

## مقاله پژوهشی

## اثرات افزایشی لینالول بر خواب القاء شده با پنتوباریتال: امکان دخیل بودن مسیر گابائریک

محدثه ابوحسینی طبری<sup>۱\*</sup>، گودرز صادقی هاشجین<sup>۲</sup>

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تخصصی فناوریهای نوین آمل، آمل، ایران

۲. گروه علوم زیستی مقایسه‌ای، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

پذیرش: ۱۰ آبان ۱۴۰۰

دریافت: ۳۰ شهریور ۱۴۰۰

## چکیده

**زمینه و هدف:** لینالول یک ترکیب منوترپنوئیدی و جزء اصلی اسانس برخی گیاهان معطر از جمله اسطوخودوس می‌باشد. اثرات ضداضطراب و آرامبخش این ترکیب پیشتر گزارش شده است. در این مطالعه اثرات تجویز سیستمیک لینالول و مکانیسم احتمالی تاثیر آن بر خواب القاء شده با پنتوباریتال در موش سوری مورد بررسی قرار گرفته است.

**روش‌ها:** در مرحله اول این مطالعه، ۲۴ سر موش سوری در ۴ گروه مجزا لینالول را در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم شصت دقیقه پیش از تجویز پنتوباریتال دریافت نمودند. بر مبنای نتایج، ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌عنوان دوز موثر لینالول تعیین گردید. در مرحله دوم، برای تعیین مکانیسم دخیل در اثر خواب آوری لینالول از تجویز داروهای دیازپام به‌عنوان آگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی، فلومازنیل به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و وی ۱۰۰۶۳۵ به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی استفاده شد.

**یافته‌ها:** مطالعه حاضر نشان داد که لینالول به‌ویژه در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت معنی‌دار و وابسته به دوز خواب القاء شده با پنتوباریتال را از طریق افزایش مدت زمان خواب و کاهش طول مدت به خواب رفتن تحت تأثیر قرار می‌دهد. تجویز همزمان دیازپام اثرات سینرژیستی نشان داد، منجر به تسریع به خواب رفتن و افزایش زمان خواب القاء شده با پنتوباریتال شد، درحالی‌که تجویز فلومازنیل منجر به معکوس شدن این اثرات شد. تجویز همزمان وی ۱۰۰۶۳۵ تأثیری بر اثرات افزایشی لینالول بر خواب القاء شده با پنتوباریتال نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** لینالول احتمالاً از طریق تقویت مسیر گابائریک خواب القاء شده با پنتوباریتال را افزایش می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** بنزودیازپین، خواب، سروتونین، فلومازنیل، مونوترپن

## مقدمه

اسطوخودوس با نام علمی *Lavandula angustifolia* می‌باشد. استفاده از اسانس این گیاه در طب سنتی و رایحه‌درمانی به‌علت اثرات آرامبخشی و ضدافسردگی آن سابقه‌ای طولانی دارد [۲]. مطالعات پیش‌بالینی بسیاری درمورد اثرات آرامبخشی و ضداضطرابی اسانس اسطوخودوس انجام شده است. مطالعات مختلف اثربخشی روغن اسطوخودوس را مشابه با دیازپام یا نزدیک به کلردیازپوکساید، داروهای شناخته شده ضداضطراب،

لینالول یک ترکیب منوترپنوئیدی غیرحلقوی طبیعی است که به‌عنوان یک جزء اصلی در اسانس گونه‌های مختلف گیاهان معطر یافت می‌شود. بسیاری از گیاهان دارای لینالول در طب سنتی برای بهبود علائم و درمان برخی بیماری‌های حاد و مزمن عصبی کاربرد دارند [۱]. یکی از مهمترین گیاهانی که لینالول از اجزای تشکیل‌دهنده اسانس آن است گیاه

<sup>۱</sup> *Lavandula angustifolia*

## مواد و روش‌ها

### حیوانات مورد استفاده و نگهداری آن‌ها

در این مطالعه از موش‌های نر سوری آلبینوی سوئیسی (۲۰ تا ۲۵ گرم) خریداری شده از انستیتو پاستور ایران، پژوهشکده شمال کشور (آمل) استفاده شد. موش‌ها در دمای ۲۲-۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت  $10\% \pm 5\%$  در چرخه ۱۲ ساعت روشنایی مصنوعی/۱۲ ساعت تاریکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. ۱۲ ساعت پیش از شروع آزمایشات، حیوانات ناشتا نگه داشته شدند. طراحی مطالعه و انجام آزمایشات با رعایت مقررات و ضوابط رفاه حیوانات اتحادیه اروپا انجام شده است. پروتکل تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل با کد اخلاق ۹۷-۱۴۱ تایید شده است.

### گروه‌بندی حیوانات، تجویز داروها و طراحی تحقیق

تمامی تجویزها به صورت تزریق داخل صفاقی با حجم ۰/۱ میلی لیتر به ازای هر ۱۰ گرم وزن بدن موش‌ها انجام شد. در مطالعه حاضر از پنتوباریتال با دوز ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان دوز خواب آور استفاده شد. لینالول ۶۰ دقیقه قبل از تجویز پنتوباریتال، و دیازپام (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، فلومازنیل (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و وی ۱۰۰۶۳۵ (۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به ترتیب ۳۰، ۳۰ و ۳۰ دقیقه پیش از تجویز پنتوباریتال تزریق شدند [۹]. دیازپام به عنوان آگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی، فلومازنیل به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی و وی ۱۰۰۶۳۵ به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های سروتونینی استفاده شدند.

مرحله اول مطالعه: در این مرحله، ۲۴ سر موش در ۴ گروه مجزای ۶ تایی قرار داده شدند و ۶۰ دقیقه قبل از تجویز پنتوباریتال یکی از موارد زیر را دریافت کردند: محلول سالین نرمال (گروه شاهد) یا یکی از دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم لینالول (که به ترتیب گروه‌های لینالول ۱۰، لینالول ۵۰ و لینالول ۱۰۰ نامیده می‌شوند). بر مبنای نتایج مرحله اول مطالعه، دوز موثر و مطلوب لینالول تعیین گردید.

مرحله دوم مطالعه: برای بررسی مکانیسم دخیل در اثر خواب‌آوری لینالول، ۳۶ سر موش سوری دیگر تحت تجویز دوز موثر لینالول (تعیین شده از مرحله اول) قرار گرفتند سپس در

گزارش نموده‌اند [۳]. در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده در افراد انسانی مبتلا به اختلال اضطرابی فراگیر، اثربخشی تجویز کپسول اسانس اسطوخودوس در بهبود علائم اضطراب در حد اثرات لورازپام گزارش شده است [۴]. همچنین نشان داده شده است که اثرات ضد اضطرابی اسانس حاصل از برگ‌های دارچین تایوانی ناشی از لینالول جزء اصلی اسانس این گیاه می‌باشد [۵]. لینالول یکی از اجزای اصلی اسانس برگ بوی مکزیکی با نام علمی *لیستئا گلاکوسسنس*<sup>۲</sup> شناخته شده است. این ترکیب به عنوان یکی از ترکیبات موثر در عملکرد ضد افسردگی این گیاه معرفی شده است [۶]. این مونوترپنئوئید به عنوان یکی از اجزای عمده اسانس گشنیز و موثر در فعالیت آرامبخشی این اسانس شناخته شده است [۷].

لینالول دارای اثرات قابل توجهی بر سیستم اعصاب مرکزی است. مطالعات قبلی اثرات آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و ضد درد این ماده را نشان داده‌اند [۸]. ارزیابی سایکوفارماکولوژیک لینالول پس از تجویز از راه‌های داخل صفاقی و داخل مغزی نشان‌دهنده اثرات آرامبخش و ضد تشنج قابل توجه آن در موش سوری بوده است [۹]. گزارش شده است که در شرایط برون تنی و درون تنی، لینالول از طریق گیرنده‌های ان-متیل دی اسپارتات می‌تواند فعالیت گلوتمات را تنظیم نماید [۱]. همچنین نشان داده شده است که این ترکیب موجب کاهش آزادسازی و جذب گلوتمات در سیناپتوزوم‌های قشر مخ در موش سوری می‌شود [۱۰].

دمورا لینک<sup>۳</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که استنشاق لینالول در غلظت‌های ۱٪ و ۳٪ موجب افزایش زمان خواب القاء شده با پنتوباریتال و در غلظت ۳٪ موجب کاهش فعالیت لوکوموتور در موش‌های سوری گردید. به نظر می‌رسد که لینالول عمدتاً از طریق آرامبخشی بدون تحت‌تأثیر قرار دادن قابل توجه فعالیت حرکتی موجب افزایش خواب می‌شود [۱۱]. با وجود مطالعات بسیار که نشان‌دهنده اثرات آرامبخش، ضد اضطراب و بهبود خواب لینالول می‌باشد، تاکنون مکانیسم دخیل در اثر خواب‌آور آن مورد مطالعه قرار نگرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات خواب‌آور تجویز سیستمیک لینالول و احتمال دخیل بودن مسیرهای سروتونرژیک و گابائترژیک در آن انجام شده است.

<sup>۲</sup> *Litsea glaucescens*

<sup>۳</sup> de Moura Linck

## نحوه ارائه داده‌ها و آنالیز آماری

نتایج حاصله برای هر گروه از داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده‌اند. برای بررسی اختلاف میانگین میان گروه‌های مختلف ابتدا از آنالیز واریانس یکطرفه استفاده شد و هرگاه که مقایسه بین گروه‌ها با هم مجاز شد، تست تعقیبی استودنت-نیومن-کولس استفاده شد. در هر دو مرحله از آنالیز، مقادیر  $p < 0/05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای انجام محاسبات، آنالیز آماری و طراحی تصاویر، از نرم‌افزارهای اسپ‌اس‌اس<sup>۸</sup> نسخه ۲۳ و میکروسافت اکسل بهره برداری شد.

## یافته‌ها

بررسی مدت زمان خواب و تأخیر خواب در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده لینالول در مقایسه با گروه شاهد در نمودار ۱ نشان داده شده است. همانطور که در نمودار الف مشاهده می‌شود لینالول به صورت وابسته به دوز موجب افزایش زمان خواب در موش‌های تحت تیمار شده است، هرچند که اختلاف میان دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در گروه‌های لینالول ۵۰ و لینالول ۱۰۰ معنی‌دار نمی‌باشد ( $p > 0/05$ ). تأخیر خواب در گروه‌های لینالول ۵۰ و لینالول ۱۰۰ در مقایسه با لینالول ۱۰ و گروه شاهد مقادیر کمتری را نشان می‌دهد اما تفاوت میان لینالول ۵۰ و لینالول ۱۰۰ معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ، نمودار ب). برپایه این نتایج، دوز لینالول ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان دوز موثر برای بررسی مکانیسمی در نظر گرفته شد.

در بررسی مکانیسم دخیل در اثر خواب‌آوری لینالول، تجویز لینالول و وی ۱۰۰۶۳۵ اثر معنی‌داری را در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده لینالول و سرم سالین ایجاد نکرد. تجویز دیازپام همراه با لینالول در موش‌های گروه لینالول + دیازپام منجر به افزایش معنی‌دار در زمان خواب در مقایسه با تمام گروه‌ها به جز لینالول + دیازپام + وی گردید ( $p < 0/05$ ، نمودار الف). از سوی دیگر، تیمار با فلومازنیل در گروه لینالول + فلومازنیل منجر به کاهش معنی‌دار زمان خواب در مقایسه با سایر تیمارها گردید ( $p < 0/05$ ). تجویز فلومازنیل در گروه لینالول + دیازپام + فلومازنیل منجر به کاهش زمان خواب در مقایسه با لینالول + دیازپام شد. مقایسه زمان تأخیر خواب در تیمارهای

شش گروه مجزای عتایی بصورت تصادفی به شرح زیر تقسیم شدند: گروه لینالول + دیازپام: پس از تجویز لینالول، دیازپام را دریافت نمودند؛ گروه لینالول + وی: پس از تجویز لینالول، وی ۱۰۰۶۳۵ را دریافت نمودند؛ گروه لینالول + فلومازنیل: پس از تجویز لینالول، فلومازنیل را دریافت نمودند؛ گروه لینالول + دیازپام + فلومازنیل: پس از تجویز لینالول، دیازپام و سپس فلومازنیل را دریافت نمودند؛ گروه لینالول + وی: پس از تجویز لینالول، دیازپام و سپس وی ۱۰۰۶۳۵ را دریافت نمودند. گروه لینالول + سالین: پس از تجویز لینالول، نرمال سالین را دریافت نمودند.

نحوه ارزیابی اثرات: برای این منظور از روش ونگ<sup>۴</sup> و همکارانش استفاده شد [۱۲]. به طور خلاصه، متعاقب تزریق پنتوباریتال، موش‌ها در تمامی گروه‌ها برای ثبت زمان شروع خواب مورد پایش قرار گرفتند. معیار خواب رفتن برای موش‌ها زمانی است که اگر یک موش به پشت قرار داده شود به مدت ۵ دقیقه در همان حالت باقی مانده و به روی دست و پا برنگردد. در مطالعه حاضر، موش زمانی به خواب‌رفته محسوب می‌شد که در حالت به پشت خوابانده برای ۵ دقیقه می‌ماند، و بدن حیوان شل و حرکات عمده‌ای را نشان نمی‌داد، همچنین به حرکت جسم در مقابل چشمانش پاسخی نمی‌داد. موش‌هایی که در کمتر از ۵ دقیقه رفلکس بلند شدن و برگشتن به روی دست و پا را نشان می‌دادند بیدار در نظر گرفته می‌شدند. زمان خواب از ۱ دقیقه بعد از عدم وجود رفلکس راست شدن تا بازگشت این رفلکس ثبت شد. موش‌هایی که تا ۱۵ دقیقه پس از تجویز پنتوباریتال نخوابیدند از مطالعه حذف شدند.

## داروهای مورد استفاده

پنتوباریتال سدیم از داروسازی آرکون<sup>۵</sup> (دانمارک) و دیازپام از داروسازی کاسپین تامین (ایران) تهیه گردیدند. لینالول و وی ۱۰۰۶۳۵ از شرکت سیگما آلدریج<sup>۶</sup> (آلمان) خریداری شدند. فلومازنیل (آنگزات، هوفمن لاروش<sup>۷</sup>، سوئیس) به عنوان هدیه از دکتر امیر باقرپور تهرانی (دامپزشک بخش خصوصی، کلینیک دامپزشکی تهرانی، بابل، ایران) دریافت گردید.

<sup>4</sup> Wang

<sup>5</sup> Arcon

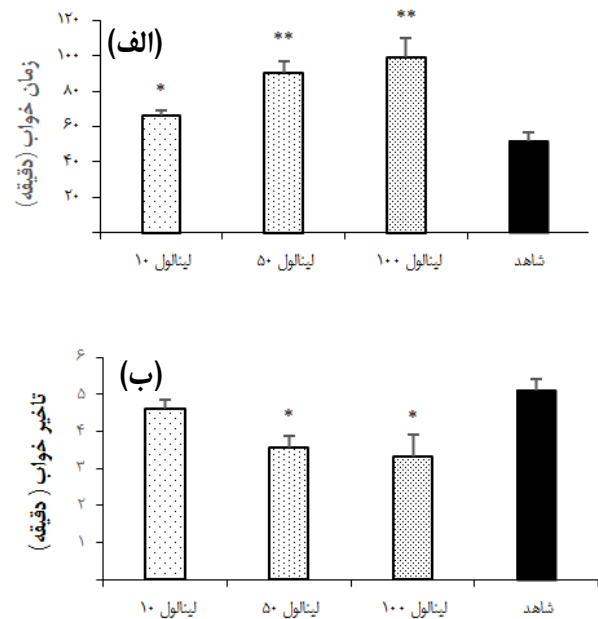
<sup>6</sup> Sigma Aldrich

<sup>7</sup> Anexate, Hofman La Roche

<sup>8</sup> SPSS

نقش گیرنده‌های بنزودیازپینی در خواب از سال ۱۹۷۰ شناخته شده است. آگونیست‌های گیرنده‌های بنزودیازپینی با کاهش زمان به خواب رفتن، افزایش طول مدت و عمق خواب و همچنین کاهش بیدار شدن‌های شبانه داروهای رایج برای درمان بی‌خوابی می‌باشند [۱۳]. نقش سروتونین نیز به‌عنوان مدیاتور اصلی در تنظیم خواب شناخته شده است. اثرات پیچیده سروتونین در تنظیم خواب به عملکرد سروتونین در قسمت‌های مختلف مغز که با کنترل خواب و بیداری ارتباط دارند نسبت داده شده است. پیش‌سازهای سروتونین موجب کاهش حالت بیداری و باعث خواب آلودگی می‌شود. آزمایشات نشان داده‌اند که کاهش سروتونین در مغز که متعاقب ضایعات هسته رافه ایجاد می‌شود باعث بی‌خوابی می‌شود [۱۴]. با توجه به نقش گیرنده‌های بنزودیازپینی و سروتونینی در خواب، نتایج تجویز لینالول همراه با فلومازنیل و وی ۱۰۰۶۳۵ در مطالعه حاضر بیانگر احتمال دخیل‌بودن مسیر گابائترژیک و گیرنده‌های بنزودیازپینی (و نه سروتونینی) در اثر خواب‌آوری لینالول می‌باشد. همچنین تجویز فلومازنیل در گروه لینالول + دیازپام + فلومازنیل، در مقایسه با لینالول + دیازپام موجب کاهش اثرات خواب‌آوری تجویز همزمان لینالول و دیازپام گردید. از سوی دیگر در گروه لینالول + دیازپام + وی تغییر در زمان خواب و تأخیر خواب در مقایسه با لینالول + دیازپام مشاهده نشد. گروه‌های لینالول + دیازپام + فلومازنیل و لینالول + دیازپام + وی به دلیل مقایسه مسیرهای سروتونرژیک و گابائترژیک در اثرات سینرژیستی خواب‌آوری حاصل از تجویز لینالول همراه با دیازپام بوده است.

همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، گاستون<sup>۹</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که تجویز داخل بطن مغزی اسانس تخم گشنیز (کوریندوم ساتیووم<sup>۱۰</sup>) موجب اثرات آرامبخشی در حیوانات تحت مطالعه گردید. نتایج کروماتوگرافی گازی اسانس گشنیز مشخص نمود که بیش از ۸۰٪ از این اسانس را لینالول تشکیل داده است. تجویز لینالول اثرات مشابه با اسانس تخم گشنیز و دیازپام را موجب شد. این محققین پیشنهاد نمودند که لینالول و اسانس تخم گشنیز احتمالاً از مسیری مشابه با دیازپام اثرات آرامبخشی خود را اعمال می‌نمایند [۷]. میوه‌ها، برگ‌ها و ریشه‌های فلفل سیاه<sup>۱۱</sup> دارای خواص دارویی متنوعی است و در



**نمودار ۱-** اثر لینالول بر زمان خواب (الف) و تأخیر خواب (ب) در خواب‌القاء شده با پنتوباریتال. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. \* تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با  $p < 0.05$ ; \*\* تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد با  $p < 0.01$ .

مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است. تجویز لینالول همراه با دیازپام منجر به کاهش زمان تأخیر خواب و تجویز لینالول همراه با فلومازنیل منجر به افزایش در زمان تأخیر خواب در مقایسه با گروه لینالول + سالین شد. تجویز وی در گروه لینالول + وی تأثیر معنی‌داری بر زمان خواب و زمان تأخیر در خواب در مقایسه با گروه لینالول + سالین نداشته است ( $p > 0.05$ ). در گروه لینالول + دیازپام + وی نیز تجویز وی منجر به بروز تأثیر معنی‌دار در مقایسه با گروه لینالول + دیازپام نگردید ( $p > 0.05$ ).

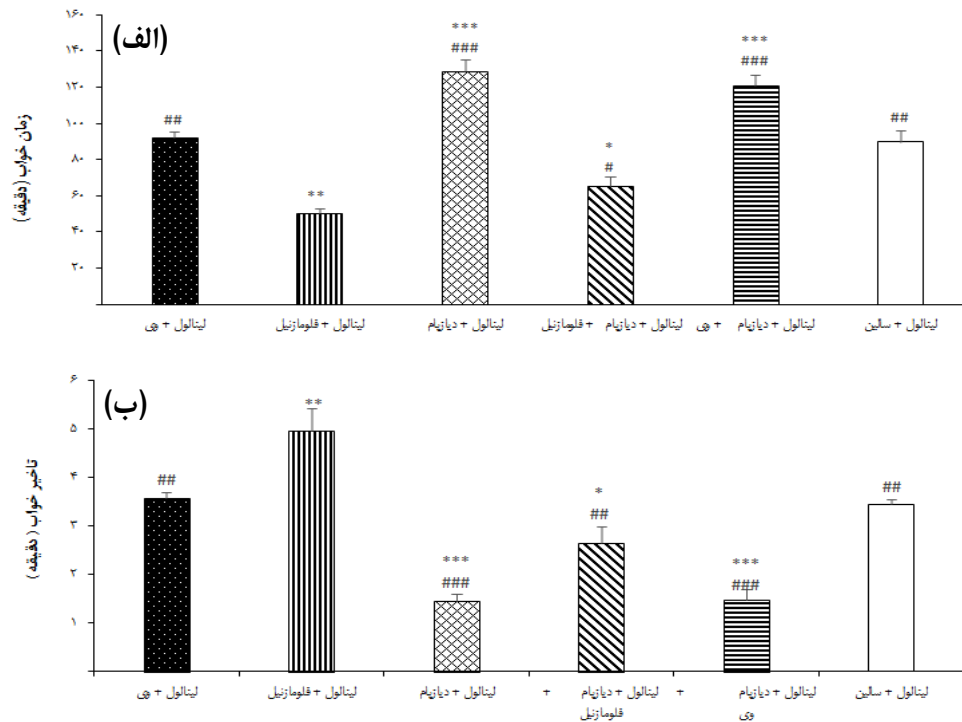
## بحث

در مطالعه حاضر تجویز لینالول منجر به افزایش زمان خواب و کاهش تأخیر خواب در خواب‌القاء شده با پنتوباریتال گردید. نتایج حاصل از تجویز لینالول همراه با دیازپام نشان‌دهنده اثرات سینرژیستیک این دو ماده بر افزایش زمان خواب و کاهش تأخیر خواب است. تجویز فلومازنیل، آتاگونیست گیرنده‌های بنزودیازپینی، منجر به کاهش قابل توجه اثرات لینالول گردید، درحالی‌که تجویز وی ۱۰۰۶۳۵، آتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های سروتونینی نوع ۱ تأثیری بر خواب‌آوری لینالول نداشت.

<sup>9</sup> Gastón

<sup>10</sup> *Coriandrum sativum*

<sup>11</sup> *Piper guineense*



**نمودار ۲-** اثر لینالول، دیازپام، فلومازنیل و وی ۱۰۰۶۳۵ بر زمان خواب (الف) و تأخیر خواب (ب) در خواب القاء شده با پنتوباریتال. داده ها بصورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد نشان داده شده اند. \*: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + سالین با  $p < 0.05$ , \*\*: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + سالین با  $p < 0.01$ , \*\*\*: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + سالین با  $p < 0.001$ ; #: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + فلومازنیل با  $p < 0.05$ , ##: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + فلومازنیل با  $p < 0.01$ , ###: تفاوت معنی دار با گروه لینالول + فلومازنیل با  $p < 0.001$ .

مغز تقویت کنند [۱۶]. اسانس‌های طبیعی متعددی که خواص دارویی و عصبی، مانند خواص ضد درد، ضد التهابی، ضد اضطرابی، ضد افسردگی و آرامبخشی را دارند در ترکیب اجزای شیمیایی تشکیل دهنده خود دارای لینالول می‌باشند. تعداد فزاینده‌ای از مطالعات نشان می‌دهد که به احتمال زیاد سیستم گابائترژیک یا کانال‌های سدیم، در چنین اثرات دارویی دخیل هستند [۱۷].

در مطالعه اثرات ضد اضطرابی استنشاق لینالول در موش‌های سوری و اندازه‌گیری میزان سروتونین در کورتکس فرونتال نشان داده شد که لینالول دارای اثرات قابل توجه ضد اضطرابی بوده است، ولی این اثرات از طریق مسیر سروتونینی نمی‌باشد [۱۸]. همسو با یافته‌های مطالعه فوق، در مطالعه حاضر نیز احتمال موثر بودن مسیر سروتونینی در اثر خواب‌آوری لینالول نشان داده نشد. نقش گیرنده‌های گابا نوع آ در تنظیم اضطراب و آرامبخشی به خوبی نشان داده شده است [۱۹]. میلانوس<sup>۱۲</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۷ اثر لینالول و

طب سنتی آفریقا برای درمان تشنج، روماتیسم و بیماری‌های تنفسی کاربرد دارند. نشان داده شده است که استنشاق اسانس این گیاه دارای اثرات آرامبخش و ضد اضطراب قابل توجه است. ترکیبات اصلی این اسانس لینالول و دی‌متوکسی تولوئن بوده‌اند. این دو ترکیب اصلی نقش مهمی در فعالیت آرامبخشی این اسانس دارند و احتمالاً اثرات آرامبخشی خود را تا حدی از طریق سیستم گیرنده گابائترژیک اعمال می‌کنند [۱۵]. حسین و همکاران به روش الکتروفیزیولوژیکی تأثیر ترکیبات معطر موجود در چای اولانگ را روی گیرنده‌های گابا آزمایش کردند. چای اولانگ یک چای سنتی چینی است که با قرار گرفتن گیاهان در معرض آفتاب و اکسیداسیون قوی تهیه می‌شود. سیس-جاسمون، جاسمین لاکتون، اکسید لینالول و متیل جاسمونات موجود در این چای به طور قابل توجهی پاسخ به گابا را تقویت نمودند. نشان داده شد که استنشاق سیس-جاسمون یا متیل جاسمونات به طور قابل توجهی زمان خواب ناشی از پنتوباریتال را در موش‌ها افزایش داد. نتایج نشان می‌دهد که این ترکیبات معطر می‌تواند توسط مغز جذب شود و در نتیجه پاسخ گیرنده گابا آ را برای ایجاد یک اثر آرامبخش بر

<sup>12</sup> Milanos

داخل سلولی می‌تواند موید بیشتر نقش احتمالی مسیر گابائترژیک در مکانیسم عملکرد لینالول باشد.

### سپاسگزاری

این تحقیق از محل اعتبار ویژه (گرننت) پژوهشی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل انجام گردیده است.

### ملاحظات مالی

این تحقیق از محل اعتبار ویژه (گرننت) پژوهشی دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل انجام گردیده است.

### تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

### نقش نویسندگان

م.ا.ط.: ایده مطالعه؛ م.ا.ط و گ.ص.: طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ م.ا.ط.: انجام مطالعه؛ م.ا.ط. و گ.ص.: آنالیز آماری و نگارش مقاله.

### فهرست منابع

- [1] Coelho V, Giancesini J, Von Borowski R, Mazzardo-Martins L, Martins D, Picada J, Santos A, Brum L, Pereira P, (-)-Linalool, a naturally occurring monoterpene compound, impairs memory acquisition in the object recognition task, inhibitory avoidance test and habituation to a novel environment in rats. *Phytomedicine* 18 (2011) 896-901.
- [2] Prusinowska R, Śmigielski K, Composition, biological properties and therapeutic effects of lavender (*Lavandula angustifolia* L.) A review. *Herba Polonica* 60.2 (2014) 56-66.
- [3] Aprotosoiaie AC, Hăncianu M, Costache II, Miron A, Linalool: a review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour Frag J* 29 (2014) 193-219.
- [4] Woelk H, Schläfke S, A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* 17 (2010) 94-99.
- [5] Cheng BH, Sheen LY, Chang, ST, Evaluation of anxiolytic potency of essential oil and S-(+)-linalool

برخی مونوترپنوئیدهای دوحلقه‌ای را در افزایش ۲ تا ۷ برابری میزان فعالیت مسیر گابائترژیک در کشت سلول هک ۲۹۳ گزارش نمودند [۲۰]. علیرغم مطالعات در رده‌های سلولی، تحقیقاتی که با استفاده از آزمایشات الکتروفیزیولوژی و آگونست‌های گابا آ رادیولیگاند (فلونیترازپام و موسیمول) انجام شده است، نتایج متفاوتی را نشان داده‌اند. یافته‌های مطالعات الکتروفیزیولوژی مهار کانال‌های سدیمی را مکانیسم احتمالی اثر مهاری لینالول بر تحریک‌پذیری عصبی معرفی نموده‌اند [۲۱]. ازسوی دیگر، برخی مطالعات بر اهمیت نقش گیرنده‌های سروتونینی نوع یک آ در اثر ضداضطرابی لینالول تاکید نموده‌اند [۲۲]. مسلم است برپایه نتایج متفاوتی که از مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند بدست آمده، تعیین مکانیسم دقیق اثرات نورولوژیک لینالول ممکن نمی‌باشد.

### نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر بر اساس یافته‌های بدست‌آمده پیشنهاد می‌دهد که لینالول در دوزهای مورد استفاده در این مطالعه احتمالاً از طریق گیرنده‌های بنزودیازپینی و مسیر گابائترژیک بر خواب القا شده با پنتوباریتال موثر می‌باشد و گیرنده‌های سروتونینی نوع یک آ در اثر خواب‌آوری لینالول دخیل نمی‌باشند. مطالعات بیشتر همراه با اندازه‌گیری میزان کلر

from *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaves in mice. *J Tradit Complement Med* 5 (2015) 27-34.

- [6] GuzmánGutiérrez SL, Gómez-Cansino R, García-Zebadúa JC, Jiménez-Pérez NC, Reyes-Chilpa R, Antidepressant activity of *Litsea glaucescens* essential oil: identification of  $\beta$ -pinene and linalool as active principles. *J Ethnopharmacol* 143 (2012) 673-679.
- [7] Gastón MS, Mariana PC, Vázquez AM, Decarlini M F, Demmel GI, Rossi LI, Aimar M L, Salvatierra NA, Sedative effect of central administration of *Coriandrum sativum* essential oil and its major component linalool in neonatal chicks. *Pharm Biol* 54 (2016) 1954-1961.
- [8] Hajhashemi V, Ghannadi A, Sharif B, Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *J Ethnopharmacol* 89 (2003) 67-71.
- [9] Elisabetsky E, Brum LS, Souza D, Anticonvulsant properties of linalool in glutamate-related seizure models. *Phytomedicine* 6 (1999) 107-113.
- [10] Brum LS, Emanuelli T, Souza D, Elisabetsky E, Effects of linalool on glutamate release uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem Res* 26 (2001) 191-194.
- [11] de Moura Linck V, da Silva AL, Figueiró M, Piato

- AL, Herrmann AP, Birck FD, Caramao EB, Nunes DS, Moreno PRH, Elisabetsky E, Inhaled linalool-induced sedation in mice. *Phytomedicine* 16 (2009) 303-307.
- [12] Wang LE, Yan-Jing B, Xiao-Rong S, Xiang-Yu C, Su-Ying C, Fan Z, Qing-Ying Z, Yu-Ying Z, Yong-He Z, Spinosin, a C-glycoside flavonoid from semen Zizhiphi Spinozae, potentiated pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 90 (2008) 399-403.
- [13] Tung A, Mendelson WB, Anesthesia and sleep. *Sleep Med Rev* 8 (2004) 213-225.
- [14] Zhao X, Cui X-Y, Chen B-Q, Chu Q-P, Yao H-Y, Ku B-S, Zhang Y-H, Tetrandrine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid from Chinese herb Radix, augmented the hypnotic effect of pentobarbital through serotonergic system. *Eur J Pharmacol* 506 (2004) 101-105.
- [15] Tankam JM, Ito M, Inhalation of the essential oil of Piper guineense from Cameroon shows sedative and anxiolytic-like effects in mice. *Biol Pharm Bull* 36 (2013) 1608-1614.
- [16] Hossain SJ, Aoshima H, Koda H, Kiso Y, Fragrances in oolong tea that enhance the response of GABAA receptors. *Biosci Biotech Biochem* 68 (2004) 1842-1848.
- [17] Wang Z-J, Heinbockel T, Essential oils and their constituents targeting the gabaergic system and sodium channels as treatment of neurological diseases. *Molecules* 23 (2018) 1061.
- [18] Kawaguchi T, Gotoh L, Taguchi M, Ogushi Y, Hatanaka A, Iida H, Kawasaki H, Effects of inhaled linalool on anxiety related behaviors and frontal cortical serotonin levels in mice. *Med Bull Fukuoka Uni* 48 (2021) 31-38.
- [19] Brohan J, Goudra BG, The role of GABA receptor agonists in anesthesia and sedation. *CNS drugs* 31 (2017) 845-856.
- [20] Milanos S, Elsharif SA, Janzen D, Buettner A, Villmann C, Metabolic products of linalool and modulation of GABAA receptors. *Front Chem* 5 (2017) 46.
- [21] Silenieks LB, Koch E, Higgins GA, Silexan, an essential oil from flowers of *Lavandula angustifolia*, is not recognized as benzodiazepine-like in rats trained to discriminate a diazepam cue. *Phytomedicine* 20 (2013) 172-177.
- [22] Silva Brum L, Elisabetsky E, Souza D, Effects of linalool on [3H] MK801 and [3H] muscimol binding in mouse cortical membranes. *Phytother Res* 15 (2001) 422-425.

## Research paper

Additive effect of linalool on pentobarbital-induced sleep:  
possible involvement of GABAergic pathwayMohaddeseh Abouhosseini Tabari<sup>1</sup>, Goudarz Sadeghi Hashjin<sup>2</sup>1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Amol  
University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

2. Department of Comparative Biosciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 21 September 2021

Accepted: 1 November 2021

## Abstract

**Background and Aim:** Linalool is a monoterpenoid compound that is a major component of the essential oils of some aromatic plants, including lavender. The anxiolytic and sedative effects of this compound have been previously reported. In this study, the effect of systemic administration of linalool and its possible mechanism of action on pentobarbital-induced sleep in mice was investigated.

**Methods:** In the first phase of this study, twenty-four mice in 4 separate groups received linalool at the doses of 10, 50 and 100 mg/kg sixty minutes before pentobarbital administration. Based on the results of the first phase of the study, 50 mg/kg was determined as the effective dose of linalool. In the next step, for determination of the involved mechanism in linalool hypnotic activity, diazepam as a GABA benzodiazepine receptor agonist, flumazenil a GABA benzodiazepine receptor antagonist, and WAY100635 a serotonin receptor antagonist were used.

**Results:** Linalool, especially at the dose of 50 mg/kg, significantly and dose-dependently affected pentobarbital-induced sleep by increasing sleep time and decreasing sleep latency. Co-administration of diazepam with linalool showed synergistic effects and increased sleep time; however, by flumazenil administration these effects were reversed. Administration of WAY100635 did not cause any effect on the increasing effect of linalool on pentobarbital-induced sleep.

**Conclusion:** Linalool may possibly be effective on pentobarbital-induced sleep through the GABAergic pathway.

**Keywords:** Benzodiazepines, Sleep, Serotonin, Flumazenil, Monoterpene

Please cite this article as follows:

Mohaddeseh Abouhosseini Tabari M, Sadeghi Hashjin G, Additive effect of linalool on pentobarbital-induced sleep: possible involvement of GABAergic pathway. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 160-167.

\*Corresponding author: m.abouhosseini@ausmt.ac.ir (ORCID ID: 0000-0002-5930-4979)