می گردد.

****

References

1. Blazer DG. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, (eds). Kaplan & Sadock comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed, Lippincott Williams & Wilkins, USA 2000; pp: 1298-308.

2. Kaplan B, SadockVA. Mood disorders. In: Synopsis of psychiatry, 8th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, USA 1998; pp: 524-80.

3. Baldessarini RJ. Depression and Mania. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 20th ed, Mc Graw Hill, New York, USA 2001; pp: 431-59.

4. Samuelsson L, Apotekarsocieteten G. Drugs of natural origin, Swedish pharmaceutical press, Sweden 1999; pp: 257-60.

5. Leung JB, Foster L. Encyclopedia of common natural ingredients. John Wiley and Sons Inc, Canada 1996; pp: 269-71.

6. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature 1977; 266: 730-2.

7. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, et al. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatment. Eur J Pharmacol 1978; 47: 379-91.

8. Mague SD, Pliakas AM, Todtenkopf MS, et al. Antidepressant-like effects of kappa-opioid receptor antagonists in the forced swim test in rats. J Pharmacol Exp Ther 2003; 305: 323-30.

9. Connor TJ, Kelliher P, Harkin A, et al. Reboxetine attenuates forced swim test-induced behavioral and neurochemical alterations in the rat. Eur J Pharmacol 1999; 379: 125-33.

10. Kroczka B, Branski P, Palucha A, et al. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. Brain Res Bull 2001; 55: 297-300.

11. Zarrindast MR, Minaian A. Different effects of direct and indirect dopamine receptor agonists on immobility time in reserpine-treated mice. Gen Pharmacology 1991; 22: 1017-21.

12. Arlene S, Eison U, Meullins L. Regulation of central 5-HT_{2A} receptors: a review of in vivo studies, Behavioural Brain Research 1996; 73: 177-81.

13. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: Depression and mania: eds. Hardman JG, Goodman Gilman A, et al. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics, 9th ed, USA, International edition 1996; pp: 431-59.

14. Ordway GA, Gambarana C, Tejani Butt SM, et al. Preferntial reduction of binding of 125I-iodopindolol to beta-1-adrenoceptors in the amygdala of rat after antidepressant treatment. J Pharmacol Exp Ther 1991; 257: 681-90.

15. Enna SJ, Kendall DA. Interaction of antidepressant with brain neurotransmitter receptors. J Clin Psychopharmacol 1981; 1: 12-16.

16. Potter WZ, Hollister LE. Antidepressant agents. In: Katzung BG, eds. Basic and clinical pharmacology, 8th ed, Mc Graw Hill Co 2001; pp: 498-511.

* آدرس نویسنده مسئول: ساری، بلوار خزر، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه فارماکولوژی، تلفن: ۳۲٤۱۰۳۱-۰۱۵۱.